

病因病態医学講座 ゲノム科学・微生物学

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	定 清 直	平成 1 8 年 1 0 月～
准教授	千原 一泰	平成 2 2 年 1 月～（平成 2 4 年 1 月～現職）
講師（学内）	竹内 健司	平成 3 年 4 月～（平成 2 4 年 2 月～現職）

2. 研究概要

研究概要

タイトル：病原微生物感染に対する宿主因子についての分子生物学的研究
我々は、「病原菌と宿主との相互作用」についての研究を推進しており、樹状細胞に発現し、真菌や結核菌の受容体として知られるC型レクチン受容体のデクチン-1を介するシグナル経路において、チロシンキナーゼAbI結合タンパク質の一つであるアダプタータンパク質3BP2（AbI-SH3 domain-binding protein-2）が転写因子NF-κBの活性化に関与することを、3BP2遺伝子改変マウス（3BP2DL/DL、3BP2KI/KI）を用いて解明し、その細胞内メカニズムを明らかにした。
また、ウイルスと宿主との相互作用では、C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）の増殖に影響する宿主因子の研究を推進している。最近我々は、AbIがHCVの生活環、特にウイルス粒子形成の過程に関与することを、ゲノム編集により作製したAbI欠損培養肝細胞を用いて解明した。現在は様々なチロシンキナーゼ阻害薬による抗ウイルス効果の検証、他のキナーゼの関与の有無とその作用機序の探索を進めている。

- 1）病原菌・宿主相互作用：病原菌に対する免疫応答に関わる宿主因子の研究
本研究室では、3BP2が抗原受容体の刺激に応じてチロシンキナーゼSykによりリン酸化されることに着目し、免疫応答における3BP2の機能を解析している。最近、CRISPR/Cas9システムを用いて3BP2機能欠損マウス(3BP2 DL/DLマウス)を作製し、3BP2の生理機能を解析した。その結果、3BP2が骨髄由来樹状細胞においてデクチン-1に誘導されるサイトカインの産生に必要なことを見出した。そのメカニズムを解析した結果、3BP2がシグナル伝達分子CARD9を介したバラカスパーゼMALT1の活性化、およびNF-κBの活性化に重要と考えられているMALT1のユビキチン化に必要なことを見出した。以上の結果をまとめ、論文として発表した。（第一研究室）
- 2）ウイルス-宿主相互作用の分子生物学的研究
偏性細胞内寄生体であるウイルスは宿主細胞内の様々な高分子を利用して増殖する。一方、宿主細胞側はインターフェロン（IFN）応答や二重鎖RNA（dsRNA）応答などの自然免疫応答によってウイルス増殖を抑制しようとする。本研究室では、これまで、C型肝炎ウイルス（HCV）と宿主チロシンキナーゼ（TK）AbIやIFNシグナル伝達系との相互作用を明らかにしてきた。TKに関しては、様々な阻害剤が白血病などの治療薬として開発されている。このため、ウイルスがその増殖に当たってTKを利用している場合、TK阻害剤をウイルス性疾患の治療薬として転用する可能性が開けてくる。そこで、現在、AbI以外のTK又はそれらの阻害剤でHCVの増殖に影響するものがないか、探索・研究を進めている。（第二研究室）

- 3)国際交流
インドネシア・アイルランガ大学、米国ラトガース大学からの医学生の短期留学のホストを務めた。またカナダ・オタワ大学を訪問し、女性の健康に関する医工連携・国際共同研究の取りまとめに参画した。

キーワード

生化学、ウイルス学、ゲノム編集、遺伝子改変マウス、オミックス解析、タンパク質チロシンリン酸化酵素、Syk、3BP2、C型肝炎ウイルス、病原体-宿主相互作用、国際交流

業績年の進捗状況

- 1）デクチン-1が誘導する遺伝子発現には、CARD9が必要不可欠と考えられている。HEK293T細胞を使ったin vitro実験系で解析を行ったところ、3BP2IによるCARD9を介したNF-κBの活性化は、CARD9の上流で働くと考えられているシグナル伝達分子Vav2やPKCδにより増強された。また、3BP2IによるCARD9を介したNF-κBの活性化には、CARD9と複合体を形成するシグナル伝達分子BCL10やMALT1、その下流で働くユビキチンリガーゼTRAF6が必要不可欠なことが分かった。さらに、3BP2がCARD9を介してMALT1のプロテアーゼ活性を調節することを見出した。以上の結果は、3BP2がCARD9の機能調節に重要な役割を担うことを示唆している。そこで、骨髄由来樹状細胞を解析したところ、3BP2 DL/DLマウス由来の細胞では、デクチン-1の刺激で亢進するMALT1のプロテアーゼ活性や、NF-κBの活性化に必要なと考えられているMALT1のユビキチン化が著しく減弱することを見出した。そのメカニズムを解析するために、3BP2の会合分子としてシグナル伝達分子Hcls1を同定した。Hcls1をノックダウンした細胞では、デクチン-1に誘導されるIL-10の発現が著しく減弱されることが分かった。
- 2）中国浙江省の紹興大学と本学の間での留学プログラムを介して血液内科医を本講座の研究生として迎え入れ、HCVと宿主チロシンキナーゼの相互作用に関する研究を新たに開始した（2年間の予定）。現在、幾つかのチロシンキナーゼ阻害薬がHCVの増殖に影響することを見出しており、解析を進めている。
- 3）当研究室で開発された研究リソースを用いて、国内外の大学・研究所との共同研究を進めている。今年度はアルツハイマー病の病態について、Syk 阻害剤がtauタンパク質のリン酸化とオリゴマー化を抑制することを見出し報告した。

特色等

- 1）第一研究室では、C型レクチン受容体を介する自然免疫シグナル伝達機構に焦点を当て、ゲノム編集により作成した遺伝子改変マウス、種々のシグナル伝達分子を欠損させた培養細胞を用いて解析を進めている。また、イムノプロットや免疫沈降、レポーターアッセイ、リアルタイムPCRによる遺伝子発現調節の解析、レンチウイルスを使った再構成実験等を駆使し、新たな感染免疫応答のメカニズムを明らかにしようとしている。（第一研究室）
- 2）第二研究室では、ヒト肝細胞株でしか増殖できないHCVの研究などを行っている。このヒト肝細胞由来培養細胞株にCRISPR/Cas9法でゲノム編集を施し、ウイルスと宿主因子の相互作用を研究している。（第二研究室）

本学の理念との関係

当研究室では本学および医学部の理念に則り、医学、なかでもゲノム科学・微生物学分野における真理を深く追求し、研究・大学院教育・学部教育・社会貢献・地域連携・国際交流に貢献し、次世代につなぐための不断の努力を継続している。
さらに第四期中期目標・中期計画において、我々の研究は中期計画(8)～5「がん、神経、免疫・アレルギー・炎症性疾患等の先端的・実践的な医学研究に基づいた新たな医療技術の開発や地域医療の向上を目指し、各分野の根幹をなす、〈中略〉、アレルギー・炎症性疾患の分子病態研究と新規治療法の開発等に注力するとともに、超高齢化社会に対応する地域医療研究との相補的発展を実現する。」に沿って遂行している。

3. 研究実績

区分		編数		インパクトファクター（うち原著のみ）	
		2018～2023年分	2024年分	2018～2023年分	2024年分
和文原著論文		1	0		
	ファーストオーサー	2	0	9.268(9.268)	0(0)
	コレスポンディングオーサー	3	1	14.753(14.753)	5.1(5.1)
	その他	2	1	11.012(11.012)	4(4)
	合計	5	2	25.765(25.765)	9.1(9.1)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

- a. 著書
- b. 著書（分担執筆）
- c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

2422001
Tsubokawa A, Chihara K, Chihara Y, Takeuchi K, Fujieda S, and Sada K.: Adaptor protein 3BP2 regulates gene expression in addition to the ubiquitination and proteolytic activity of MALT1 in dectin-1-stimulated cells., Journal of Biological Chemistry, 300(12), 1079800-1079800, 202412, DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107980., #4

業績一覧

2422002

Yamaguchi T, Hamano T, Sada K, Asano R, Kanaan NM, Sasaki H, Yen SH, Kitazaki Y, Endo Y, Enomoto S, Shirafuji N, Ikawa M, Yamamura O, Fujita Y, Aoki K, Naiki H, Morishima M, Saito Y, Murayama S, and Nakamoto Y.: Syk inhibitors reduce tau protein phosphorylation and oligomerization, *Neurobiology of Disease*, 201, 106656, 20241015, DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106656, #5.1

- b. 原著論文（審査無）
- c. 原著論文（総説）
- d. その他研究等実績（報告書を含む）
- e. 国際会議論文

(3) 和文：著書等

- a. 著書
- b. 著書（分担執筆）
- c. 編集・編集・監修

(4) 和文：論文等

- a. 原著論文（審査有）
- b. 原著論文（審査無）
- c. 総説
- d. その他研究等実績（報告書を含む）
- e. 国際会議論文

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）
- d. 一般講演（ポスター）
- e. 一般講演
- f. その他

(2) 国内学会（全国レベル）

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）

2422003

千原 一泰, 坪川 亜優美, 千 原 悠里, 竹内 健司, 藤枝 重治, 定 清直: 3BP2はC型レクチン受容体dectin-1を介した遺伝子発現を調節する, 第97回日本生化学会大会, 横浜, 20241106

2422004

定 清直, 酒巻一平, 岩崎博道: 福井大学における感染症医療人材養成事業（UF-IDEEP）の総括と今後について, 第98回日本感染症学会学術講演会, 神戸, 20240629

d. 一般講演（ポスター）

2422005

千原 一泰, 坪川 亜優美, 千 原 悠里, 竹内 健司, 藤枝 重治, 定 清直: 3BP2はC型レクチン受容体dectin-1を介した遺伝子発現を調節する, 第97回日本生化学会大会, 横浜, 20241108

- e. 一般講演
- f. その他

(3) 国内学会（地方レベル）

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）

2422006

山内翔太, 竹内健司, 千原一泰, 定 清直: STAT1はインターフェロン- λ によるC型肝炎ウイルスの複製阻害に必須であるが, インターフェロン- α による複製阻害には必須ではない, 第42回日本生化学会北陸支部会, 金沢, 20240601

- d. 一般講演（ポスター）
- e. 一般講演
- f. その他

(4) その他の研究会・集会

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）
- d. 一般講演（ポスター）
- e. 一般講演
- f. その他

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(D) その他業績

4. グラント取得

(A) 科研究費・研究助成金等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	研究期間	金額（配分額）
区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	研究期間	金額（配分額）
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究 (C)	3BP2が真菌に対する免疫応答を調節する新たなメカニズムの解明	千原 一泰	定 清直, 竹内 健司	20220401-20250331	¥1,300,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究 (C)	3BP2が真菌に対する免疫応答を調節する新たなメカニズムの解明	千原 一泰	定 清直, 竹内 健司	20220401-20250331	¥1,300,000

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
共同研究	学校法人金沢医科大学	細胞内アセチルコリン受容体を介する神経伝達機構の解明とアルツハイマー病治療戦略	定 清直	20220401-20250331	¥0
共同研究	学校法人金沢医科大学	細胞内アセチルコリン受容体を介する神経伝達機構の解明とアルツハイマー病治療戦略	定 清直	20220401-20250331	¥0

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
----	-----	-----	------	------	------

(B) 奨学寄附金

受入件数	1
受入金額	¥400,000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

(B) 学会の実績

学会の名称	役職	氏名
日本生化学会	一般会員	定 清直
米国免疫学会	一般会員	定 清直
日本分子生物学会	一般会員	定 清直
日本ウイルス学会	一般会員	定 清直
日本感染症学会	一般会員	定 清直
日本分子生物学会	一般会員	竹内 健司
日本ウイルス学会	一般会員	竹内 健司
日本細胞生物学会	一般会員	千原 一泰
日本生化学会	一般会員	千原 一泰
日本分子生物学会	一般会員	千原 一泰

(C) 座長

国内学会 (全国レベル)	学会名	氏名
-----------------	-----	----

(D) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	査読・編集	委員長（主査）・委員の別	氏名	査読編数
----------	-------	--------------	----	------

(E) その他

2422007 白翁の種痘功績理解（福井、yahoo、excite）, 20250119
2422008 映画「雪の花」トークイベント（福井新聞）, 20250110
2422009 感染症医療の今昔紹介 笠原白翁主人公の映画公開記念 大安禅寺で18日トーク催し（福井新聞）, 20250110
2422010 「雪の花」医師ら深掘り 大安禅寺で来月トークイベント（読売新聞）, 20241224
2422011 米医学生が福井大で研修（県民）, 20240713

6. 産業・社会への貢献

(A) 国・地域等への貢献

(1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関の名称等	委員会の名称等・役割	氏名	期間
	福井県衛生環境研究センター	倫理審査委員（委員長）		20240401-20260331

(2) 社会人等への貢献及び学校等との連携・協力による活動

区分	活動名・活動内容	主催者・対象者等	氏名
----	----------	----------	----

(B) 国際貢献

活動名・活動内容	氏名	相手方機関名	役割	期間	活動国名
----------	----	--------	----	----	------

(C) その他業績

(D) 特記事項