

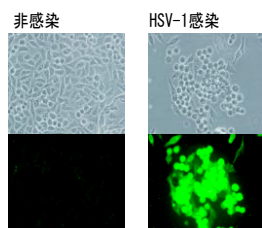
病原微生物と宿主のせめぎあいを分子レベルでひも解く

微生物学講座 藤井暢弘

細菌、ウイルスを問わず感染症は人類にとって決してなくなることはない脅威のひとつです。抗菌薬、ワクチンの開発や環境衛生の向上で多くの感染症を克服する一方で、医療技術の高度化に伴い免疫力の非常に低下した易感染宿主が増加したり、SARSコロナウイルスや高病原性インフルエンザウイルスなど今までになかった感染症が出現しています。

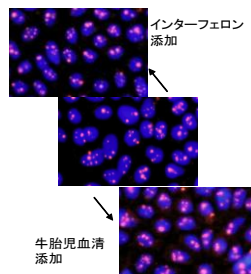
私たちは、ヒト（宿主）と病原微生物との関係に焦点をあてて研究しています。最大のトピックスはウイルスによる宿主自然免疫系の攪乱です。病原微生物が宿主に感染するには宿主の様々な免疫機構から逃れたり抑え込んだりしてその高い障壁を通り抜ける必要があります。ウイルスを抑え込む自然免疫の中で最も重要なものにインターフェロンがあります。ウイルスはインターフェロンの産生や情報伝達系を様々な戦略で抑制しています。私たちの研究成果から例を挙げると、ムンプス（おたふくかぜ）ウイルス感染では、ウイルスのV蛋白質がインターフェロンの情報を伝達する転写活性化因子STAT1のプロテアソームによる分解を亢進していることを発見しました。すなわち情報伝達ツールの枯渇です。麻疹（はしか）ウイルス感染ではV蛋白質がインターフェロン受容体複合体に細胞質側で相互作用して情報の伝達を阻害していることを明らかにしています。私たちは、これをウイルスによる情報伝達のフリーズと呼んでいます。インターフェロン以外にも麻疹ウイルスは単球系の細胞においては外来微生物を異物としてパターン認識するToll-like receptorからの情報伝達を抑制し、炎症性サイトカインの産生誘導をおこさなくしていることを見い出しています。

このように、微生物は宿主の様々な細胞と出会い、宿主の免疫作用に繰り返し戦いを挑んでいくことで、疾病の発症へと向かわせているのです。私たちは分子レベル、細胞レベルでウイルスと宿主の関係を詳細に明らかにしていくことで感染症発症に重要な役割を担っている現象を解明し、さらに新しい抗ウイルス剤やワクチンの開発戦略に応用していくことを目指しています。一方、微生物の感染は宿主への“侵襲”のひとつととらえることができ、私たちの研究はガンや様々なストレスなどに対する宿主応答の研究にも密接につながっています。世の中にはまだまだ原因不明の疾患が存在します。この中には、慢性感染や潜伏感染を含めて感染した病原体がその発症に直接あるいは間接的に関与しているものがあると考えられます。私たちは、このような観点で様々な原因不明の疾患と微生物感染の関連についての研究にも挑戦しています。



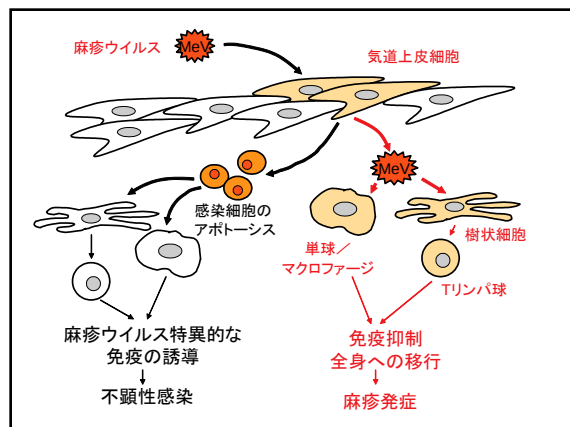
ヒト単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) の感染による細胞変性効果

ヒト羊膜細胞株FL(左)とFL細胞にHSV-1を感染させた16時間後の細胞(右)。上段は位相差顕微鏡による観察。下段は蛍光抗体法によるHSV-1抗原の検出



抗ウイルス活性を示す polymyelocytic leukemia protein (PML) の Caco-2 細胞における発現

ヒト大腸癌細胞株Caco-2を無血清培地で培養。インターフェロン添加時と20%牛胎児血清添加時のPMLの発現を蛍光抗体法で検出した。核(青色)の中に粒状に分布するPMLが観察できる。インターフェロン添加時よりも血清添加による上昇が大きいことがわかる。



麻疹ウイルス感染と発症への流れ

赤で示した経路が麻疹発症までの流れ、黒で示したのが宿主免疫による作用でウイルスが排除され不顕性感染となる流れ。ウイルスは宿主の様々な細胞と出会い、それぞれの免疫を克服しながら発症へと向かう。