

講義録：「最先端ウイルス学入門」第1回 細菌より小さな病原体の発見から

ウイルスの認定に至る研究の道筋、ウイルスの宿主細胞への感染、増殖のシステムまで

11月15日(土)10:30に行われた医学部堀田先生による「ウイルス学」第一回目の講義の内容を紹介しよう。

19世紀後半に世界で始めてウイルスの存在に気づいた。パスツールなどの細菌研究者たちが研究の過程で細菌ろ過器¹(素焼き製で1マイクロメートル程度の孔があるのフィルターで細菌は通り抜けることができない)を通り抜ける病原性の物質を発見した。この病原性の物質が「生物体」か単なる「毒素」かを調べる研究が始まる。それには、ろ液を希釈して判定する方法がある。毒素なら薄めてゆくところある限界で病原性が無くなる。しかし、生物体であれば、自ら増殖するため薄めても病原性が維持される。ついに、細菌より小さいウイルスが発見されたのだ。現在の技術ではフィルターの目の細かさを自由に制御することが出来る。フィルターの目の細かさを変えて通り抜けるウイルスのサイズを調べると、ウイルスのサイズは100nm程度²であることが分かった。また、電子顕微鏡³(原子サイズまで拡大して見ることが出来る顕微鏡)を使って、ウイルスの姿を拡大して見ることが出来るようになった(右図:高大連携通信既刊で紹介済)。普通の細胞(原核細胞と真核細胞(DNA、RNAともに持つ))の細菌と、ウイルス(RNA、DNAのどちらか一方を持つ)の違いを詳しく説明された。ウイルスが生物体に感染(ウイルスの遺伝子(DNA、RNA)を細胞に注入させる仕組み)するには細胞にとりつくたんぱく質が必要になる。ウイルスは自分の遺伝子と感染するためのシステム(特別のたんぱく質)の必要かつ最小限の部品しか持たない構造だ。

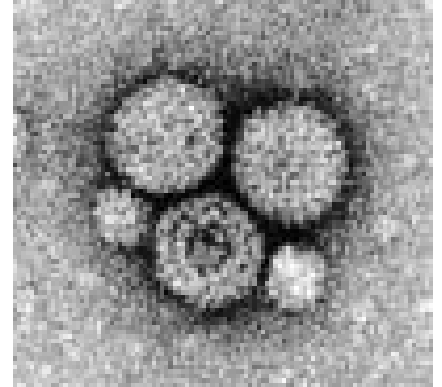


図1 B型肝炎ウイルスの電子顕微鏡写真

エイズウイルスがどのように人間の免疫機能を低下させしに至らせるのか?

エイズウイルスはヘルパーT細胞、リンパ球に感染する。これは、エイズウイルスの特別のたんぱく質(感染システム機能を発揮するたんぱく質)が、宿主細胞表面の目印(ウイルス・レセプタ)に取り付き、エイズウイルスは自分の遺伝子を注入する(感染する)。ウイルスは特定の細胞にしか感染できないのだ(レセプタが合わなければ感染できない)。遺伝子を注入された細胞はウイルスに細胞の諸機能⁴を乗っ取られ、ウイルスを増殖させ、最終的には細胞が破壊される。エイズが感染する細胞は免疫機能を担っているため、免疫機能が低下し、免疫不全症で死に至るのだ。

ヒト・ゲノム計画の成功により、これから何が出来るようになるのか?

ヒトゲノム・プロジェクトにより、人間の遺伝子の全解読に成功した。今後、この遺伝子情報を読解し、それぞれの遺伝子がどのような働きをしているかを調べる(ポスト・ゲノム)研究になる。遺伝子を調べてゆくと、人間が生きてゆくために必要な遺伝子はその一部に過ぎないことが分かってきた。過去にウイルスが人に感染し、人の遺伝子に組み込まれたと考えられるウイルス遺伝子の部分が50%ほどになるのではないかと?という事実まで分かってきた(びっくり!)

RNAしか持たないウイルスが生きてゆけるシステム～「逆転写酵素」の働きとは～

遺伝子の本体はDNA(デオキシリボ核酸)だ。セントラルドグマによると生物が活動するとき、DNAポリメラーゼがDNAの必要な部分をコピー(転写)しRNAを作る。RNAが細胞のタンパク合成機能を制御し必要なたんぱく質(酵素)を生成し、生物活動を維持する。RNAからDNAに戻ることが出来ればウイルス(RNAしか持たない)が生きるシステムが完成する。RNAからDNAを作るには逆転写酵素が必要だ(1970年頃発見⁵)。レトロ・ウイルスというものは遺伝子がRNAで、この仕組みを使って宿主細胞内で自分の遺伝子DNAに変換する。そのとき、宿主細胞の中に自分の細胞が作り出した自分のRNAすらも同様にDNAに変わってしまうことになる。それらのDNAは本来持つ2本鎖のDNAの断片になる。宿主細胞のDNAにこの断片DNAを取り込んでしまう仕組みがそこで起こる(遺伝子組込みシステム:これの機能を遺伝子工学で利用できる)。これが先ほど紹介したヒト・ゲノムで分かった「無駄な遺伝子の部分」が出来た原因と考えられるのだ。ウイルスは自分の遺伝子を組み込みに成功し、宿主細胞はだまされた形で自分の遺伝子のつもりでその部分の情報どおりにタンパク合成システムを使ってウイルスの遺伝子を作り出すことが出来る。(志)

1 細菌は約1ミクロン(μm)程度のサイズで、目の細かいフィルターでろ過するとフィルターによって取り除くことができる。
2 単位の補助記号には3桁ごとに決められている。10³がm(ミリ)、10⁶がμ(マイクロ)、10⁹がn(ナノ)、10¹²がp(ピコ)です。したがって、1nm(1ナノメートル)とは10⁹メートルだから、10億分の1メートルということになります。
3 普通に使われている光学顕微鏡は細菌のサイズまでしか見えない。ウイルスは光学顕微鏡では見えなかったため「不可視病原体」とも呼ばれていた。
4 ウイルスは、細胞が持っている生きてゆく機能(エネルギー代謝機能、タンパク合成機能など)を持たない。その代わりに、宿主細胞(ウイルスに感染される細胞)に侵入し、その細胞の機能に乗っ取り、ウイルスがその機能を使って自分自身を増殖する。
5 アメリカ人、テビン、ボルチモアにより発見。ノーベル賞受賞になった研究。

高大連携講義 第10回「神経細胞の構造と機能」

理学部 生物学科 前川昌平先生

理学部生物学科でどんな研究をする？～医学領域の研究を理学部生物学科でしているのだ～

11月19日(水)第10回高大連携特別講義は理学部生物学科前川先生が担当します。現在の理学部生物学ではどのような研究がなされているのか、その姿が感じられる講義になるのではないのでしょうか？従来、理学部は「自然の摂理の真理を探る」ことが第一で、アカデミックな研究が中心で、実用的なレベルの研究を考へないことが多くありました。しかし、このような姿勢では研究費を獲得することが難しい時代になってきました。「アカデミックな研究から、実用的な研究へ」という傾向が理学部でも進んでいるのが最近の傾向です。

アルツハイマー症(老人性痴呆症)

検索サイト Google (<http://www.google.co.jp/>) で前川先生の研究内容を調べてみましょう。キーワード欄に「神戸大学」、「前川昌平」と入れて検索をかけてみました。すぐに右に示すような情報(その一部)が出てきます。この内容から見ると、中枢神経などに関する医学的な研究のようです。そのほかの検索結果も含めて先生の研究を想像すると、脳神経の障害とコレステロールの関連の研究に係わっているようです。

老人性痴呆症(老人ボケ)として知られているアルツハイマー症は高齢化社会を迎えて大きな問題となる脳の病気の一つです。脳神経は体の情報を担う中心です。外界の状態を把握し、肉体や精神的にコントロールするシステム全てにかかっています。その一部が損なわれ、その結果、生活行動がおかしくなる。

若い頃の古い記憶はしっかり残っている一方、直前の新しい記憶が出来ないなどの障害が発生します。食事が済んだ直後に「めしはまだか？」など、直前にした行動について覚えることが出来ないのです。

若い頃の記憶により、その地に行こうとするが、家を出てすぐにいま歩いている道が分からなくなってしまう、その結果徘徊する(うろろする)ようになるのです。

アルツハイマー症の原因は？「脳神経の死滅による脳の萎縮」なのだが

このような症状は、脳の一部が損なわれることから起こります。原因は特定の部分の脳神経が衰退・死滅してゆくためであることは、X線CT検査で脳の輪切映像(断層写真)を見ればすぐに分かるのです。分かったからといって、アルツハイマー症が解決することはありません。その治療を可能とするには、「なぜ?」、「どうして?」脳神経細胞が死滅するのかを突き止めることで、脳神経がそのようにならないようにする薬などが開発可能となるのです。

脳神経細胞が衰退・死滅する原因が何か?と考える研究は世界中で進んでいます。その原因として「アルミ説」が昔から有名ですが、前川先生の研究によると「コレステロール」がその原因に大きく関わっているようです。

今回は、11月19日(水)17:00～(神大) 高大連携 第10回「神経細胞の構造と機能」理学部 生物学科 前川昌平先生担当です。

受付番号:0302121412

■論文/生物/公募研究代表

前川 昌平/神戸大学大学院自然科学研究科

□タイトル: The arrangement of cholesterol in membranes and binding of NAP-22

◆著者: Eband, R.M., Eband, R.F., Maekawa, S.

▼キーワード: NAP-22, lipid binding, cholesterol, neuron

●ジャーナル: Chemistry and Physics of Lipids

○巻号ページ年: 122, 33-39, 2003

◎概要: NAP-22は中枢神経細胞膜に局在し、細胞膜中にコレステロールの集積した膜領域を形成する機能を持つ。本研究ではNAP-22がフォスファチジルコリンとコレステロール、あるいはフォスファチジルセリンを含む人工膜に特異的に結合すること、この結合にN端のミスチル基が重要であること、さらにN末端の19アミノ酸残基のみでは不十分であることを見出した。

受付番号:0302121422

■論文/生物/公募研究代表

前川 昌平/神戸大学大学院自然科学研究科

□タイトル: The lipid binding activity of a neuron specific protein NAP-22

studied in vivo and in vitro.

◆著者: Terashita, A., Funatsu, N., Umeda, M., Shimada, Y., Ohno-Iwashita, Y., Eband, R.M., Maekawa S.

▼キーワード: NAP22, neuron, cholesterol, lipid modification

●ジャーナル: J. Neurosci. Res.

○巻号ページ年: 70 172-179, 2002

◎概要: NAP-22が細胞膜中に特定脂質の集合領域を形成することを培養細胞での発現で確認した。更にNAP-22の脂質結合活性の存在部位をC端よりの欠失体を大腸菌に発現させ、人工膜との結合を見ることで解析した。N末60アミノ酸残基に活性が存在することを見出した。

受付番号:0302121429

■論文/生物/公募研究代表

前川 昌平/神戸大学大学院自然科学研究科

□タイトル: Localization of cyclic nucleotide phosphodiesterase2 in the brain-derived Triton-insoluble low-density fraction(raft).

◆著者: Noyama, K., Maekawa S.

▼キーワード: neuron, membrane, cAMP, cGMP, PDE

●ジャーナル: Neurosci. Res.

○巻号ページ年: 45, 141-148, 2003

◎概要: ラット脳由来のシナプス細胞膜より調製したラフト画分中にサイクリックヌクレオチド代謝酵素の検索を行いサイクリックヌクレオチドフォスフォジエステラーゼ2が局在することを薬理的、免疫学的に示した。

16. 哺乳類神経細胞膜ラフト領域の構築機構と機能解析

神戸大学大学院 自然科学研究科

教授 前川 昌平(まえかわ しょうへい)

助成総額 5,000(千円)[平成15年度までの継続研究]

我々の体はコレステロールの摂取、輸送、排出を厳密に調節しているが、このバランスの乱れが動脈硬化のみならずアルツハイマー病といった老化に伴う疾患の背景にあると考えられてきている。コレステロールは細胞膜の成分として主に機能するが、本研究は中枢神経系の細胞膜におけるコレステロールの役割という観点からの神経機能解析をめざしている。神経細胞膜の構築とその調節機構を知ることにより、老化に伴う神経機能低下や種々の疾患による神経細胞死の分子的理解に貢献することが期待できる。