

長崎大学熱帯医学研究所 病変発現機序分野

岩崎琢也

国立感染症研究所感染病理部より長崎大学熱帯医学研究所宿主病態解析部門病変発現機序分野に赴任し、18ヶ月を経過した時点でこの原稿の依頼を受けました。

赴任に際し友人のウイルス学研究者より受けた助言が、『新米の教室主任はコンピューターの Roll Playing Game (RPG) の主人公のようなもので、必要なアイテムとマジックスペルと能力を手に入れ、仲間を増やし、次々とダンジョン dungeon を征服し、目的地点を目指せ』でしたが、未だに必要なアイテムは不十分であり、なかなか目的地点の麓までたどり着けそうにもありません。

熱帯医学研究所（熱帯研）は大学附属研究所、いわゆる附置研で、設置の目的はいうまでもなく熱帯医学の研究です。歴史的には戦前の1942年に長崎医科大学附属東亜風土病研究所として設置され当初病理学科と細菌学科の2部門設置されたようです。当時の資料は1945年8月9日の被爆で大部分消失してしまいましたが、本研究所の協力で、1942年の長崎におけるデング熱流行時に人体より分離された望月株はどこかに残っているようです。

1967年に現在の熱帯医学研究所と改称され、現在では11分野1センター（うち2分野は客員）に分割され、40名弱のスタッフが研究し、本年4月には新しくBSL2・BSL3研究施設を有した研究棟も完成しました。ウイルス関係の研究を行っているのは分子構造解析分野（森田公一教授）と当教室です。森田教室では日本脳炎ウイルス、デングウイルス等の節足動物媒介フラビウイルスを主体とした研究を主体にされ、熱帯地域におけるフィールド調査も行っておられます。

当教室のお経のような分野名も簡単にいえば病理学の研究分野を意味し、赴任時の教室スタッフ3名は人体病理学の研究者でした。病理学教室では疾病の発症機序ならびに形態変化の研究を行っていますが、とくに人体の生検・手術材料・剖検の病理学的診断に主体をおき、とくに腫瘍に研究している教室が多く、感染症の発症病理の解明を目的とした研究者は天然記念物的（古典的）存在であり、逆に言うと希少価値が高いと皮肉られる存在です。

病理学の解析において最も重要な点は肉眼的に組織をよく観察し、光学あるいは電子顕微鏡で観察できる標本作製し、正常構造との違いを把握することです。この過程は：①組織・細胞標本を固定する。②パラフィン・樹脂あるいは凍結包埋する。③薄切する。④薄切標本を染色するからなります。この過程は非常に sensitive であり、どれかが不十分であってもデータ解析がきちんと出来るきれいな標本ができありません。これらのプロセスをきちんとできる研究室にするのが最初の目的となりました。

ウイルス感染症の病理学的解析においてはウイルスゲノム・中間複製体・転写産物・ウイルス抗原（構造蛋白・非構造蛋白）の検出が基本的作業であり、これらの免疫組織学的ならび

に *in situ* hybridization による解析に必要なプローブ、抗体等を作製する研究機器・器具を取りそろえ、手順を整えることが必要となりました。赴任時にはこれらの作製と保管に使用できる施設は教室になく、スペースの確保とこれらの機器の入手から開始しました。

本研究所では学部学生を対象とした教育を行っておりませんが、博士課程を有し、何名かの大学院生が存在し、また諸外国からの国費留学生も研究しています。また、JICA 研修員が毎年10名、希望に沿って各分野に1・2名配属され、11ヶ月間研究を行っています。さらに、日本で唯一の熱帯医学研修課程が毎年行われ、15名の研修生が6月から8月の3ヶ月の間集合し、朝から晩まで熱心に熱帯医学の研修をうけています。この研修課程での講義・実習が本研究所のスタッフの duty として要求され、当教室では熱帯医学の病理学、とくに感染症の講義・実習を行っています。

熱帯医学における感染症の重要性は言うまでもないことですが、問題とされる病原体はウイルスのみならず細菌・寄生虫など非常に広範囲であり、結核、マラリア、リーシュマニア症、トリパノソーマ症（シャガス病等）、フィラリア症などの感染症も守備範囲とされています。非常に種々の病原体が熱帯地域では待っています。赴任する以前はウイルス感染症の感染病理学に的を絞ってきて研究を行っていましたが、それでも対象とするウイルスがパルボウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、エンテロウイルス、インフルエンザウイルス、風疹ウイルス、狂犬病ウイルスとあまりにも多様であるとしばしば擲揄されていました。が、この1年半でさらに寄生虫感染症まで守備範囲を広げてしまい、頭の中は混沌としてしまいました。こういう最中にこの依頼をうけ、やはりウイルスの研究をしなければと反省しております。

当教室のウイルス研究スタッフは現在、私を含めて2名の教官、1名の非常勤、2名の大学院、病理学希望の2名のJICA 研修員（今年はベトナム人医師のCuongさんとギニア人医師のCheickさん）と小所帯です。助手の早坂大輔博士は北海道大学獣医学高島教室出身で、高島郁夫教授が分離された日本のダニ媒介脳炎ウイルスの感染性クローンを樹立し、現在その phenotype の *in vitro* ならびに *in vivo* の解析を行っています。ダニ媒介脳炎は自然が原生的な地域にのみ存在している疾患で、本研究所が対処していくべき疾患の一つです。また、同じフラビウイルスの日本脳炎との相違点も解析に値すると考えます。とくに日本脳炎に比較し、ダニ媒介性脳炎の発症率（ウイルス感染した宿主で脳炎に進展する頻度）は非常に高く、約10%とされています。同じフラビウイルスによる脳炎でもこのような発症率が非常に異なることはあまり知られていない点ですが、研究の対象として重要なポイントの一つと考えています。

私自身は種々のウイルス感染の動物実験モデルの開発とその病理学的解析を行い、種々の感染症に共通して存在する側面と特異的側面を明らかにしたいと考えて、研究を行ってきました。多くの共同研究者に恵まれ、種々の研究を行ってきました。

現在は東京都立神経研の小池智博士とポリオウイルスレセプターのトランスジェニックマウスの感染実験における病理学的解析が進行中で、レセプターのプロモーターを genomic から universal に発現させる様式に変更させると、ポリオウイルス接種後の神経病変が著しく変化することを見出しました (Ida-Hosonuma M et al. J Gen Virol 83: 1095-1105, 2002). 今後、さらに種々の免疫機構を欠損したマウスとこのマウスを掛け合わせるにより、ウイルス感染が種々の免疫、とくに自然免疫系により制御されているかを *in vivo* の解析で徐々に明らかにしていきたいと願っています (細沼美樹ら: ポリオウイルスの組織特異的感染に対する 1 型インターフェロンレセプター欠損の影響. 第50会日本ウイルス学会, 2002, 10, 16, 札幌).

手足口病の原因ウイルスであるエンテロウイルス71は1997年のマレーシア, 1998年, 2000年の台湾で大流行し, 多数の小児に重症な神経症状を引き起こし, 100例以上の死亡が報告されました. 同じ手足口病の原因ウイルスであるコクサッキーウイルス A16ではこのような重症化はなく, 発症病理の点でも興味を持たれる点です. 同じエンテロウイルスであるポリオウイルスによるポリオがワクチンにより撲滅されつつある現在, このエンテロウイルス71は次に問題とされるべきエンテロウイルスです. 感染研ウイルス2部・感染病理部・動物実験施設との共同でこのウイルスの免疫組織学的解析に必要な抗体を作製し, カニクイザルを用いた感染実験を行い, 人体感染例に類似した神経病変をサルにおいて再現する感染実験モデルを開発しました (Nagata N et al. J Med Virol 67: 207-216, 2002). さらに, このモデルを使用して種々の変異ウイルスの病原性を解析し, ウイルスゲノムの変異による神経病原性の変化について検討しているところです.

狂犬病は世界では毎年3万人以上が死亡している疾患で, その大部分はアジアを中心とした熱帯地域で発生しています. 感染研獣医学部の井上智博士と共同でこの疾患の免疫組織学的診断に必要な抗体を作製し, 種々の遺伝型のリッサウイルスの診断に使用できることを確認してきました. 今後, アジア各地で分離されたリッサウイルスについて *in vivo* の病原性を解析を進行する予定です.

ニパウイルスは麻疹ウイルスと同じパラミキソウイルスに分類され, 1998年から99年にかけてマレーシアのマレー半島を中心として流行したコウモリ, ブタ, ヒト間の人獣共通感染症です. ブタでは呼吸器症状を主体とし, 人体では神経症状が主体となります. 当研究所の森田教室と共同でこのウイルスの診断系の開発を現在行いつつあります. 幸いなことにこの感染は多数のブタの屠殺により終焉を迎えましたが, 野生のコウモリがこのウイルスを保有していることが示唆されており, いつ再興してもおかしくない状況にあります. 稀少感染症, 特に熱帯地



写真 当教室でウイルス研究を行っているスタッフ

左から Cuong, 安部, 岩崎, Cheick, 早坂, 亀井, 福岡さん

域での感染症に対しての診断系の確立を今後も行っていきたいと考えています.

もともとはヘルペスウイルス研究, とくに前初期蛋白の抗体作製と作製した抗体による初期あるいは不全感染細胞の同定に主たる興味をもってウイルス感染症の発症病理の研究を行ってきました. この面での研究には未だ持って魅力を感じ, 研究を続けております. 現在は単純ヘルペスウイルス1型ならびに2型の前初期遺伝子細胞発現細胞の *in vivo* での動態に焦点をあてて動物実験を行っています. VZV の前初期遺伝子細胞の *in vivo* については国立霞ヶ浦病院の村木良一博士と臨床検体を解析中です.

多くの新興ならびに再興感染症は熱帯地域から発生する傾向にあります. エボラウイルス, ハンタウイルス, ニパウイルスなど, 稀少な感染症ですが, 死亡率が非常に高い疾患が多いのも特徴的です. これらのウイルスの解析にはBSL3あるいは4の高度の生物学的封じ込め施設が要求されるものも多く, 研究内容は非常に制限されてしまいます. しかし, 熱帯地域の感染症の診療においては, これらの病原体を有した症例が対象となっている場合も想定され, 今後の研究においては十分に配慮していくべき点です. 本研究所が熱帯医学の中心的存在として国内で存続していく上ではこの点を考慮しながら, さらに熱帯地域に貢献できる研究を継続していく必要があると考えています.

RPGの主人公としては未だに最初のダンジョンに到達し, クリアしていない状況です. 10年任期スタッフとしては心許なく感じるがありますが, 徐々に研究所内に共同研究者を増やしながら, 目的地に到達したいと念じています. 教室紹介の機会を与えていただいた編集スタッフに感謝いたします.