

教室紹介

大阪大学微生物病研究所エマージング感染症研究センター
松浦善治

(e-mail matsuura@biken.osaka-u.ac.jp)

未知の感染症が新たに出現した場合を新興感染症と呼び、また、一旦過去に制圧されたかに思われていた感染症が再び出現した場合を再興感染症と呼びます。当研究センターは、このような新興・再興感染症を研究対象として1997年に設立され、初代教授として国立感染症研究所研病理部長（現副所長）の倉田毅先生が就任され、その礎を築かれました。その後2000年4月から松浦が担当させていただくことになりました。

これまでのウイルス研究は遺伝子の構造や感受性を示す宿主の種（ヒト、家畜、昆虫、植物、細菌）あるいは、感染の結果である病状により分類されてきました。従って、自ずとその研究者間での交流も限られ、ウイルス全体を俯瞰し横断的に研究することはあまり行われてきませんでした。そこで、当研究室はできる限りいろいろなウイルスを研究対象として、分子生物学的手法を駆使した基礎研究（感染、複製、発癌機構等の解析）を進め、その成果を基にしたウイルスの利用法（遺伝子導入・治療ベクター開発）並びにウイルスの制御・排除法（ワクチンや抗ウイルス剤の開発）について研究を展開しようと考えています。さらに、得られた研究成果を広く社会的に還元するため、知的財産権の産業界への移転、あるいはそれを基にした企業化も積極的に進めようと思えます。現在は、我が国で第二の国民病と言われている新興感染症、C型肝炎ウイルス（HCV）の基礎研究をメインテーマにしています。また、C型肝炎のような治療困難な感染症の新しい予防・治療法の開発に向けた研究も行っています。さらに、HCVのような培養細胞で簡単に増やすことが出来ないウイルス感染症の研究や遺伝子治療に欠くことができない効率の良いウイルスベクターの開発も進行中です。以下の3つの研究テーマが現在進行中です。

1 HCVに関する研究

輸血や血液製剤は近代医療に不可欠なものである反面、患者は常に感染症や免疫副反応などの問題に曝される事になります。このような感染症の典型例がHCV感染でした。我が国では高感度な献血のスクリーニング法が導入され、輸血によるHCV感染はほぼ制圧されました。しかしながら、世界では2億人もの感染者が存在し、さらにHCV感染と肝癌発症の相関が科学的にも証明されています。すなわちHCVがヒト癌ウイルスであるのは明白な事実です。日本だけでも既に感染者が二百万人を越えると推測され、C型肝炎は今では我が国の第二の国民病と言われており、感染者の発症予防法の確立が強く望まれています。HCV研究の最大の障害は本ウイルスを効率よく複製できる細胞培養系が存在しないことです。当教室では、以

下のテーマに関して研究を進めています。1) HCVのエントリーリセプターとシグナルリセプターの解析：これまでの成績から、ヒト肝臓細胞の表面にHCVのシュードタイプウイルスの感染を許容する何らかの蛋白性エントリーリセプターが存在することが推測されます。そこで、肝細胞からリセプター分子のクローニングを試みています。また、HCV蛋白質が自然免疫系の担当細胞に作用して獲得免疫系の発動を阻害し、持続感染を成立させている可能性も指摘されており、現在、HCV蛋白質とToll-like receptor (TLR)の相互作用を解析しています。2) HCVコア蛋白質と肝発癌の関連：HCVコア蛋白質はウイルス粒子を構成するだけでなく、宿主細胞の機能を多様に調節して肝細胞癌の発症にも深く関与しています。我々は、コア蛋白質がプロテアソームアクチベーターの一つである、PA28γと特異的に結合することを明らかにしており、HCVによる肝癌発症機構をプロテアソームとウイルス蛋白質の相互作用という観点から解析を進めます。3) HCVの成熟機構の解析：HCVのE1蛋白質に細胞質領域が存在し、その領域でコア蛋白質と結合する知見を得ています。その結合様式を詳細に解析し、HCVのアセンブリーの機構の解析が進行中です。

2 ウイルスベクターの開発

HCVの様に培養細胞で増殖しないウイルスの研究には、遺伝子発現技術が最大の武器となります。また、21世紀の先端医療の要となる遺伝子治療には、効率のよい遺伝子導入ベクターの開発が不可欠です。私たちは、遺伝子の大量発現のみならず、培養細胞や生体への遺伝子導入・治療ベクターとして昆虫ウイルスであるバキュロウイルスに大きな夢と期待をかけています。今から20年ほど前に、バキュロウイルスの強力な多角体プロモーターを利用した遺伝子の大量発現系が開発され、今ではラボで普通に使われる技術として定着しました。また、これまでバキュロウイルスは節足動物にしか感染しない安全なウイルスベクターであると考えられてきました。ところが、複製はしないものの哺乳動物細胞にも侵入し、適当なプロモーターを用いることにより肝細胞特異的に遺伝子を発現できることが明らかになりました。私たちはこれまでに、多角体プロモーターから開始コドンまでの配列を保持することにより、世界で最も発現効率の高いトランスファーベクターpAcYM1の開発に成功し、ウイルス遺伝子や癌遺伝子等の多くの有用遺伝子の発現を行ってきました。また、哺乳動物細胞で働くプロモーターを選択することにより、バキュロウイルスが肝細胞のみならず、広範な動物種の細胞に遺伝子を導入できるベクターであることを明らかにしました。さらに、バキュロウイルスゲノムがTLR9を介して自然免疫を誘導できることを明らかにしました。このようなバキュロウイルスの特性を生かしたユニークな遺伝子

導入ベクターやワクチンベクターの開発を進めています。

3 新興・再興ウイルス感染症の感染予防・治療法の開発

新興ウイルス感染症に分類される HCV の基礎研究で得られた成果を基に、HCV に対する中和活性を持った治療用ヒト型抗体やウイルスの酵素活性や感染・複製・成熟過程を特異的に阻害する抗ウイルス剤の開発を進めています。また、私たちがこれまでに HCV をターゲットとして開発してきた、培養できないウイルスの感染・増殖機構の解析ならびに制圧を目指した試みは、今後、人類が遭遇すると思われる、培養不能な新興ウイルス感染症の制圧にも貴重な教訓をあたえてくれるものと思われれます。

2000年の盛夏に、長年お世話になりました感染研、特に HCV を研究する機会を与えて頂き、研究者としての生き方をご教授頂いた宮村達男部長をはじめ、ウイルス第二部の皆さんに送られて、知己のない微研へ移りました。当初は学生が来てくれないのではと心配しましたが、当時の西宗義武所長をはじめ微研の皆様のご厚情により増員計画も順調に進み、現在は、森石恆司助教授のもと20名程の教室員が早朝から深夜まで研究に励んでいます。また、開店間もない教室ですが、巣立った(逃げた?)

方々も国内外で頑張っています。谷英樹さんは大学4年の時からポスドクまで計7年間一貫教育で手塩にかけた学生です。感染研からの移動と阪大のラボの立ち上げは全て谷さんと小川智子さん(現感染研ウイルス第二部)にお願いしました。両人のご尽力が無ければ今の研究室の盛況はなかったはずです。この場を借りて御礼申し上げます。谷さんは現在、テネシー大の Mike Whitt 先生のもとで愛車ボルボにカヌーを積んで、VSV とカヌー道(おそらくカヌーがメイン)の修行中です。ポスドクをして頂いた岡林環樹さんと西村順裕さんは札幌大微生物学教室と感染研ウイルス第二部にそれぞれポジションを得て活躍されています。また、助手として尽力頂いた宮沢孝幸先生は帯畜大獣医公衆衛生学教室助教授として北の大地にご栄転されました。巣立った皆さんが各地でしっかりと根を張り、芽吹いてくれるのを楽しみにしています。

最後に、ウイルス研究者を目指して大学院への進学を真剣に考えていられる方、是非御一報絡下さい。研究室の見学は随時大歓迎です。ウイルスの面白さ、美しさ、研究する人生の喜び、厳しさを体感し、自立した研究者として大きく羽ばたいてみませんか。結構しんどい要求をしますが、それはきっとあなた自身の血となり肉となると信じています。これからの感染症研究は微研(BIKEN)がメッカですよ!(と願っています)