

新潟大学医歯学総合研究科ウイルス学分野

藤井雅寛

(e-mail fujiimas@med.niigata-u.ac.jp)

新潟大学・医歯学総合研究科・ウイルス学分野について、研究テーマおよび教育を中心に紹介する。

(1) 教室の研究テーマ

筆者が熊本大学・医学部の6年生の時、新たに分離されたウイルス(ヒトT細胞白血病ウイルス1型; HTLV-1)が極めて悪性の白血病(成人T細胞白血病; ATL)に関与すると新聞上で報じられた。これがきっかけで、筆者は、京都大学・ウイルス研究所(日沼頼夫教授の教室)に大学院生として進学した。

その後一貫してHTLV-1の研究を行ってきた。現在は、HTLV-1に加えて、カポジ肉腫ヘルペスウイルス(KSHV)について研究を行っている。

1) HTLV-1感染細胞の悪性化機構: HTLV-1と極めて類似したHTLV-2というウイルスがいる。HTLV-1と同様、HTLV-2は効率よくヒトT細胞を試験管内で不死化することが出来る。しかしながら、HTLV-2はATLあるいは類似の悪性疾患を発症させない。この違いは一体なから生じるのだろうか。我々は、ウイルスのトランスフォーミング蛋白が、この現象に関与していると考えている。HTLV-1とHTLV-2はそれぞれトランスフォーミング蛋白Tax1とTax2をコードしている。両者はアミノ酸レベルで70%以上の相同性を持ち、同定された多くの機能について、両者の違いは見いだされなかった。しかしながら、足場に依存しない細胞増殖の誘導(繊維芽細胞株を用いた軟寒天コロニー形成能)には顕著な違いが見いだされた(J. Virol. 76, 2648-2653, 2002)。

この違いに関与するTax1の機能領域を決定したところ、C末端にあるPDZドメイン結合モチーフにマップされ、Tax2にはこのモチーフは存在しなかった(Virology, in press)。このモチーフには癌抑制遺伝子Dlgを含む複数の蛋白が結合した(Virology, in press)。今後、これらの結合蛋白と感染細胞の悪性化との関連を解明したい。この研究を通して、もう1つ気づいたことがある。分子疫学的解析から、HTLV-1とHTLV-2のオリジンは、それぞれサル(STLV-1 (simian T-cell leukemia virus type 1)とSTLV-2)であることが示されている。症例数が少ないが、STLV-1感染猿からは白血病、リンパ腫が報告されているが、STLV-2についてはそのような報告は見つからなかった。さらに、STLV-1のTax1のみにPDZドメイン結合モチーフが見いだされた(Virology in press)。このことは、STLV-1の時にすでにPDZドメイン結合モチーフが病原性の違いに関与していたことを示唆している。また、このモチーフを持つウイルスと持たないウイルスが独立して維持されたことは、ウイルスのライフサイクルのどこかに深く関与していることを示唆している。PDZドメイン結合モチーフは基本的にはC末端3アミノ酸によって規定されるので、持た

ないウイルスの場合も、持たないメリットがあるかと推定できる。持続潜伏感染、感染性などにおける、このモチーフの役割を解明したい。

2) ATLにおける多段階発ガン分子機構: 約5%のHTLV-1感染者が、平均60年の潜伏期間を経て、ATLを発症する。このことは、ATLの発症に複数の宿主要因(感染細胞中の遺伝子変異、後生的遺伝子修飾、宿主免疫低下など)が関与することを示唆している。我々は、すべてのATL細胞において、転写因子NF-kBが活性化していること(Blood 93: 2360-2368, 1999)、さらにNF-kBの阻害剤がATL細胞にアポトーシスを誘導することを報告し(Blood, 100, 1828-1834, 2002)、NF-kBの阻害剤が新規のATL治療薬として有望であると考えている。生体内ATL細胞の特徴の1つは、ほとんどウイルス遺伝子を発現していないことである。このことは、NF-kBの活性化が、ATL細胞中の遺伝子異常によることを強く示唆している。現在我々は、このNF-kB活性化遺伝子の同定を試みている。

3) KSHVのエピゾーム複製機構: 平成9年、筆者は新潟大学の医学部ウイルス学教室に赴任した。新たな環境下で研究を始めるに当たって、カポジ肉腫ヘルペスウイルス(KSHV)の研究をスタートした。HTLV-1はRNAウイルスであるが、KSHVはDNAウイルスである。また、ゲノムサイズもKSHVはHTLV-1の10倍以上である。このようにHTLV-1とは大きくかけ離れ、しかも発見されてからまだ日が浅いことに引かれた。このウイルスはカポジ肉腫のみならず、Pleural effusion lymphoma(B細胞性リンパ腫の1種)およびMulticentric Castleman's disease(多発性骨髄腫の1種)に関与することが示されている。

ヘルペスウイルスの最大の特徴は終生にわたる持続潜伏感染と、この潜伏感染中、ウイルスゲノムがエピゾーム(2本鎖環状DNA)として維持されることである。まず、この分子機構の解析を始めた。研究を始めた数ヶ月後に、KSHVのLANA(latency associated nuclear antigen)がエピゾーム複製蛋白として同定され、さらに、LANAが宿主細胞の染色体と結合していることが報告された。そこで、LANAと染色体との結合の意義を解析した。LANAのN端には染色体結合領域が同定されていたが、この領域を欠失したLANA変異体はエピゾーム複製・維持活性を喪失した。しかしながら、この変異LANAをヒストンH1蛋白と融合すると、活性を回復した(J. Virol. 76 12917-12924, 2002)。これらの結果は、LANAと染色体との結合がエピゾーム複製・維持に必須であることを強く示唆している。現在、染色体上でのLANA機能の解明を進めている。

先にも述べたとおり、ヘルペスウイルスの最大の特徴の1つはエピゾームとして終生潜伏感染することであり、この活性を抑制することで、ヘルペスウイルスの新しい治療薬を開発出来ないかと考えている。

(2) ウイルス学教室のメンバー

教室には現在、私を含めて4人のスタッフ（教授1，助手3），7人の博士課程大学院生および2人の技術補佐員がいる。新潟大学・医歯学総合研究科の場合，臨床の大学院生が基礎で2-4年研究するシステムが確立されており，多くの臨床系大学院生が基礎で研究している。筆者の教室にも赴任1年目から大学院生が参加した。現在，2内科（感染症）から2人，皮膚科と小児科から1人ずつ参加している。加えて，ウイルス学教室に籍を置く大学院生が2人と，歯学部にも席をおく大学院の留学生（ブラジルから）が1人である。後半の3人はMDではない。また，新潟大学・医歯学総合研究科に今年から医学修士が立ち上がった。多様な学生が研究に参加するシステムが新潟大学には確立されており，これが教室の活力源である。

(3) 大学院教育

教室では，研究についての討論の場所を定期的に設けている。2週間に1回のウィークリーレポート（10分—30分/人）と3-4ヶ月に1回のプログレッシブレポート（1-2時間/人）を全員参加で行っている。これらによって，定期的な指導および情報の共有・ディスカッションが充分に出来るようにしている。また，週2回持ち回りで，英語論文の輪読会を行っている。

(4) 学部教育

新潟大学・医学部には，細菌学教室と動物学教室があるので，ウイルス学はウイルス学のみを担当している。私は，新潟に来るまでは，教育の経験がほとんどなかったので，細菌学，免疫学，寄生虫の教育義務がなかったことは，幸運であった。ウイルス学のスケジュールであるが，1年間で，90分の講義が14回，90分の小グループ発表が5回，180分の実習とその発表会が合わせて5回である。講義には筆者なりの工夫を加えている。まず，教室で作製したオリジナルの教科書を用いている。第2に，レトロウイルスを真っ先にしかも複数回（90分4回）講義することである。1つのウイルスを詳しく繰り返し講義することで，ウイルスの全体像を理解させる。また，総論もレトロウイルスを用いて解説している。その他のウイルスについては，レトロウイルスとの比較で授業している。また，ウイルス学授業の前半に，ウイルス学の基礎に関する小試験を行っている。試験問題はあらかじめ限定された範囲から出すが，この小試験の合格の基準は，80%以上にしている。この試験によって，それ以降の授業をかなりの基礎知識を持って受けられるようにしている。出席は平成15年度から厳密に取っている。ウイルス

学以外に，複数講座で担当している講義，総合講義（6年生），感染症総合講義（3年生），医学概論（2年生）などを担当している。

(5) 新潟と新潟大学・医学部の宣伝

新潟は筆者にとって初めての土地であったが，住んでみると，暮らしやすく，居心地が良いところであった。少し宣伝をすると，新潟大学の医学部は新潟市の中心部に位置し，従って交通の便に優れている。新潟駅までバスで15分，新潟空港まで車で20分である。最速の新幹線に乗ると，東京駅まで1時間40分である。新潟県随一の繁華街（古町）まで徒歩10分，近代的な劇場（+コンサートホール+能楽堂）まで同20分，サッカー場まで同10分，市役所まで同5分，信濃川まで同25分，日本海まで同10分である。ウイルス学教室（5階）の窓からは日本海並びに佐渡に沈む夕日が見える。これほどの利便性と環境・自然を兼ね備えた医学部は他に例がないのではないだろうか。学部生・大学院生の多くは歩いて通える範囲に住んでいる。筆者も徒歩で15分の所に住んでいる。冬は確かに雪と雨が多いが，季節にメリハリがあって，慣れるとなかなか良い。新潟の冬と言えば，雪に埋もれたイメージがあるが，それは山に近い地域の場合で，新潟市内はたいして積もらない。筆者は新潟で一度も雪かきをしたことがない。また，花粉症が一般に軽い。和食と日本酒のうまさはピカ1である。新潟人は，外から入ってきたヒトを分け隔てなく受け入れてくれる。これは，1つには港町だからだそう。この長所は，新潟大学医学部にも通じており，他大学出身者も極めて居心地がよい。また，医歯学総合研究科・基礎医学教室の6割の教授が他大学出身者である。

(6) 終わりに

ヒト・ゲノム中には，数多くの不完全な内在性レトロウイルスゲノムが組み込まれている。このことは，ウイルス感染の制御が，進化の過程で極めて重要であったことを示唆している。また，ウイルスとの戦いに敗れて地球上から絶滅した生物が存在したことさえ予想させる。ウイルスに対するヒトの防御機構，病原ウイルスの免疫回避機構，潜伏感染機構，この戦いの中で生じるウイルス病の分子機構およびウイルスに対する予防・治療法の確立など，いまだにこの領域には未解決な点が多い。当研究室についてより詳しく知りたい方はホームページを参照して頂きたい。

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/vir/welcome.htm>