

教室紹介

北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座 堀内 基広

060-0818 札幌市北区北18条西9丁目

TEL/Fax : 011-706-5293

E-mail : Horiuchi@vetmed.hokudai.ac.jp

はじめに

1990年代後半以降我が国では、病原性大腸菌 O157, 黄色ブドウ球菌毒素集団食中毒, 口蹄疫の発生など, 獣医学や畜産学と密接に関連する感染症や食中毒事件が相次いで発生し大きな社会問題となりました。また, 2001年には, 侵入の危険性が比較的軽視されていた BSE が我が国で発見され, その後 BSE は我が国でも大きな社会問題となり, その余波は現在でも続いております。世界に目を向けると, ニパ・ヘンドラウイルス, エボラウイルス, ウエストナイルウイルス, SARS, 高病原性トリインフルエンザウイルスなど, 次々と新興・再興感染症病原体が出現しています。動物由来感染症の制御は, 動物と人間社会双方の衛生環境維持に深く関与している獣医学に科せられた大きな使命の一つであり, 人獣共通感染症への対応や食品衛生分野で, 獣医学の貢献が益々求められています。本講座は, このような背景から当該分野の教育・研究の充実を図るために 2003年4月に新設されました。北海道大学大学院獣医学研究科としては5番目の大講座になります。

北海道大学は皆さんご存じの通り JR 札幌駅のすぐ北西に広がる広大なキャンパスを有しており, 札幌の観光名所の一つになっています。しかし, 獣医学部の建物は数ある学部の中で最も北(北18条)にあり, 足を伸ばす観光客はまばらです。以前は獣医学部の北側に北24条まで続く第二農場があり, 多くの牛が草をはむ光景は, 中心部に隣接する住宅街の中のオアシスのようでしたが, 最近その一角に創世科学研究棟など幾つかの研究棟が立ち, 牧歌的な風景がテクノパークのような風景へと変貌しつつあるのは少々残念です。また, 今年9月の台風18号の直撃で, 北海道大学の代名詞であるポプラ並木をはじめ, エルムの大木などが大打撃を受け, 大学内の風景も変わってしまいました。台風一過のある日, 研究室の居室から大倉山のラージヒルジャンプ台が見えることに気がきました。何故, 今まで目に入らなかったのかと一瞬不思議に思いましたが, これも台風のなせる業で, 丁度大倉山への視界を遮っていたポプラの大木が倒れたために, 見通せるようになったのでした。ポプラ並木に比べると知名度が低いですが, 北13条通りの銀杏並木の紅葉は見事です。幸いにも銀杏並木は台風によ

る被害が少なかったもので, これから見事な黄金色の回廊が堪能できそうです。

“新設”の楽しみ

2003年8月に筆者が帯広畜産大学から赴任し, 研究室としての活動がスタートしました。赴任前は半年くらいで軌道にのるだろうと軽い気持ちでいました。一方では, 学内外の諸先生から異口同音に, 「新設講座が軌道に乗り出すには2, 3年は要するので, 焦らずに」, との助言を頂いておりました。赴任後, 諸先達の忠告を身をもって経験することとなりました。喜田研究科長はじめ研究科諸先生のご配慮で, 事務机や本棚などの什器類, 冷凍庫, インキュベーター, その他研究活動に必須な一般機器類はある程度準備されていたことは大変助かりました。しかし, 実験用の試薬や器具類を購入する以前に, 雑巾, バケツ, ゴミ箱, 洗剤等々ごく一般的な物から準備しなければなりません。動くたびに, 通常の実験室ならばどこかにあるようなもの, 例えば, ビニールテープ, 工具類などが無いことに気付く, といった具合で, 何度もホームセンターに足を運びました。教官1名でのスタートでしたので, 重たい物を動かそうにもすぐには動かせず, 援軍を頼んでは実験台やキャビネットなどを移動する, という日々が続きました。なんとか実験用の試薬類が作れるようになったのは赴任後一ヶ月が過ぎた頃でした。前任地を振り返ると, 10年単位の年月を経て必要なものを徐々に整備していったのですから当然の成り行きですが, 物質的に「新設」の意味を痛感しました。2004年1月から及川女史が研究室事務を担当するようになり, 筆者の事務仕事の負担が軽減されたのは大変助かりました。2004年4月に前田秋彦助教授が帯広畜産大学から赴任, 同時に COE 研究員(瓜生), 科学技術振興機構研究員(荻野), ヒューマンサイエンス財団研究員(前田), の3名のポスドク, 学部5年生2名(小原, 川畑)が研究室に参画し, 計8名の所帯となり, 少し研究室らしくなってきました。前田助教授, ポスドクが, 各々の視点から実験環境の整備に協力してくれたので, 加速度的に実験室の整備は進みました。しかし一度に計6名が増えたため, あっという間に実験スペースは手狭となり, 新たなスペース確保に難儀する日々です。

研究について

ウイルス講座名に「プリオン病」という特定の病名を冠していますが, 人獣共通感染症および動物感染症の制御に関わる教育・研究に資することを念頭に置いています。現在は, 主にプリオン病に関する研究とウエストナイルウイ

ルスなどフラビウイルス科に属するウイルスの研究を行っています。

プリオン病に関する研究

プリオン病の研究分野では、“プリオンという病原体の本体は何か”，重要な課題の一つになっています。細菌，ウイルス，ウイロイド，についてプリオンの概念が確固たるものになるには，プリオンの正体を解明する必要があります。病原体としてはコッホの原則を満たしているのですが，“病原体固有の核酸による遺伝情報がないにもかかわらず自己複製し，その構成要素は蛋白質である”，と考えられる病原体の本質を理解するためには，既知の病原体の概念にとらわれない柔軟な発想が必要なのかもしれません。プリオンの現象は，“蛋白質が遺伝情報を担う”とより広義に解釈することもできます。酵母では古くから，核酸によらない細胞質性の遺伝形質の存在が知られていました。1994年にWicknerが酵母の細胞質性遺伝形質[URE3]が蛋白質の構造変化により生じる可能性を見だし，この現象とプリオンの類似点を指摘して以降，真菌，最近ではアメフラシでも，広義のプリオン様の現象が見つかっています。こうなると，プリオンは微生物学の範囲を超えて，基礎生物学の問題となってきましたが，我々の研究室では，感染症としてのプリオン病の病原体を理解することを目標にしています。

ウイルス複製機構の分子機構がウイルス感染症の病因論に重要であるように，細胞におけるプリオン増殖の分子機構はプリオンを理解する上で必須です。現在，プリオンの増殖に関わる因子群を探索・同定してプリオンの増殖機構を紐解くことを一つの大きな目標に据えて研究を進めています。様々なアプローチの方法が考えられますが，プリオンの増殖を許容する環境とプリオンの増殖を許容しない環境の比較解析を中心に仕事を開始しています。筆者の性格上，自分が見つけた現象に執着する習癖があるのですが，プリオンの増殖に関わる因子群の探索を開始するにあたり，有用と思われる現象を幾つか見つけることが出来ました。我々が見出したオリジナルの現象・オリジナルの材料を使って，プリオン増殖機構の解明に貢献する結果が得られるよう研究を進めているところです。この研究はCOE研究員の瓜生，科学技術振興機構研究員の荻野が参画していますが，比較の対象は多岐に渡り，かつ網羅的な解析を避けては通れないので，もう少しマンパワーが欲しいのが現状です。

プリオンを理解する上で避けて通れないのが，プリオンに生物性状の異なる株が存在する，という事実です。生物の表現型は遺伝子により決定されると考えるのが普通ですから，プリオンがゲノムとしての核酸を持たないならば，どのようにして生物性状の異なるプリオン株が存在するのか，という疑問が生じます。言い方を変えると，プリオンの株を規定する機構はプリオン本体の理解に直結します。

是非とも紐解きたい本質的な問題ですが，現在は少々視点を変えて，プリオン株とプリオン病の病態という観点から仕事を進めています。我々は，日本で発生した羊スクレイピーをマウスに伝達する過程で，ICRマウスに著しい多尿症を誘発する株に遭遇しました。多尿症を呈したICRマウスでは視床下部の視索上核や視交叉上核のバゾプレッシン陽性細胞が消失することから，この株は視床下部性の尿崩症を誘発すると考えられます。プリオン株により標的となる脳領域や末梢組織に違いがありますが，この違いは，プリオン病病態の相違と密に関連します。今後，プリオン株の標的細胞特異性を決定する機構について解析していく予定です。また，この株をICRと同じPrP遺伝子を有するが他の遺伝背景が異なるC57BL6に接種しても多尿症を誘発しません。この現象は，病態がプリオン株だけで決まるのではなく，プリオン株とPrP以外の宿主因子の相互作用により規定されることを示す良い例です。このような現象を端緒に，プリオン病に関与する分子の一つでも多く明らかにして，より包括的に病態機序を解明したいと思っています。

上述した研究以外にも，前任地の帯広畜産大学からの課題である，動物プリオン病の疫学，医薬品食品原料や血液などのプリオン汚染をスクリーニング可能な次世代高感度プリオン検出法の開発，プリオン病治療法の開発に関する研究，なども北海道大学に於いても継続して進めています。特にプリオン病の治療法の開発は緊急を要する課題です。良い治療法の開発には，適切な動物モデルを用いて適切な実験系で評価することが必須です。現時点で我が国では，プリオン感染動物モデルを用いたin vivoの実験を実施可能な施設は限られているので，この方面の仕事も精力的に進めたいと思っています。現在，抗PrP抗体や人工合成硫酸化糖アナログ等のプリオン増殖抑制効果を解析するとともに，in vivoでの薬効解析を進めています。プリオン増殖抑制はプリオン病治療開発の標的の一つですが，効果的な治療を考えた場合，プリオンの増殖により障害を受けた神経組織の修復も考慮する必要がありますので，再生医療を組み合わせた治療法開発も検討しています。また，動物プリオン病のサーベイランスなど，行政に協力を求められている事も，出来る限り対応するようにしています。

ウエストナイルウイルスに関する研究

ウエストナイルウイルスに関する研究は着手したばかりですが，現在ウイルス遺伝子の構造と機能を解析する上で強力な方法となるリバースジェネティクス系の確立を急いでいます。同時に，ウイルス遺伝子産物の機能解析や病態解析には，各々のウイルス抗原特異的な抗体が必要不可欠ですので，各種抗体の作製にも取り組んでいます。これらの道具を整えつつ，ウイルス複製機構の解明，ウイルス感染宿主における感染病態の解析に着手しています。これまでの新興再興感染症で明らかなように，病原巣の特定や詳

細な疫学情報は、新興再興感染症による被害を最小限に留めるために重要です。我が国および近隣諸国におけるウエストナイルウイルスやその他の蚊媒介性のフラビウイルスの疫学調査にも着手しております。また、類症鑑別が必要なウイルスを同時に検査可能な迅速鑑別診断法の開発などに取り組んでいます。

おわりに

教官 1 名の新設講座がスタートして 1 年が過ぎました。今年の 4 月からは即戦力と期待されるメンバーが加わり、研究室に活気がでてきました。しかし軌道に乗るには、まだ暫くかかりそうです。総勢 8 名の小所帯ですので、研究室の雑用は教授以下全員で行うようにしています。問題の本質を見据えて、地に足のついた仕事を心がけています。常に問題解決のために何が必要を意識して、時には先端技術、時には古典的、と必要な方法論を貪欲に取り込みながら日々の研究を行っています。「新設ラボの前に道はない。新設ラボの後ろに道ができる。」



あっという間に手狭になってしまった実験スペース