

教室紹介

千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学 (E2)

白澤 浩

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

TEL: 043-226-2044 FAX: 043-226-2045

E-mail sirasawa@faculty.chiba-u.jp

千葉大学医学部の歴史は、明治7年(1874年)に千葉町に設立された共立病院に遡り、本年130周年を迎えました。医学教場、県立医学校、第一高等学校医学部、第一高等学校医学部、千葉医学専門学校、千葉医科大学、千葉大学医学部と変遷し、平成13年度の大学院大学化により、ほとんどの教官は大学院医薬学研究院の所属となり現在に至っています。私達の教室の本来の所属を表す正式な部門・講座は「病態制御部門・遺伝子病態学講座」という大講座ですが、旧来の講座の名残りが色濃く残っているため、この部門・講座名には未だ馴染んでいないというのが現状です。

千葉大学は、JR 千葉駅から東京寄りに1駅にある西千葉地区の大きなキャンパスにありますが、医学部・看護学部は JR 千葉駅からバスで15分の通称「亥鼻山」と呼ばれる高台に位置する亥鼻キャンパスにあります。大学院大学化の際に薬学研究院と合併し、本年4月に医薬学大学院棟が完成し、薬学研究院の約半分が既に亥鼻キャンパスに移動しました。いずれ、薬学部全体が亥鼻キャンパスに移り、医療系学部・大学院がこの亥鼻の地に集結することになっています。

私達の教室は、1923年に衛生学教室から分かれて独立した細菌学教室が母体で、初代教授は、*Orientia (Rickettsia) tsutsugamushi* の家兎瘧疾での継代により恙虫病の研究に功績を残された緒方規雄博士です。2代目教授は東大伝染病研究所より着任した羽里彦左衛門博士が務められ、発疹チフスワクチンの開発に貢献されました。1949年に羽里教授は東大医学部衛生学教授として転任し、後任として東大伝染病研究所より川喜田愛郎博士が着任されました。川喜田先生は、日本脳炎ウイルスの研究と「濾過性病原体」をはじめとする数々の著書で知られていますが、1967年に第15回日本ウイルス学会総会会長を務められ、千葉大学学長も務められました。

川喜田教授の時代には、国立感染症研究所所長を務められた山崎修道先生、弱毒種痘ワクチンを開発された橋爪壮先生、放射線医学研究所所長を務められた寺島東洋三先生、独協医科大学教授を務められた安村美博先生、先代の教授である清水文七先生が教室にいらっしゃいました。この時代に、Vero 細胞が安村先生により樹立されました。この細胞の名前の由来と、洒落た名前の故か、この細胞が日本

の一地方大学医学部で樹立されたことはあまり知られていないようです。安村先生は、千葉県血清研究所でポリオワクチン開発に関わりながら、アフリカミドリザルの腎臓細胞を分けて貫い継代培養を試みられ、数年の歳月を費やし執念を傾け、Vero 細胞を樹立されました。Vero 細胞は、今や世界中の研究室で使われている細胞ですが、特にポリオワクチンの製造に無くてはならない存在となっています。安村先生はエスペラントを得意としておられ、“vero”はエスペラントで「真理」を意味していますが、エスペラントで「緑の腎」を意味する“Verda reno”のアクロニムでもあるのです。後に、安村先生は森の生活者ソーローの言葉「真理を宣べるにはふたり必要だ。ひとりでは語るが、それを聞き入れるもうひとりがいなければ」を借りておっしゃっているように、Vero 細胞が世界中で使われるようになるには、もう一人の立役者が必要でした。日本脳炎ウイルスがこの細胞で良く増殖することを知っていた清水文七前教授が米国 NIH にこの細胞を持って行き、当時インビトロでの培養が困難であった出血熱ウイルスがこの細胞で良く増殖することを見つけられて以来、この細胞は新興感染症のウイルス分離に活躍することになります。Vero 細胞樹立の苦労話および Vero 細胞デビューの話は、清水先生の著書「ウイルスがわかる」(講談社ブルーバックス)および「ウイルスの正体を捕らえる」(朝日選書)に詳しいのでご一読いただければと思います。安村先生が Vero 細胞を樹立する際に用いられたクリーンベンチは、学生実習で使っており、教室の液体窒素タンクには、現存するVero細胞中最も若い111代の Vero 細胞が保管されています。

川喜田先生が学長となられ、桑田次男名誉教授が後任の教授を務められました。桑田先生は、腫瘍ウイルスおよびインターフェロンの抗腫瘍作用を研究され、細菌学講座はこの時代に微生物学講座へと名称を変え、後にウイルス学を専攻する微生物学第一講座と細菌学を専攻する微生物学第二講座に分かれました。1983年に桑田教授の後任として国立予防衛生研究所より着任した清水教授は、それまでのご専門であった RNA ウイルスではなく、大学の事情に合った研究としてパピローマウイルス研究を始められました。産婦人科学教室より癌研究会附属病院婦人科に出向していた私は1985年に大学へと帰り、清水教授に師事しました。1998年からは微生物学第一講座を任せられ、2001年の大学院大学化以降、分子ウイルス学領域を担当し、パピローマウイルスを中心テーマとして研究を行っています。

パピローマウイルスは、小型 DNA 腫瘍ウイルスの中で唯一ヒト腫瘍への関与があるウイルスで疣贅、乳頭腫等の上皮組織増殖性病変の病因ウイルスです。近年になって、

疣贅のような良性腫瘍の病因ウイルスであるだけでなく、ヒト悪性腫瘍、特に子宮頸癌の発癌因子であると考えられるに至りました。ヒトパピローマウイルス (HPV) は、いまや200型以上が報告されるに至り、極めて多様性に富んだウイルスであることが分かって来ました。HPV の初期の疫学研究においては、これ程の多様性があるとは考えられていなかったため、子宮頸部病変における HPV 検出率が関心事の一つとなっていました。我々が最近行った疫学調査では、この多様な HPV 型を考慮した複数の PCR プライマーセットを組み合わせると、検出率はほぼ100%であることが分かりました。このような疫学データ、HPV が持つインビトロでの細胞不死化能および不死化角化表皮細胞による組織再構築の知見からすると、少なくとも前癌病変である子宮頸部異形成は HPV を病因ウイルスとする病変であると考えて良いと思われれます。

一方、ほとんどの子宮頸癌細胞株にも HPV ゲノムが存在し、染色体に組み込まれています。子宮頸癌組織においても HPV ゲノムは組み込まれており、その組み込みパターンには一定の傾向のあることを我々は見出しました。つまり、ウイルスのエンハンサー・プロモーター領域とその下流の遺伝子 E6, E7 は常に保存され、しかも発現していました。更に下流の E2 遺伝子は欠失しているか分断されていました。ハイリスク型 HPV の E6 と E7 がインビトロにおける不死化能に関与する遺伝子であり、HPV の E2 には初期遺伝子転写抑制活性があり、E2 の欠失により E6, E7 の発現が増強すると想定され、実際の子宮頸癌組織や細胞株における HPV の存在様式を裏付ける知見が得られています。ハイリスク型 HPV の E6 と E7 にはそれぞれ p53 と pRB に結合・不活化し崩壊する活性があり、E6 には Myc との相互作用により hTERT をトランスアクチベートする活性のあることが知られていますが、発癌への関与はこれだけではないと考えられます。E6, E7 にはその他にも多くの細胞蛋白質との相互作用が報告されており、ウイルス学的意義および発癌への関与の解明が待たれています。我々は E6 の p53 非依存性転写調節活性を明らかにし、その宿主遺伝子ターゲットを検索しました。その結果、E6 には Ras シグナル伝達系の活性化能および E box 依存性活性化能のあることを見出して来ました。

これらの研究には、HPV の発癌への関与の解明という観点もありますが、HPV のライフサイクルを考える上で興味ある課題であると考え研究を続けています。最近、我々はウシパピローマウイルス (BPV) の疫学を再検討し、興味深い結果を得ています。ウシ乳頭腫病変のみならず健康皮膚にも多様な BPV がかなりの頻度で新たに発見されました。これらの BPV は、主に病変に見つかった従来の型とは異なり、パピローマウイルスの系統樹上一つの枝を構成する一群のパピローマウイルスでありました。パピローマウイルスには、肉眼的に明らかな腫瘍を形成しな

いライフサイクルも存在するのではないかと考えて研究を進めています。例えば、稀な疾患である EV 症に見つかる HPV は、EV 症特異的であるにも関わらず健常人からは殆ど検出されていません。これらの EV 症特異的 HPV は、一体どこで維持されてきたのでしょうか。

最後に研究以外のことを紹介しておきます。医学部教育では、感染症学のうちウイルス学講義、ウイルス学実習を主体として担当しています。また、千葉大学のなかでウイルス学を専攻している講座等がないために、薬学部・看護学部や普遍教育での生命科学・微生物学・ウイルス学の講義も行っています。近年、スモールグループでの医学教育の比重が増加し、基礎医学の学習を終えた学部4年生が希望の教室に配属され実験を行う自主研究では、毎年4名程の学生が出入りしています。なかには、長期間教室に出入りし論文に名前を連ねるのに十分なデータを出す学生もいます。このような状況で、ほぼ通年ならぬかの形で学部の教育に追われ、その負担が増加するなかで、学部教育・大学院教育と研究とのバランスを取るのに苦労しています。

現在の教室員の構成は、教官3名(教授1, 助教授1, 助手1), 非常勤職員3名(実験補助2名, 秘書1名), 大学院生9名, 研究生3名となっています。大学院生のほとんどは、臨床の教室よりお預かりしている大学院生であり、大学院生と研究生のうち各一名が中国、大学院生のうち一名がブラジルからの留学生となっています。自主研究に来た学生と共に、実習にご協力頂いている千葉県衛生研究所の方々と学生実習の打ち上げを兼ねて、教室員全員で少しリッチな会食を年一回行うことにしていますが、その時の写真を紹介して稿を締めくくります。



写真 当教室スタッフ、大学院生と自主研究学生
(前列右から) 大野、竹之内、川野、金 (中国留学生)、今井 (ブラジル留学生)
(中段右から) 小湊 (秘書)、海野、志村、白澤 (筆者)、中村・新井・山中 (学生)、富田 (助教授)、磯部 (学生)、中尾 (学生)、鈴木、
(後列右から) 五十嵐、王 (中国留学生)