

教室紹介

北海道大学大学院医学研究科 感染症制御学分野
瀬谷 司

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011 706 5073 FAX: 011 706 7866
e-mail: seya-tu@pop.med.hokudai.ac.jp
http://www.med.hokudai.ac.jp/~bac-w/

はじめに

当講座は北大医学部の基幹講座として大正11年に開設されました。私は5代目ですが、本講座に所属したという繋がりはなく、古色蒼然の研究室に慣れる努力をするのなかあーという赴任です。2代目の山田守英先生が私の生まれた年に教授になっています。その前、戦争の余波で何年も満州や中国に出張しています。人は時代に翻弄されて生きるものだという別世界が見えます。そう思う私も研究歴が26年になり、別世界に見える若い方々と講座紹介をご一緒させていただくのは多少面映い感じが致します。回顧談にしてみます。

自然免疫の広さ

私は感染の宿主防御機構、自然免疫が専門です。この領域に入ったのは25年も前、当時私は北大で内科医を目指していました。学位のテーマとして「補体」をいただいたのですが、医学部では指導者がいない状況でした。当時、北大薬学部には小山次郎という伝染病研究所（現東大医科研）出身の先生がおられ、阪大蛋白研から助教授として長澤滋治先生と呼ばれたことを知りました。長澤先生は補体の蛋白化学ですでに著名な新進の研究者でした。ここで蛋白化学の基礎を5年間しっかり教えていただきました。後で実感しましたが、これは世界に通じる技術でした。

その後、ポスドクとしてセントルイスのワシントン大学、医学部、免疫微生物学講座のJohn P Atkinsonのラボに参加しました。CD46の仕事はここからスタートしました。3年半で帰国先が決まり、大阪府立成人病センター研究所で小さいながら独立のラボを持つことができました。がん免疫の研究をするようにという所長の方針で、「自然免疫とがん」という重たい仕事を8年しました。がんは免疫監視を逃れた増殖細胞というイメージが強かった当時のがん研究に自然免疫は馴染まず、若いからやれたんだなーと当時を回想します。豊島久真男先生が総長としていらして、私の仕事に軌道を引き下さいました。卓越したご見識でBCG-CWSのアジュバント療法を取り入れて、基礎から臨床研究までを軌道に載せるお力は見事なものでした。ご専門がoncogeneであるにも拘らず自然免疫の広さを身を以て教



えて下さったのはご見識の豊かさと思います。

がん免疫から学んだこと

その後さらに8年間は自然免疫から抗がんアジュバントを展望する仕事を続け、多くの鍛錬をいただきました。この間、自然免疫にブレイクスルーが訪れ、トール様受容体（Toll-like receptor, TLR）が微生物のパターン分子を見分けるレセプターであることがMedzhitovとJanewayにより報告されました。この領域に長くいたものとして、この発見はすごい、の一言でした。おりから私たちが見つけていたmycoplasma由来のアジュバントがTLR2のリガンドであると証明でき、BCG-CWSもTLR2/4を活性化するアジュバントであることを検証しました。これらの仕事は私個人ではなく、チーム研究だから達成できたと思います。また、分野が違うからやらない、という狭量では仕事は広がらないことも実体験として学びました。興味は大切ですが一つのことだけを同じ視点で継続しては研究対象が先細りになると思います。

ウイルスレセプターから学んだこと

CD46が麻疹ウイルスレセプターとして機能することが1993年にフランスとアメリカのグループから報告されました。フランスのグループは阻害抗体を作製して、標的分子を釣り上げるという方法、アメリカではレセプターの遺伝子座の絞り込みから分子を同定していくという手法でした。異なったアプローチでも同じ頃に結果がでるのは機運というものがあるのでしょうか。日本ではこの前に小舟博富美夫博士（現東大医科研）がB95a細胞株を用いた麻疹ウイルス株の単離法を開発してVero細胞よりはるかに優れた成績を挙げておられました。私は大阪の公衆衛生研究所と微研からウイルス株と細胞を頂いて実験を開始しました。

新参者でこのような経緯を存じ上げず、小舟先生にはご迷惑をおかけしました。ある程度仕事を持って異なる領域に入るときは状況をよく調べてどの方に priority がある仕事を理解してから開始する必要があります。微研の上田先生にはよく discussion をしていただきました。長畑株を使うようにとご指示いただきました。今考えるとこれは特殊な継代株で CD46 に強く依存して感染します。CD150 への依存度が Edmonston 株より少ない株でした。また、ワクチン株も CD46 に適応していましたから、私は CD46 = 麻疹ウイルスレセプターの報告を確認できたと思いました。この時、野外株を最初に CD46 発現細胞でテストしていたら柳先生の優れたお仕事を早く理解できたかも知れません。野外株の相違点に気付かなかったのは私がウイルス学者として経験が浅かったためでしょう。同時にウイルスの遺伝子変異と機構変換のすごさを改めて実感しました。

Toll-like receptor (TLR)

微生物にはヒトなどの宿主にないパターン分子という特有な構造分子があります。私のラボでは松本博士が早くに TLR3 が dsRNA を認識することを見出しました。ウイルス成分も TLR に認識されるパターン分子であるという証拠のような結果です。ウイルスの初期感染の標的は樹状細胞のことが多いので、早速樹状細胞のパターン分子認識機構を始めました。ヒト TLR3 の阻害抗体を取れたのが大変有益でした。TLR3 が鮮やかに IFN- β を誘導する結果を得たときは TLR の抗ウイルス作用が説明できるという直感がありました。その後、TLR3 の下流分子の同定 (TICAM-1 or TRIF) に成功して猛烈な世界競争の中に巻き込まれました。地味で静かな研究環境が好きな私には嵐のような TLR の研究領域は別世界で、よい経験になりました。やがて審良研から TLR の KO マウスが恵与され、谷口研から TLR3 から IRF-3/7 の誘導に到る経路が纏められました。さら

に最近、藤田研が RIG-I の発見と細胞内 dsRNA の認識機構が報告されて TLR3 の機能的な存在意義が再考されています。TLR3 が TICAM-1 を介して樹状細胞の cross-priming を誘導するという魅力的な仮説も Nature などで提唱されています。ウイルス感染で CTL が誘導される場合、この経路が重要なのでしょうか？北大でこの辺をどう展開できるか思案中です。

考えること

感染から自由な生物がいるのかと考えた事があります。イヌ、ネコはいうに及ばず、原核生物の大腸菌にもファージが感染します。真核生物はほぼ例外なくウイルスと共存するように見えます。さらに真核生物はミトコンドリアをもち、植物界の生物はさらに葉緑体をもちます。これらは感染の歴史が長くて複雑なことの証しに見えます。何よりヒトゲノムの約 40% が微生物に由来するという結果はヒトの identity まで「感染」であったような印象です。感染の一般論というのはあるのでしょうか？どのような切り口も許されてどれも各論に過ぎない不安もあります。感染は宿主免疫との抗争であるとしてウイルスが共存関係を築くとはどういうプロセスか不思議に見えます。ウイルスは emerging のとき強烈な宿主応答を誘起しますが、最後は宿主に IFN も誘起せずあたかも自己の遺伝子のようにさえ振舞います。そこに到るプロセスにはウイルスが本来持つ性質が決して抗争だけでないこと、宿主遺伝子を変えて行く能力もあること、を垣間みます。研究室を大阪から札幌に移して漸く 1 年が経ちました。母校ですが、20 年のタイムラグは帰郷というより新赴任です。ウイルスに学ぶというと不思議ですが、ラボを継続して仕事が継続できる環境に整えることが私の任務になります。若い方の参加を楽しみにしています。