

教室紹介

京都大学ウイルス研究所 附属新興ウイルス感染症
研究センター

病態解明チーム

宮沢孝幸

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

E-mail: tmiyazaw@virus.kyoto-u.ac.jp

ホームページ: <http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/miyazawa-lab-home.html>

Lab/miyazawa-lab-home.html

はじめに

附属新興ウイルス感染症研究センターは、2005年4月に京都大学ウイルス研究所の附属研究センターとして5年の時限で新設されました。当センターは複製基盤解析、病態解明、宿主要因解析の3つのチームで構成されています。初代センター長には松岡雅雄教授が、平成18年度からは小柳義夫教授が2代目センター長として就任しています。複製基盤解析は井戸栄治助教授が、宿主要因解析は鈴木陽一助教授がチームリーダーとして就任されました。病態解明は、宮沢が平成16年12月に帯広畜産大学から赴任しスタートしました。赴任当時研究室は空っぽで、一人寒々と研究室のレイアウトなどを考えておりました。1月には技術補助員が、4月から博士課程と修士課程の学生が1名ずつ加わり、現在に至っています。

私は大学院博士課程を修了してから、グラスゴー大学(1994年から1996年)、東京大学(1996年から1999年)、ロンドン大学(1999年から2001年)、大阪大学(2001年から2003年)、帯広畜産大学(2003年から2005年)と、ほぼ2年おきに異動を繰り返しており、1994年から今年までの12年間で引っ越しを14回も経験しています。「引っ越しが好きなのでしょう。」と言われるのですが実はそうではなく、引っ越すときは毎回「ここにはずっといるぞ!」と決心しています。ところが今回の職は4年が期限なので、どんなに長く居たくてもずっとはこの職場に居られません。4年後に研究を続けることができるかは、この4年間にどれだけ成果を上げられるのかにかかっています。

研究室の様子

現在研究室には、田中理加子さん(技術補助員)、庄嶋貴之君(博士課程1年)、石川美恵子さん(修士課程1年)がおります。帯広畜産大学には3名の学部学生(6年生)を残してきています。そのうち滋賀県が実家である岡田雅也君が研究室に来て卒業実験をしています。また、6月には東京大学農学生命科学研究科から、馬場健司君がポスドクとして加わることが内定しています。



病態解明チームのメンバー

前列左より 田中、石川、庄嶋

後列左より 宮沢、岡田

前任地での生活はとてすばらしかったのですが、研究のアクティビティーは極端に低下しておりました。また現在所属している学生の知識量・情報量の不足は否めません。そこで研究室のセットアップとともに力を入れているのがゼミで、知識の吸収を急ピッチで行っています。現在週2回の研究室ゼミの他に、小柳研究室(週2回)、三浦研究室(週1回)のゼミに参加するとともに、大阪大学医学部との合同ゼミ(月1回)、関西レトロウイルス研究会(2ヶ月に1度程度)に参加して知識の吸収に努めています。

もともとお酒が大好きな私ですが、今年度はお酒もほとんど断っています。最初の新歓パーティの時に学生に、「この研究室発の論文がアクセプトになったら大いに飲もう、それまでは我慢して頑張ろう。」と話しました。アクセプトされた論文のインパクトファクターの違いによって、飲むお酒の量も変えようかと密かに考えているところです。

研究室のモットーは2つあります。「学生・ポスドクが主役、教員は脇役」と「自ら機会を創り出し、機会によって自らを変えよ」(江副浩正さん(元リクルート)の言葉)です。野球のチームでもそうですが主役はプレイヤーです。図らずもこの研究室は「チーム」という名前が付けられています。私も今の研究室では、ヤクルトの古田選手のようにプレイヤーにもなりますが、主役はあくまでも学生・ポスドクであると考えています。この4年間にどれだけ学生・ポスドクを“お立ち台に立たせるか”を第一に考えています。また、「自ら機会を創り出し、機会によって自らを変えよ」というのはビジネスだけでなく研究でも成立する言葉だと思っています。このチームの浮沈は、どれだけ学

生・ポストドクからアイデアを引き出して、それを実現できるかにかかっていると思っています。毎月のように学生・ポストドクがお立ち台に立って（すなわち論文がpublishされ）、4年後に私が胴上げされること（職の継続！）を毎日夢見ています。

研究テーマ

私はこのセンターに着任して、過去の研究を続けるとともに、新たな分野に踏み出そうと考えています。新たな分野とはもちろん「新興ウイルス感染症」に関するのですが、ウイルスの新たな側面を暴き出したいと思っています。新興ウイルス感染症の多くは、もともとの宿主動物では病気を起こさないものが、新たな宿主動物に感染して病気を起こすのです。すなわち、これから新たに人間の前に現れてくるだろう「新興ウイルス感染症」の多くは、現在の宿主動物においては「非病原性」であるということです。ウイルス学は「ウイルス病」を克服するために進歩してきました。このために我々は「ウイルス」＝「病気を引き起こす厄介者」というレッテルを貼っています。しかしウイルスといえども生命体であり、我々の仲間であるはずなのです。新興ウイルス感染症研究センターでは、非病原性のウイルスにも目を向けて、普段はまったく病原性のないものが、新しい宿主で病原性を発揮する可能性を明らかにしたいと思っています。またさらにこの考えを一步進めて、役に立っているウイルスを見つけてみたいと思っています。役に立つウイルスというと突飛な気がしますが、実際にその例はいくつかあります。例えば鶏のマレック病ウイルスは悪性のリンパ肉腫を引き起こしますが、野生の鳥は違う血清型のマレック病ウイルス（七面鳥ヘルペスウイルスなど）に感染していて、リンパ肉腫にならずにすんでいます。また内在性レトロウイルスには、病原性のレトロウイルスの防御に役に立っているものがあります。これらはすべてウイルス対ウイルスの話ですが、ひょっとすると、感染すると「長生きになるウイルス」や「頭が良くなるウイルス」があるのかも知れません。もしそれが見つかれば、より多くの若い研究者が面白がって集まってくるのではないかと密かに期待しています。

夢はともかく現在は、「病原性のあるウイルス」をどう制御するかで研究費を頂いています。テーマは大きくわけて以下の2つです。

(1) ブタ内在性レトロウイルスのモニタリング系の確立と制御

人および類人猿と旧世界ザルでは、進化の過程で約3,000万年前に糖鎖を合成する酵素の一つである α -1,3ガラクトース転移酵素（ α -1,3GT）の遺伝子が不活化されました。そのため、人は α -ガラクトース（ α -Gal）抗原をもたず、外来抗原として認識し、自然界に存在する α -Gal抗原の暴露により、抗 α -Gal抗体が大量に誘導されています。この

抗体は他の動物由来のエンベロープウイルスの感染防御に役に立っています。他の動物の細胞で増殖したエンベロープウイルスは、エンベロープに α -Gal抗原をもち、人がこのウイルスに暴露されたとしても、抗 α -Gal抗体と補体により速やかにウイルスが中和され、感染は成立しにくいのです。

現在、移植用臓器の不足を解消するために、また新しい細胞移植治療法の開発に向けて、ブタの臓器や細胞を異種間移植する方法が研究されています。ブタの細胞は α -Gal抗原を大量に発現しているため、人の抗 α -Gal抗体と補体を介する超急性拒絶反応が起こるのですが、これを抑えるために補体制御遺伝子や糖転移酵素遺伝子を導入したブタ、さらには α -1,3GTそのものをノックアウトしたブタなどが開発されています。しかしそのような手法は、抗 α -Gal抗体を介したウイルスに対する自然抵抗性を減弱させてしまうのです。そのため、これらの遺伝子改変ブタからのウイルスが患者に感染し、さらには人社会に広まる危険性があります。

人に感染する可能性があるブタのウイルスのうち、最大の問題はブタ内在性レトロウイルス（PERV）です。1996年にヒトの細胞に感染するPERVが2種類発見されました。PERVはヒトの細胞では増殖力は極端に弱いのですが、わずかな変異により人に馴化したウイルスが生じたり、人の内在性レトロウイルスと組換わることで、より増殖性の高いウイルスが出現する可能性があります。ブタを用いた異種間臓器移植の実用化にはPERV制御と感染動物モデル作出が必要不可欠の課題となっています。今後2年以内に異種間移植に関わるPERVのモニタリングの系を確立するとともに、遺伝子改変ブタからのPERVの産生を制御する方法を確立したいと考えています。

(2) 動物由来レトロウイルスの感染増殖機構の解明

非霊長類動物由来のレトロウイルス（レンチウイルス属、ガンマレトロウイルス属、スプーマウイルス属）のエントリリーセプターと細胞内宿主因子の解明を行っています。

レンチウイルス属に分類されるウイルスには、霊長類レンチウイルス、有蹄類レンチウイルスおよびネコ免疫不全ウイルス（FIV）があります。霊長類レンチウイルスは、CD4分子をプライマリーレセプターに、CXCR4などのケモカインレセプターをコレセプターに使用しています。近年、FIVのレセプター分子がクローニングされ、プライマリーレセプターにCD134分子を、コレセプターにCXCR4分子を使用することがわかりました。FIVに遺伝的に近縁なウイルスは、ライオンやピューマにも存在しており、それぞれFIV_{Ple}、FIV_{Pco}と命名されています（家ネコのFIVはこれと区別するためにFIV_{Fca}とも呼ばれる。）。FIV_{Fca}のメインレセプターとしてCD134がクローニングされた当初、FIV_{Ple}やFIV_{Pco}のプライマリーレセプターもCD134であると予想されたのですが、その後の研究によりこれら

のメインレセプターは、CD134 でない可能性が高いことがわかりました。FIV_{Ple} や FIV_{Pco} のレセプターや宿主抵抗性因子を解析することにより、霊長類由来レンチウイルスの研究だけではみえてこなかった宿主特異性決定機構や AIDS の病原性発現機構の解明につながると我々は考えています。また、これら宿主特異性決定機構を解析する過程で、様々な特徴をもった新規レトロウイルスベクターが開発できると考えています。

現在、人に感染しているガンマレトロウイルスは知られていないのですが、異種間臓器移植で問題になっている PERV は、ガンマレトロウイルス属に分類されています。近年、マウス白血病ウイルスの感染メカニズムに関して、cognate レセプター非依存性の感染経路があることが報告されました。さらに、ネコに AIDS を誘導するネコ白血病ウイルスの変異体の感染には、内在性レトロウイルスの

truncate した形のエンベロープ蛋白が必要であり、レセプター非依存的に感染することがわかりました。PERV の感染においてもレセプター非依存的に感染することが報告されています。今後は、このレセプター非依存性感染メカニズムを解明するとともに、体内で発現している内在性レトロウイルスの蛋白が外来性レトロウイルスの感染・増殖に及ぼす影響を調べていきたいと思っています。

おわりに

始まりがあれば終わりがあるのは世の決まりなのですが、4 年後に研究者人生が “The End” にならないように、一日一日を大切に生きていきたいと思います。こんな私ですが、一緒に苦勞をしてくれる大学院生を募集しています。興味がある方は、是非ご連絡ください。