

教室紹介

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター 感染制御部門微生物学分野

俣野 哲朗

108-8639 港区白金台 4-6-1

電話: 03-6409-2078 FAX: 03-6409-2076

E-mail: matano@m.u-tokyo.ac.jp

URL: <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/matano-lab/>

1995年頃のダスティン・ホフマン主演の映画「アウトブレイク」をご存知の方も多いと思います。エボラウイルスのようなウイルスのアウトブレイクが米国で発生といった内容で、いろいろとみどころのある映画ですが、結局は、ダスティン・ホフマン扮する陸軍研究所ドクターが、非発症キャリアのサルを見つけて抗血清を獲得し、アウトブレイクを封じ込めるといった話です。もう少し専門的な言葉で言うと、抗体の受動免疫治療によるウイルス複製の制御というわけです。ところが、私たちの研究対象としているエイズウイルス感染症では、この受動免疫治療によりウイルス複製を制御することはできないと考えられています。

エボラウイルスとエイズウイルス (= HIV & SIV と考えていただければと思います)。どちらも致死的感染症を起こすウイルスとして知られていますが、おおまかには、前者は宿主適応免疫誘導が間に合わない急性感染症で、後者は宿主適応免疫が充分効かない慢性持続感染症と考えられます。こう考えると、ワクチン開発においても、両者でポイントとすべき点が全く異なることがわかります。私たちの研究室は、後者のエイズウイルス感染症について、「なぜ適応免疫存在下で慢性持続感染が成立してしまうのか」、「どうすれば慢性持続感染成立を防ぐことができるのか」ということを考えながら研究を続けています。以下、いくつかの項目に分けて、当研究室の紹介をさせていただきます。

(1) 研究内容

感染免疫学に視点をおき、「個体レベル」のウイルス複製機構を「分子レベル」で捉えることをテーマとしています。慢性ウイルス感染症の代表である HIV 感染症を対象とし、以下の2点を目的とした研究を進めています。

- (i) エイズ発症機序の解明
- (ii) エイズワクチン開発

病原性ウイルスとして知られているものの多くは、自然免疫の壁をのりこえ病原性を発揮しますが、感染後に誘導される適応免疫を中心とした宿主防御免疫によって排除されます。しかし、HIV 感染症では、適応免疫の誘導が認められた後もウイルス複製が制御されず、慢性持続感染が成

立しエイズ発症に至ります。我々は、この HIV 慢性持続感染成立機序を解明し、さらにはその成立を阻止するエイズワクチンを開発することを目的として、サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染霊長類動物エイズモデルを用いた研究を進めています。

これまでに、HIV 複製抑制に中心的役割を担う細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を効率よく誘導するセンダイウイルスベクターワクチンシステムを開発し (J. Virol. 75:11891, 2001; J. Virol. 77:9710, 2003)、これを用いてワクチン誘導 CTL による HIV 複製制御 (J. Exp. Med. 199:1709, 2004)、さらにはエイズ発症阻止の可能性を示すことに成功しました。また、アカゲサル主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) についてハプロタイプレベルでの解析を行うことにより、ワクチンによりエイズウイルス複製制御に至る世界で唯一の MHC ハプロタイプ共有サル群を樹立しました。現在、この独自のシステムを用いて、HIV 複製制御につながる免疫機序の解明を進展させるとともに、ウイルスと宿主の攻防の結果生じるウイルスゲノムの進化についての解析を進めています。これらの研究は、我々が臨床応用をめざしているエイズワクチンの今後の方向性を定めるうえでも極めて重要と考えています。

(2) 研究グループ

私たちの研究において重要な位置をしめる霊長類動物感染実験については、医薬基盤研究所 (基盤研) 霊長類医科学研究センターにて、基盤研・予防衛生協会、さらには国立感染症研究所の協力を得て行っています。東京大学医科学研究所では、この霊長類動物実験にて得られたサンプルを用いたウイルス学的解析および免疫学的解析を行っています。

サル MHC 解析については、東京医科歯科大学木村彰方教授、近畿大学宮澤正顯教授、ウイスコンシン大学 David Watkins 教授等との共同研究にて進めています。CTL の解析では、熊本大学滝口雅文教授にご協力いただいています。一方、エイズワクチン開発研究については、ディナベック社との共同研究にて進めており、臨床試験については米国等のグループと検討中です。

(3) 研究室メンバー

当研究室は、平成 18 年春より稼働を開始しました。ラボスペースの関係で年度内はフル稼働とはいきませんが、平成 19 年春には、現在の約 10 人のメンバーに、特任助手、ポスドク、学生等がさらに加わり 15 名程度となる予定です。長老の学生から大学 2 年生の若者も含め、比較的個性

的なメンバーが多く、今後も多種多様な人材が集まってくれることを期待しています。

大学院としては、東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻（医科学研究所感染症国際研究センター微生物学分野）と東京大学新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻（遺伝子解析分野）を兼任しています。



(4) 当研究室のキーワード

- (i) 研究に専心
- (ii) 安全に研究
- (iii) 心身ともに良い環境で研究

(5) 当研究室の研究システムの特徴

(i) MHC ハプロタイプ情報を有するビルマ産アカゲサルエイズモデル：ビルマ産アカゲサルは、欧米のインド産アカゲサルと比較して、体内ウイルス量がヒト HIV-1 感染症に近く、優れたエイズモデルです。家系情報も含め、MHC ハプロタイプレベルでの情報をふまえたエイズモデルは他にはありません。さらに、ワクチンにより SIV 複製

制御に至るサル群は世界で唯一のものです。

(ii) センダイウイルスベクターを用いたエイズワクチン：CTL 誘導能に優れており、粘膜免疫誘導能も期待されています。

(6) メッセージ

私たちの研究では、主に、個体レベルで起こっていることの解析が出发点となりますが、その難しさに関連して、誤解が生じやすい点を以下にリストアップしてみました。

(i) 急性エイズモデルと慢性エイズモデル：一見、強毒にみえる SHIV89.6P 感染サル急性エイズモデルについては、CTL 誘導がウイルス複製制御に直結しうるので、ワクチンによるウイルス複製制御は比較的容易です。これと比較して、CTL 存在下で慢性持続感染が成立する SIV 感染サル慢性エイズモデルにおけるワクチンによるウイルス複製制御はより困難であると考えられます。

(ii) エイズワクチン開発における本質的課題：学生にエイズワクチン開発における問題点を尋ねると、大半が「多様性」と答えます。しかし、現状のワクチンでは、サルエイズモデルで、ワクチンと同じ homologous strain SIV チャレンジに対して有効性を示すことが困難で、慢性持続感染成立機序の解明がまず最重要課題と考えています。

(iii) 多様性と変異：CTL エスケープ変異など、ウイルス変異は適応免疫反応から逃れるための一つの手段と考えられています。多様性と変異について、あるいは変異出現とその選択の意義について誤解のないよう注意する必要があります。特に、CTL エスケープ変異出現と体内 HIV あるいは SIV 量の変化との相関を示す報告は数少ない点にご留意いただければと思います。複数の CTL エスケープ変異蓄積とウイルス血症出現に関する私たちの報告 (J. Virol. 80:1949, 2006) は、複数のエピトープ特異的 CTL の SIV 複製制御への関与を初めて示すものとして重要と考えています。