

浜松医科大学 医学部 感染症学 感染機構解析部門

上田 啓次

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

はじめに

浜松医科大学医学部感染症学の上田啓次です。平成18年7月1日付で着任致しました。浜松医科大学は浜松市東区半田山の丘陵地に位置する医科系の大学で医学部と看護学部があります。本講座は医学部大講座制の一環として旧微生物学と旧寄生虫学を統合する形で誕生しました。現在、旧微生物学を主催されていた小出幸夫教授率いる生体制御部門と私どもが率いる感染機構解析部門からなっています。研究室は研究棟最上階の9階にあり冬場天気の良い日は廊下の窓から富士山の頭を拝むことができます(写真)(但し富士山が拝めてもいいことは起こりません)。また私の部屋は南向きに位置していて浜松中心街のアクアシティーとその向こうの太平洋が一望できます(但し景色は良くても研究は進みません)。…と形式張って本稿を始めましたが、少しざっくばらんに私どもの研究室の現況、研究展開について紹介したいと思います。



研究室とその現状

前述のような書き方をすると新規に設立された講座に私どもが部隊を引き連れて着任したかのようにみえるかもしれませんが、現状は全く異なっています。旧寄生虫学に私が着任して感染症学立ち上げに当たって部門名を命名したというのが実情です。従って私どもの研究を大々的に展開するに当たっては極めて厳しいものがあるというのも事実です(確固とした研究チームを組織し大々的に研究を展開するには少し間がかかりそうです)。その悪循環を何とか断ち切るために日々奮闘しています。それでも一方で生体制御部門の小出先生をはじめ私どもを支援して下さる方々が存在することも事実であり、御蔭でほんの数ヶ月程前に何とか研究をスタートすることができました。現在グループ

として若手のスタッフ1名とポスドク1名を加えた3人でフル展開しています(本来は教授1, 準教授1, 助教2です)。研究室のありきたりな定期的なスケジュールとしては週一回の研究セミナー(所謂プロGRESSセミナー)と論文抄読会(ジャーナルクラブ)を行っています。これに加えて私どものグループに属する研究者と1対1の研究討論を一週間に1人の割合で順次行っています(現在は人数が少ないせいもありますが、増えてくれば2~3人/週となるでしょう)。もう少し体制が整ったら研究進行に欠かせない基本知識を身につけるためのウイルス学, 免疫学, 分子生物学, 生化学等のテキスト抄読会等も加えていきたいと考えています。本研究室を実力のあるウイルス研究教室に仕立て上げ若い人達が夢を追いつつステップアップできる環境を整えることが私の責務であると思っています。

ルールは自分で敷く

自分勝手なことばかり述べてきましたがここで少し研究の話をしてしまおう。私はもちろんウイルス学を専門とするものの1人でこれまでB型肝炎ウイルス(HBV)を約13~14年間, カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)を6~7年間, そこそこレベルで基礎的な研究を展開してきました。日本や米国でのHBVの基礎レベルでの研究は闇に葬られた感は確かにありますがそれでも流行に囚われない地にしっかり足を着けた研究をすることを肝に銘じつつ, KSHVに暫く封印していたHBVを加えた2つのウイルスを題材に展開し始めています(他にも野心的に取り組んでいるウイルスもありますがここで述べることは控えたいと思います-まだ何か言える状態ではありませんので…)

HBVに関しては松原謙一先生のもとで過ごした大学院~特別研究員時代(大阪大学細胞工学センター)とDon Ganemのもとで過ごした留学時代(UCSF)がベースになっております。私はDon GanemのもとでHBVやウッドチャック肝炎ウイルスの研究をしておりましたが、当時はAIDSが最も危惧された時代であったこともあってDonのところでもカポジ肉腫から感染性因子のハンティングを行っていました。私は直接関わることはありませんでしたが、山西弘一先生のもとでKSHVの研究に着手するようになった一つの理由になっています。

HBVはご存知の通り急性肝炎, 慢性肝炎と肝癌の発症に深く関わっていると考えられています。日本では患者数も減りまたC型肝炎ウイルス(HCV)の同定に伴い特に基礎レベルでの研究は先に述べた通り殆ど注目を集めることはなくなった感があります。臨床的にはインターフェロンが余り効果を示さないことや核酸アナログ製剤に対する耐性の問題が依然として残っており学会等でもかなり報告されているようです。そもそも患者数が減ったとは言えこのウイルスの基礎的なことは実は殆ど解っておらずウイルス学としての研究は全く闇に閉ざされたままであると思います。

例えばこのウイルスのレセプターはウイルスの発見から40年余りたとうとしているのに未だ不明のままどのようにして肝実質細胞に到達するのか、また肝炎や肝癌との関連が深いのは事実であるにしてもその機構の詳細は全く解っていないに等しいと考えます。

KSHVはエプスタイン・バーウイルス(EBV)と並ぶヒトに感染する γ ヘルペスウイルスの一つでやはり癌(カポジ肉腫, primary effusion lymphoma)の発症と深く関わっていると思われます。一部のグループが*in vitro*における感染系の存在、レセプターの同定を報告していますが、とてもウイルス学的なアプローチから攻められるレベルではないものと考えています。また潜伏感染は発癌の母地を形成する重要な状態で独特の複製・分配・維持機構が機能し特異な遺伝子発現制御状態にあるものと考えられます。そこで私どもが目指す研究は、1)単にウイルス学のためのウイルス研究をすることに留まらない生命科学現象の解明に寄与するレベルで、2) *in vitro-in vivo*で有効な感染モデル系さえないHBVやKSHVについてその慢性感染の結果としてもたらされる発癌などの経緯が明確に解明できるモデル感染系の開発を目指し、また、3)ウイルス研究から得られた知識の利用法を開発することを基本的研究として考えています。より具体的には

- I) KSHVの潜伏感染機構の解明に関して、
 - a) KSHVはその潜伏感染においてどのようにゲノム複製をし、分配・維持されているのか-ori-P上に宿主複製開始因子が分子集合するメカニズムや分配・維持に関わるゲノムエレメントと機能因子の解明、
 - b) 特に複製の基幹分子であるウイルス潜伏感染必須因子、LANAはどのような宿主因子と相互作用し、どのような新たな作用を生み出しているのか?
 - c) 潜伏感染における特異なウイルス遺伝子発現機構の解明、など、
- II) HBV, KSHVの*in vivo*, *in vitro*の感染モデル構築に向けた、
 - a) 付着・侵入に関わる宿主因子、すなわちレセプターの同定と感染システムの再構築、
 - b) 感染樹立から潜伏感染或は溶解複製の過程に関わるウイルス-宿主因子の同定とその機構の詳細、
 - c) 感染と病態発症に至る機構の詳細、など、
- III) ウイルス工学的手法によるワクチン創製技術の開発-HBVの膜蛋白の一つsmall S蛋白(SS)は効率よく粒子(HBs粒子)を形成する能力をもっていることを利用し、

- a) HBs粒子上へ異種抗原を挿入する技術開発、と、それによる
 - b) ウイルス工学的ワクチン創製技術の開発、或は
 - c) リガンド産生システムの開発、
- を、主な研究課題として掲げています。

HBVにしてもKSHVにしても一旦ウイルス学的手法で攻めることのできるレベルに落とすことが極めて重要と思えますが、どれもこれも夢みたいなプロジェクトでなかなか受け入れてもらえません(詳細略)。一歩でも進むことができれば未来が開けてくるかなということころです。また研究はこれらに限らず討論の上納得できるものであればどんな題材、どんなテーマでも構わないというスタンスでいます。

夢を追う

今までの研究の経過を考えると、何かしら簡単に成果の期待できることが中心であったような気がします。勿論それにせよちゃんとした問題設定と解決に向けた計画から成り立った研究ではあったとは思いますが。今後前述に掲げたプロジェクトを確実に進めるには、現況を考えると様々な直接・間接の困難を伴うものと思われます。大体HBVで科研申請すると素人などとコメントされます(ハア?と感じですが...)。とにかくこの度この職を与えて頂いたからには、これまでも少しずつ頭を巡らしていた少し大きな夢のプロジェクトに挑戦すべしと思っています。

終わりに

静岡県西、浜名湖に隣接するように位置する浜松は気候は温暖で雪はまず降らず(隣の豊橋や名古屋が大雪でも浜松には降らない)比較的住み心地の良いところです。ただ浜松というところは少し風邪の強いところらしく特に冬場は結構強い風が吹いています。妙に向かい風と感ずるのは気のせいでしょうか!?. 又、五月の連休に開催される浜松祭は大いに盛り上がっていました。結構旨い日本酒もあります。東海地震が近いうちに発生すると言われていますが、私が赴任してからも殆ど体を感じる地震は自覚していません(だから怖い?)。

昨年7月から研究室作りを始めていますが、研究室の伝統を形作るには今はまだ大変な時期です。しかし少しずつ研究室が出来上がって行くのを見守りながら大きな研究の夢に向かって歩いています。私が掲げた主なテーマに縛られること無く、確固とした意志や夢を持っている方ならどなたでも大歓迎です—一緒に歩いてみませんか?。