

独立行政法人 国立病院機構  
 名古屋医療センター 臨床研究センター  
 感染・免疫研究部  
 吉居廣朗, 岩谷靖雅, 杉浦互  
 〒460-0001 愛知県名古屋市三の丸 4-1-1  
 TEL: 052-951-1111  
 FAX: 052-963-3970

### はじめに…

私たちが働く(独)国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センターは名古屋市の中心に位置し、日本三名城の一つ名古屋城の隣にあります。名古屋城三の丸は明治以降になって官庁街として発展し、その頃医療センターの前身である国営の「名古屋衛戍(えいじゅ)病院」が1878年に創設されました。以後、「陸軍病院」として稼働し、終戦後は「国立名古屋病院」となり、2004年に独立行政法人化に伴い現在の「(独)国立病院機構名古屋医療センター」と改称されました。

病院の研究部門は1976年に「臨床研究部」が設置され、血液疾患の臨床研究が始まりました。その後2002年に「臨床研究センター」に昇格し、現在は5部13室から構成されています。そのうちのひとつが私たち感染・免疫研究部になります。

後天性免疫不全症候群(AIDS)とヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の診療は、1995年に愛知県エイズ治療拠点病院に指定されて以来行われるようになり、1997年には厚生省エイズ治療東海ブロック拠点病院に指定され、それまで以上に多くの患者さんを診るようになりました。そして2008年4月、臨床に密着したHIV感染症/AIDSの先端研究を担う拠点形成を目指し、国立感染症研究所エイズ研究センター・第2研究グループより部長として転任した杉浦互等を中心に、「感染・免疫研究部」研究室が立ち上がりました。

### 感染・免疫研究部について

本研究部には2つの研究室があります。一つはHIV感染症に関連する疫学的・ウイルス学的研究を行う「免疫不全研究室(濱口元洋 室長)」で、二つ目はHIV感染症の急性期における病態や合併症、AIDSにおける日和見感染症、抗HIV療法開始後の免疫再構築症候群に関する研究を行う「感染症研究室(岩谷靖雅 室長)」です。

当研究部は2008年4月に杉浦等を迎えて新体制になりましたが、最初の数ヶ月は引越越しや、器材の設置と調整に時間を割かれて、実験が行える状況ではありませんでした。本原稿執筆時点の現在ははずいぶんと落ち着き、設備面では、P2, P3 実験室, RI 実験室, 一般実験室, タンパク解析室, 遺伝子解析室などが整備・稼働し、基礎から臨床研究まで幅広く研究ができる環境が整いました。



ソフトの面においても、医学・薬学・理学・工学・生物情報学・検査学とバラエティーに富んだ研究員・学生が集まり、センター職員2名、医師1名、ポスドク・研究員5名、非常勤8名、大学院生(博士課程1名、修士課程3名)が在籍し、今なお増員中です。

### 研究内容

私たちの研究室は病院内にあるという特色を生かし、基礎と臨床を両立した研究を行っています。AIDSは、HIVによって惹き起こされる死に至る重篤な疾患です。近年、AIDS/HIV感染症に対する抗ウイルス薬剤治療が進歩し、その予後が大きく改善されました。しかし、AIDS/HIV感染症の治療は未だ根治には至っておらず、慢性疾患のごとく長期間服薬治療を続けなければなりません。当研究室では、AIDS/HIV感染症に対して宿主(ヒト)がどのように対処しているのか、また抗ウイルス薬剤治療によりHIVがどのように変化をして薬剤より逃避するのか(薬剤に対する耐性化)、その機序を分子レベルで解明するための研究に取り組んでいます。以下私たちの取り組んでいる研究の概要を記します。

#### ○薬剤耐性 HIV の疫学動向調査研究

厚生労働省エイズ対策事業研究班による研究として、当研究室では薬剤耐性 HIV の検査・疫学的動向調査などの全国ネットワークを統括・運営(代表研究者:杉浦)しています。

具体的には、新規 HIV/AIDS 診断症例および既治療症例における薬剤耐性 HIV の検査・解析により、治療薬剤を選択するための情報を医療現場に提供したり、社会医学研究者と協力して新規 HIV 感染阻止に向けた予防啓発を行っています。また、米国 CDC 研究グループをはじめとする各国の薬剤耐性 HIV 研究グループとの連携により薬剤耐性ウイルスに関する最新の情報を共有し、グローバルな視点から薬剤耐性 HIV の疫学研究を行っています。そのほかにも、薬剤耐性検査技術の標準化と外部精度管理の中核機関として国内における薬剤耐性検査の質的管理を行っていま

す。

(詳しくは「薬剤耐性インフォメーションセンター」をご覧ください。http://www.hiv-resistance.jp/index.htm)

#### ○ HIV-2/AIDS の疫学のおよび臨床検査研究

名古屋医療センターでは、近年、HIV-2 感染 5 症例が認められました。本邦における HIV-2 感染症例は前例がなく、短期間に複数例同定されるのは極めて異例な事態です。国内における HIV-2 感染拡大を抑えるためには早急な対策が求められることから、私たちは HIV-2 の動向把握に向けた全国的な検査技術の開発と向上と、治療における検査法の確立に取り組んでおります。

#### ○ 薬剤耐性 HIV の出現機構に関する基礎研究

近年国内で使用されはじめた新規抗 HIV 薬、プロテアーゼ阻害剤 Darnavir, インテグラーゼ阻害剤 Raltegravir, そして CCR5 拮抗薬 Maraviroc に対する薬剤耐性ウイルス出現の機序を分子生物学的および構造生物学的解明に向けて取り組んでいます。本テーマは、名古屋大学大学院工学研究科との共同研究で行っています。

#### ○ PR-Gag の共進化変異の解析

プロテアーゼ (PR) 阻害剤投与に対する変異は PR 分子内だけでなく、PR の基質である Gag 内にも獲得されることがあるが、これは「PR-Gag の共進化」として知られています。本研究では、精度の高い生物学的手法およびバイオインフォマティクス的手法を組み合わせ、新規 PR-Gag 共進化変異を解析し、共進化変異とウイルス複製能の関連性について基礎的実験を行っています。本テーマは、東京医科歯科大学大学院との共同研究で行っています。

#### ○ HIV/HBV 重感染症例の分子疫学的研究

国立病院機構大阪医療センターとの共同研究で、HIV と HBV 重複感染症例における HBV の遺伝型を解析し、疫学的特性、背景などを解析しています。また重感染症患者の発生阻止に向けて、社会医学研究者と協力し、予防啓発に努めています。

#### ○ 薬剤耐性 HIV を克服する新規抗 HIV 薬剤開発研究

他施設との共同研究により、新規作用メカニズムを有する抗 HIV 薬剤の開発にも力を注いでおります。当研究室で独自に開発したランダムスクリーニング系を用いて、候補化合物の検索と詳細な分子生物学的な作用メカニズムの解析を行っています。判定実験に着手する準備を行っています。

#### ○ HIV 感染病態に関する宿主因子の基礎研究

ヒトには本来、レトロウイルスの増殖を抑制する宿主因子 APOBEC3G (A3G) が発現しています。しかし HIV の場合、ウイルスタンパク Vif が感染細胞で発現し、A3G と結合後ユビキチン-プロテアソーム系での分解促進に働いています。そのため、HIV はこの宿主防御機構から逃れることができている。そこで、私たちは Vif と A3G の結合を阻害する (または A3G を Vif から保護する) ような新規な作用機序をもつ抗 HIV 薬剤の開発を目指し、A3G の分子生物学的および構造生物学的解明を行うと共に、Vif - A3G 結合阻害剤スクリーニング系の確立と薬剤探索、APOBEC3 ファミリータンパクの発現制御機構の解明にも取り組んでいます。

さらに、HIV 感染症における病態進行に影響を与える宿主細胞内因子の検索と分子生物学的な抗 HIV あるいは複製促進作用機序について解析しています。

#### 教育

当研究室では、教育機関としての一面も併せ持っています。

#### ○ 薬剤耐性 HIV 検査技術講習会の開催

HIV/AIDS の検査に携わる全国の地方衛生研究所および大学病院などの研究員および臨床検査技師を対象に薬剤耐性ウイルスの検出・検査技術に関する講習会などを行っています。

#### ○ 大学院生の指導

共同研究先である東京医科歯科大学大学院と名古屋大学大学院工学研究科からの大学院生 (出向) の教育ならびに研究指導を行っています。

#### おわりに…

感染・免疫研究部は、2009 年度より名古屋大学大学院医学研究科の連携大学院講座になり、研究教育面にも力を注いでおります。講座名は、『名古屋大学大学院医学系研究科・分子総合医学専攻・免疫不全統御学講座 (教授：杉浦互, 准教授：岩谷靖雅)』と少し長いのですが、要するに【名古屋医療センターで名古屋大学の学位を取得できる】と理解していただくとわかりやすいかと思います。博士課程 (医学) の学位取得が可能ですので、興味のある方はいつでも研究室訪問にいらしてください。「愉快的仲間」と「おいしい名古屋めし」でお出迎えいたします。