

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター抗ウイルス化学療法研究分野

馬場昌範

〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

TEL: 099-275-5930 FAX: 099-275-5932

E-mail: m-baba@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

URL: <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ccvd/>

はじめに

私が所属している「難治ウイルス病態制御研究センター」は、平成5年に「慢性持続性感染を起こすウイルスによる疾患の病態解明と治療法開発」を目的として、鹿児島大学医学部に設立された「難治性ウイルス疾患研究センター」が基になっています。現在は改組により、大学院医歯学総合研究科の附属施設になり、名称も上記のように変更されています。私は平成6年4月に福島医大の細菌学講座（当時、茂田士郎教授）から、センターのヒトレトロウイルス研究分野（現在、抗ウイルス化学療法研究分野）へと赴任して参りました。当時から現在に至るまで、研究室の常勤スタッフは2名で、研究室設立当初の5年間は、現在国立感染症研究所ハンセン病センター病原微生物部部長の牧野正彦博士（当時、助教授）と、その後は岡本実佳講師（福島医大卒）とともに、研究室を運営して参りました。小さな研究室ですが、徐々に研究の範囲が広がるに従って、ポスドクや大学院生がメンバーに加わり、現在は私と岡本のスタッフ2名に加えて、ポスドク3名（うち外国人1名）、大学院生3名（うち外国人1名）、そして秘書1名の合計9名で日々の教育・研究活動を行っております。

研究内容

私は内科の臨床医をやっておりました一時期を除いて、レトロウイルスを中心とした「抗ウイルス薬の基礎研究」を自らの研究テーマにして参りましたため、センターへ着任後から今日に至るまで、抗HIV薬に関する研究を継続しております。しかしながら、皆様ご存じの通り、鹿児島を中心とした南九州はHTLV-1感染の蔓延地域であり、毎年多くの方がATLでお亡くなりになり、またHAM/TSPにより不自由な生活を送っておられます。センター全体の活動目標として、HTLV-1に関する研究が大きな位置を占めており、我々の研究室でも、最近ではHIV研究と並行して、HTLV-1に関する研究を重点的に進めております。以下、研究内容を簡単に紹介させていただきます。

1. 抗ウイルス薬に関する研究

抗HIV薬に関する研究では、1994年に昭和大学薬学部の田中博道教授および米国エール大学医学部の Yung-Chi



Cheng 教授と共同で発見した、新規核酸系逆転写酵素阻害薬の 4'-ethynyl-d4T の特許が、米国を初め、世界各国において成立し、現在は我が国の企業により欧米にて第Ib相臨床試験が行われています。この研究で、11年間の長きにわたって研究室に在籍してくれた王欣研究員が、その実績を認められエール大学へ異動しました。また、新しい分子を標的とする抗HIV薬を求めて、エイズ予防財団リサーチ・レジデントの濱崎隆之研究員が、コンピューターを用いたドッキング・シミュレーションによる、薬剤ライブラリーの *in silico* スクリーニングを実施しています。平成20年度からは、科学技術振興機構（JST）の重点地域研究開発推進プログラムによる「C型肝炎に対する治療薬の研究開発」がスタートし、東京大学分子細胞生物学研究所の橋本祐一教授のグループが合成した新規薬剤の探索を行っています。

2. ATL に対する診断・治療法の開発研究

平成18年度から鹿児島大学の重点研究課題として採択された、本学の理工学研究科/工学部との共同研究（医工連携）プロジェクトです。本研究ではDNAマイクロアレイやMALDI-TOF/MSを用いて、ATL細胞特異的に発現しているタンパク分子や糖鎖について詳しく調べています。その結果、CD70分子を初めとして、いくつかのタンパク分子や糖鎖を同定することに成功しています（Baba et al. *J Virol*, 2008）。さらに、平成20年度からは、文部科学省より特別教育研究経費（研究推進）が認められ、琉球大学医学部と連携して「HTLV-1関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究」をテーマに、センター全体で取り組んでいます。

3. レトロウイルス感染における中枢神経障害に関する研究

エイズの重大な合併症の1つである中枢神経障害の予防・治療法を確立するための基礎研究を岡本講師が中心と

なって推進しています。また、HTLV-1 感染における神経細胞死のメカニズムに関しても、特に Env 糖蛋白の神経細胞に対する影響に着目し、精力的に研究を進めているところです。

#### 4. ナノ粒子を応用したワクチンに関する研究

私自身は免疫学に関して素人ですが、大阪大学大学院工学研究科の明石満教授と、平成 14 年から JST の戦略的創造研究推進事業 (CREST) として、生分解性ナノ粒子の免疫学的活性について研究を進めています。この研究では、宇都倫史研究員がポリ ( $\gamma$ -グルタミン酸) から創製された生分解性ナノ粒子に、非常に強い免疫賦活作用と樹状細胞に対する効率的な抗原の輸送能を明らかにしました (Uto et al. J Immunol, 2007)。さらに、各種の抗原を内包したナノ粒子をマウスに免疫することによって、抗原特異的な強い細胞性免疫誘導能を認めています (Wang et al. J Virol, 2007)。現在、その分子メカニズムを明らかにするための研究を継続中です。

#### 5. エイズに対する遺伝子治療法に関する研究

HIV は感染すると、HIV 遺伝子が宿主細胞の DNA と一体化するため、現在の化学療法では根本的な治癒は期待出来ません。そこで、岡本講師はタカラバイオ株式会社と「RNA 分解酵素 MazF を発現するレトロウイルスベクターを利用した、新規のエイズ遺伝子治療法の開発」に関する共同研究を開始しました。現在、多剤耐性 HIV 臨床分離株に対しても高い抗 HIV 効果を確認し、今後の研究の進展が期待されています。

#### その他諸々

鹿児島大学へ着任するまでは、本土の最南端である鹿児島県には足さえ踏み入れたことがなく、「二つの半島のうちで、どちらが薩摩でどちらが大隅？」という程度の認識でした。しかし、実際に生活してみると、この地は桜島や錦江湾などの豊かな自然とともに、「黒豚」に代表されるような食の素材に恵まれ、住むにはきわめて快適なところであると思います。着任当初「こんな臭い物は飲めない」と思っていた芋焼酎も、今では大のお気に入りです。また、世界遺産登録で一躍有名になった屋久島は、海面からそそり立った山、そこから流れ落ちる何本もの壮大な滝、そして樹齢千年を超える屋久杉など、もし恐竜が居れば、文字通り「日本のジュラシックパーク」であるかのような雰囲気を呈しています。2005 年に屋久島で抗ウイルス化学療法研究会を開催させて頂きましたが、その際はるばる遠方より研究会に参加して頂いた先生方も、屋久島の自然を満喫してお帰りになりました。

一方で、鹿児島特有の困ることも少なからずあります。桜島の火山活動が最近再び活発になり、頻回に火口より噴煙を上げています。風向きの関係で、火山灰が市内へ降ったときには、車は昼間でもヘッドライトを点灯しないと走れません。特に研究室には BSL3 の実験室が設置されていますが、その空調設備の空気取入口の 1 次フィルターが、降灰により一発で詰まってしまうことには閉口してしまいます。通常は 1 回交換すると、巻き取り式なので 1 年程度は大丈夫なのですが、もし連日のように灰が降ったとしたら、1 週間で全てダメになってしまい、交換しなければなりません。ですので、今は天気予報をみて「桜島上空の風向き」に一喜一憂している毎日です。我々の研究成果は桜島の風向き次第なのかも知れません。