

教室紹介

東京大学医科学研究所 実験動物研究施設／感染症
国際研究センター・高病原性感染症研究部門
甲斐知恵子

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
TEL:03-5449-5497 FAX:03-5449-5379
e-mail: ckai@ims.u-tokyo.ac.jp

はじめに

1970年代の動物実験の必要性増加と進歩を受けて、文部省（当時）の新たな施策によって、国立大学動物実験施設に研究を行う教授筆頭の研究部が併設されることとなりました。その我が国最初の研究部が当研究部です。併設されている動物センターでは、技官や派遣職員、臨時雇用職員によって実験動物の飼育管理や動物実験の支援業務を行っておりますが、研究部の方は業務とは関係なく、教職員と学生とで研究と教育にいそしむ普通の研究室です。初代教授は山内一也教授、その後岩倉洋一郎教授、勝木元也教授などが主宰されましたが、各先生方により異なる研究テーマを自由に展開されています。

私は、東京大学農学部獣医学科を卒業後、同大学院修士課程に進学し、免疫学を志して東大医科学研究所の藤原公策教授の研究部に入室しました。その後新設された山内一也教授の研究部に移って博士号を取得し、スウェーデンカロリンスカ研究所のGeorge Klein教授の研究室に留学しました。その間は感染免疫学と腫瘍免疫学とを研究テーマとしておりましたので、当時の私にとってウイルスは研究ツールの1つでした。私がウイルス学の研究を本格的に開始したのは、東大農学部の見上彪教授が主宰する獣医微生物学教室の助教授に就任してからです。この時、研究対象とする動物ウイルスを何にするか考え、かねてから興味を持っていた免疫抑制や脳神経疾患に関わる研究をしようと、それらの重篤な症状を引き起こすジステンパーウイルス(CDV)を選びました。ちょうどジステンパーの流行が起り始めていたことから、発症したイヌや野生動物がいると聞けばどこへでも飛んで行ってサンプルを集め、抗体検査による疫学調査や、新種のウイルス分離とその性状解析から開始しました。変異を起こしたウイルスが世界各地で流行を起こしていることや、それまで感受性ではないとされていた野生動物に流行を起こしたのもその変異した流行株によることが分かってきたので、当時モノネガウイルスでようやく開発されたばかりであった新しい手法である、cDNAから感染性ウイルス粒子を合成する技術（リバースジェネティクス）を導入したいと考えました。幸いなことに、CDVと牛疫ウイルス(RPV)でこの技術を迅速に確立するこ



とに成功しました。その後、縁に恵まれて1999年10月に東大医科学研究所に呼んでいただき、実験動物研究施設の研究部門教授に就任して現在の研究部を発足させました。東大農学部で私のグループにいたポスドクや学生たちとともに年末に大引越えを行い、なんとか2000年の年明けを新しい部屋で迎えられたことをなつかしく覚えています。その後2003年に、老朽化した建物から新総合研究棟内へ研究室の場所を移動しました。また、2005年に大阪大学微生物学研究所と東大医科研とで感染症国際研究センターを発足しましたが、その高病原性感染症研究部門の教授も設置時から併任しております。研究部立ち上げ当時の室員は10名位でしたが、この10年間に室員の数は増減し、現在は、米田美佐子准教授、佐藤宏樹助教、本田知之助教、技術職員、ポスドク、博士および修士課程の大学院学生、学部学生、実験補助員、秘書さんと、合計21名が研究部の仲間達です。

研究内容

研究テーマは、モービリウイルス属の3種のウイルス(麻疹ウイルス(MV)、CDV、RPV)と、近縁なニパウイルス(NiV)を中心として、基礎から応用に至る多様な研究を行っておりますが、その一部について紹介いたします。

○モービリウイルスの *in vivo* での病原性発現機序

MV、CDV、RPVは、もともと同じウイルスから分岐してそれぞれの宿主とともに進化してきたと考えられており、その病原性は大変類似しています。いずれも当該宿主に極めて重篤な致死性の感染症を起こす性質を持っています。これらのウイルスの個体での病原性発現機序を解明するため、まずそれぞれの病態を再現する感染動物モデル系を確立しました。MVはサル、RPVはウサギ、CDVはイヌおよ

びフェレットの動物モデル系です。それぞれの利点を生かして目的に応じたモデル系を用いた研究を行っています。

また、遺伝子からの解析を可能にするため、3種類いずれのモービリウイルスにおいてもリバースジェネティクス系を確立しました。これらを用いてどのウイルス蛋白が個体での病原性に関与するかなど様々な解析を行っています。

○動物種を超えて感染伝播する機序

牛痘は日本では長く発生はありませんが、法定伝染病に指定されており、家畜の非常に重要な疾患です。しかし、牛を用いた実験は世界でも限られた研究施設でしか行なえません。私たちは、ウサギでRPVの病態を非常によく再現するウサギ馴化株を用いて牛痘の研究を行っています。同時にウサギに感染しないウシのワクチン株も有しています。これらの組換えウイルスを作出することによって動物種を超えた病原性発現機序の解明を目指しています。これまでに、RPVの動物種を超えた病原性発現には、HおよびP蛋白の二つのウイルス構成蛋白が関与することを明らかにしました。また、プロモーター活性も含めてウイルス増殖に関わる領域を明らかにしてきたので、それら領域が個体での病原性に与える影響についても解析しています。

○持続感染機序

MVでは麻疹発症後5～6年を経て、致死性の脳神経疾患である亜急性硬化性全脳炎(SSPE)を発症させることが知られており、CDVでも老犬脳炎という類似した疾患があります。しかしながら持続感染や再活性化の機序についてはほとんどわかっていません。私たちは、様々な細胞での持続感染機序の解明を目指していますが、これまでに血球系細胞での持続感染ウイルスを多数樹立でき、その持続感染に関与する異なる変異部位を同定しました。現在持続感染成立の詳細についての解析を進めています。

○モービリウイルス感染に対する細胞種特異的な宿主応答

モービリウイルスが細胞内で増殖する際に宿主因子とどのような攻防を行なっているのか、その全貌はまだほとんどわかっていません。私たちはこれまでに、MVの標的細胞である上皮系細胞と血球系細胞における感染後の遺伝子発現動態についてマイクロアレイを用いて網羅的に解析した結果、前者では自然免疫をはじめとする多くの遺伝子発現上昇と、発現低下がみられたのに対し、後者ではそれらの変動がほとんど起こらないことを明らかにしました。モービリウイルスは非構造蛋白であるアクセサリー蛋白を産生しますが、MVではこのうちV蛋白が細胞の抗ウイルス応答を阻害するということが細胞内への単独発現系で示されています。そこでV蛋白欠損組換えウイルスを作出して解析を行なったところ、予想に反して宿主遺伝子発現にはほとんど影響しないことが明らかになりました。現在この細胞種による応答の相違という興味深い現象について、その意味と分子メカニズムの詳細な解析を行なっているところです。

○麻疹ウイルスによる Shut off と選択的翻訳

私たちは、MV 野外株が細胞に感染すると感染初期に激しい宿主蛋白合成の抑制 (shut off 現象) を引き起こし、その一方でウイルス自身の蛋白のみを選択的に合成することを明らかにしました。Shut off を引き起こす機序については、主に mRNA の翻訳の抑制によって引き起こされることが明らかになったので、翻訳複合体のサブユニットに関して研究を進めた結果、ウイルス感染によって eIF2 α がリン酸化されることがわかりました。また別の実験から、MV の主要構成蛋白である N 蛋白が eIF3-p40 と結合することを見だし、この相互作用が翻訳開始因子を介した翻訳反応を抑制することを明らかにしました。一方で、MV も cap 依存的翻訳を行うにも関わらず、MV mRNA は翻訳されるという選択的翻訳が起る機序はわかっていません。現在その未知の機序の解明を目指した研究を進めています。

○モービリウイルスのウイルスベクターとしての利用

モービリウイルスはいずれも長期間持続する高い免疫力を誘導する性質を持つことから、MV や CDV を用いた 2 価ワクチンの開発研究を行っており、動物モデル系を用いて、その優れた効果を証明しています。また、がん治療における安全で有効なベクターとしての開発研究も行っています。

○ニパウイルス

1998 年にマレーシアに出現した NiV は、BSL4 に分類される致死率の高いウイルスで、近年地域的広がりや致死率の上昇やヒトからヒトへの伝播なども認められたことから、今後ますます重要性が増すと考えられます。NiV はモービリウイルス属と最も近縁であることから私たちのこれまでの知識や経験を生かして貢献できるのではと考えて NiV 研究にも着手しております。NiV は、広い感染宿主域を持っていますが、動物種によりその病原性は大きく異なります。我々は NiV のリバースジェネティクス系を世界に先駆けて開発することに成功しました。この技術を用いて様々な組換えウイルスを作出してニパウイルスの強い病原性発現の機序や、増殖機構などの解明、また予防・治療法の開発などの研究を行っています。

NiV のレセプターは EphrinB2/B3 であることが分かっていますが、EGFP 発現 NiV を作出して種々の細胞に接種したところ、細胞のレセプター発現とウイルス感受性が一致しない細胞があること明らかになりました。また、ハムスターやサルに様々な組換えウイルスを感染させ、病原性の解析を行う研究も進めており、これまでにアクセサリー蛋白がニパウイルスの病原性に強く関与することを示しました。さらに、NiV に対するワクチンの開発も行なっています。我が国には稼働する BSL4 施設がないため、このような感染性ウイルスを扱う実験はフランスの BSL4 施設において行っています。日本国内では、ウイルス蛋白の培養細胞発現系などを用いて、それぞれの機能や細胞内での挙動を解析しています。これまでにバイオイメージングの手法

を用いて、N 蛋白上のリン酸化部位を同定し、ミニジェノム系での解析によってリン酸化が増殖に関与することを明らかにしています。

おわりに

これまでの研究歴を振り返ってみるとあっという間だったような気がします。私が今研究室のみんなとこうして研究を行えるのもこれまで様々な形でお世話になった先生方と、私の研究室を通っていった方々や現在いっしょに研究してくれる仲間達のおかげと心から感謝しています。でも現在の室員には、いっしょに笑ったり、ドキドキしたり、困ったりという日々にまだまだつきあってもらって、共にサイエンスを楽しみたいと思っています。私たちの研究室には、医学、獣医学、理学、薬学、農学、工学とバックグラウンドも興味の持ち方も異なるメンバーが集まっており、それぞれの得意分野を生かしながら一緒に研究を行っています。互いの知識や嗜好が異なるので、興味深くもあり、言っている意味がわからないこともあり、と面白いことがたくさん起る毎日です。ポスドクは時々、大学院生はいつでも募集中ですので、興味のある方はぜひ一度ご連絡をください。