

**熊本大学エイズ学研究センター岡田研究室
岡田誠治**

〒 860-0811 熊本県熊本市本荘2-2-1

TEL: 096-373-6522 FAX:096-373-6523

E-mail; okadas@kumamoto-u.ac.jp

URL: <http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/data/okada/default.html>

はじめに

熊本大学エイズ学研究センターは、1997年に日本の大学では初めてのエイズ専門の研究センターとして設立されました。2002年に予防開発分野が、エイズ学研究センターの3つめの常設分野として新設され、私が千葉大学から赴任してから早8年半が過ぎました。設立目的(ミッション)として、「1. 小動物(マウス)によるHIV感染・エイズ発症モデルの確立」、「2. マウスモデルを用いた治療法開発(ワクチン・薬剤・免疫療法)とエイズの病態解析(免疫学的・ウイルス学的)」があげられていました。そのため、「エイズモデルマウスの開発と応用」と「HIV-1と血液細胞の相互作用の解明とその制御による新たな治療法の開発」を大きな二つのテーマとして研究を行ってまいりました。エイズ学研究センターは、小さなセンターですが、原田信志前センター長、滝口雅文現センター長のもとで、エイズの免疫を中心とした研究に焦点を絞って研究を行って参りました。そして、魅力ある大学院教育イニシアチブ「エイズ制圧をめざした研究者養成プログラム」やグローバルCOEプログラム「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」(拠点リーダー:満屋裕明教授)に採択され、国内のエイズ研究・教育の中核を担っています。2010年の改組後、10プロジェクト研究室に分かれて研究・教育を行っています(<http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/default.html>)。

研究内容

I. ヒトの造血・免疫系を構築したマウスの作成と HIV-1 感染モデルの樹立

HIV-1等のヒトに特有の感染症研究には、ヒトの免疫系を構築した小動物モデルは極めて有用なツールです。そのため四半世紀にわたりヒト細胞が生着可能な高度免疫不全マウスの作成が試みられてきました。2002年にはNOD/Scid/common γ 欠損(NOG)マウスが樹立され、ヒト造血幹細胞移植によりヒトT細胞の構築が可能であることが示されました。しかし、NOGマウスは入手不能であったため、エイズ研究に資するための新たな高度免疫不全マウスの作成を開始しました。そして、NOD/ScidマウスとJak-3欠損マウス(千葉大学齊藤隆博士より御供与いただいた)を10世代交配することにより、NOD/Scid/Jak3欠損マウス(NOJマウス)を樹立しました。本マウスは、すべてのリ



**研究室のメンバー
なかなか全員が揃うことはありません。**

ンパ球(T細胞, B細胞, NK細胞, NKT細胞)が欠損すると共に補体低下, マクロファージ・樹状細胞機能低下を伴う高度の免疫不全状態にあります。NOJマウス新生仔肝にヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植することにより、T細胞を含むヒト造血・免疫系を構築したマウス(ヒト化マウス)の樹立に成功しました。NOJマウスを用いてHIV-1感染マウスモデルを樹立し、抗HIV-1薬の効果判定やHIV-1動態検索などを行っています。また、ヒト造血幹細胞分画(CD34陽性細胞)を移植して長期にヒトの造血を構築するマウス(ヒト化マウス)を作成し、HIV-1を感染させる慢性感染モデルの作成を試みています。

現在、生体イメージングに最適化された様々な高度免疫不全マウスを作成しています。これらのマウスをもちいて、HIV-1感染とエイズ関連悪性腫瘍のマウスモデルを樹立し、病態解析と治療法開発に役立てようと考えています。

II. HIV-1 感染の造血・免疫系への影響

HIV-1は、CD4陽性T細胞マクロファージのみならず、様々な血液細胞の機能に影響を与え、貧血や血小板減少を起こすことが知られています。そこで、培養系とヒト化マウスの系を用いてHIV-1と血液細胞の相互作用について検討しています。特に自然免疫系で重要なマクロファージとNK細胞へのHIV-1感染の影響について解析を進めています。今後、造血幹細胞・巨核球系へのHIV-1感染の影響、更に広くHIV-1と造血系の相互作用についての研究を行っていこうと考えています。

III. エイズ関連悪性リンパ腫に関する研究

多剤併用療法導入後、HIV-1感染症は慢性疾患化しており、エイズリンパ腫をはじめとする悪性腫瘍の合併は、HIV-1感染者の長期予後を規定する最重要因子の一つとなっています。そこで、エイズリンパ腫に関する基礎的・臨床的研究を行っています。高度免疫不全マウス(NOJマ

ウス)を用いてエイズリンパ腫のマウスモデルを作成し、治療薬の開発と病因解明を試みています。

IV. その他の研究

タイ国コンケン大学医学部生化学教室とタイ東北部に多い肝吸虫を起因とした胆管細胞癌の治療法開発に関する共同研究を行っています。そして、NOJ マウスに胆管細胞癌株を移植して胆管細胞癌のマウスモデルを樹立しました。本マウスモデルは、胆管細胞癌治療薬のスクリーニングに有用であり、Vitamin D3 誘導体、Hybrid Liposome、セファランチン、DHMEQ (NF-kappaB 阻害薬)等の有効性を確認しました。タイ肝吸虫感染を主因とする胆管細胞癌では、NF-kappaB が高発現しており、エイズリンパ腫と同様にNF-kappaB を分子標的とする治療薬開発が期待できます。

ヒトの悪性腫瘍のうち約20%はウイルスなどの感染症を起因としていると推定されています。HIV-1感染者は、様々なウイルス感染(EBV, HHV-8, HPV, HCV)に伴う悪性腫瘍の合併が多く、これらの悪性腫瘍はその生命予後を大きく左右しています。私達は、エイズ合併悪性腫瘍の発症機序の解明と治療・予防法の開発に取り組んでいきたいと考えております。

教育

熊本大学大学院医学教育部の講座(エイズ学III)として大学院教育を行っており、現在、博士課程8名、修士課程6名が在籍しています。社会人大学院生も積極的に受け入れており、これまでに2人の社会人大学院生が働きながら研究を行って、学位を取得しています。また、タイ国 Royal Golden Jubilee Ph.D. Program (RGJ)の海外アドバイザーとして、これまでに4人の大学院生を受け入れています。

これから・・・

私は、自治医科大学を卒業後、地域医療に従事しながら造血幹細胞に関する研究を行って参りました。義務年限終了後、千葉大学で転写因子と血球分化に関する研究を行い、熊本大学に赴任してエイズ研究を始めて8年半が過ぎましたが、「エイズ研究は奥が深い」というのが実感です。これまで多くの方々に支えられてようやく研究が軌道に乗って参りました。今後も、マウスモデルを用いたHIV-1と血液細胞の相互作用、HIV-1感染に合併する悪性腫瘍の病態解析と治療法の開発に取り組んで行こうと考えています。共に研究を進めていく若い研究者と大学院生を募集しています。私達の研究に興味のある方は、お気軽にご連絡下さい。

