

教室紹介

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條政幸

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

TEL: 03-4582-2660

FAX: 03-5285-1169

E-mail: msaijo@nih.go.jp

Home page: <http://www.nih.go.jp/niid/index.html>

国立感染症研究所（感染研）ウイルス第一部のスタッフおよび活動等について紹介させていただきます。前任の倉根一郎部長（現、感染研副所長）の後任として2010年10月からウイルス第一部における研究・国家検定等の運営を担当しています。私は1997年にウイルス第一部外来性ウイルス室の研究員として採用されました。日本には存在しないウイルス性出血熱の研究を担当していることもあり、米国CDC、中国CDC、アフリカのガーナ、ナイジェリア、コンゴ民主共和国等、多くの国々のカウンターパートと研究する機会を得ました。少し大変であっても楽しく研究を行っています。

ウイルス第一部は第一室（外来性ウイルス室）、第二室（節足動物媒介性ウイルス室）、第三室（神経系ウイルス室）、第四室（ヘルペスウイルス室）、第五室（リケッチア・クラミジア室）の5つの研究室で構成されています。第一室は感染研村山庁舎（武蔵村山市）に、それ以外の4つの研究室は戸山庁舎（新宿区）に設置されています。村山庁舎にはエボラウイルス等BSL4病原体を扱うための基準を満たす高度安全研究施設（現在はBSL3施設として使用されている）が設置され、ウイルス第一部はこの施設でなされる研究に深く貢献しています。

職員は22名で、非常勤職員や協力研究員、学生を含めてウイルス第一部では40-50人のスタッフが毎日働いています（写真）。

研究活動

1. 第一室（室長森川茂）：室長以下6名の職員および学生等が日々研究や検定・検査を実施しています。ウイルス性出血熱（エボラ出血熱、マールブルグ病、等）、天然痘や新興・再興ウイルス感染症の実験室診断法の開発等の研究がなされています。また、疫学的・ウイルス学的研究も行われています。多くのウイルス性出血熱の原因ウイルスは、BSL4施設が稼働していないと培養できません。そこで、遺伝子組換えで作製した抗原により血清診断法や急性期の患者診断用に抗原検出系や遺伝子検出系を開発しています。これらの検査法の



感染研戸山庁舎玄関まえでのウイルス第一部スタッフの集合写真

評価を行うため海外のBSL4施設を持つ研究機関との共同研究も行っています。これらは、中国でのクリミア・コンゴ出血熱やフィリピンでのサルやブタのエボラウイルス感染症やナイジェリアのウイルス性出血熱の調査等に活用されています。シュードタイプVSVなどを用いてレセプターと出血熱ウイルスの細胞進入機構について解析しています。近年、相次いで発生している新興ウイルス感染症やサルでの原因不明感染症などの対策、病原同定を迅速に行うための方法を開発し、これまで多くの新興ウイルスを同定しています。

2. 第二室（室長高崎智彦）：第二室の歴史は故大谷明先生（元感染研所長）のアルボウイルス研究に遡る研究室と言っても過言ではありません。大谷先生が収集された貴重なアルボウイルスのコレクションを維持管理しています。そのおかげでウエストナイル熱、チクングニア熱などの再興感染症の流行に対してすばやく診断系を確立できました。研究対象はデングウイルスと日本脳炎（日脳）ウイルスですが、他にウエストナイルウイルスやチクングニアウイルスに関する研究も行っています。デング熱に関する研究は倉根前部長のライフワークのひとつで、積極的に研究を推進しています。最近、デングウイルス感染研究のために重要なマーモセットを用いた霊長類感染モデルを確立しました。また、FcγR発現BHK細胞を用いた研究により、ウイルス-抗体複合物がFcγレセプター（FcγR）を介して細胞に感染するルートの存在を明らかにしました。また、この細胞を用いた中和抗体測定（プラーク減少法）では、感染ウイルスの血清型と異なる血清型のデングウイルスに対して、従来法より低い抗体価を示すことを明らかにしました。FcγR発現BHK細胞による中和抗体価は、FcγR陽性細胞が存在する生体内での感染防御能をより正確に反映したものと考えられ、今後のデングワクチ

ン開発に有用なツールとなると世界的に注目されています。日脳ウイルスに関しては、ウイルスの病原性部位の解析と野外分離株の分子疫学的解析によるウイルス越冬の謎の解明に取り組んでいます。

3. 第三室（室長林昌宏）：狂犬病ウイルス、JCウイルス（JCV）、その他の神経系ウイルスについて研究しています。第三室は、室長の他、3名の職員に加えて、流動研究員2名、大学院生が1名、事務補助員1名から構成されています。林室長は2011年3月1日に就任しました。感染研内の研究室の中では比較的若いメンバーが多く、日々研究に取り組んでいます。狂犬病に関する研究では、狂犬病ワクチンの国家検定の改良のための研究や狂犬病ウイルスベクターの開発に関する研究を行っています。狂犬病ウイルスベクターはその遺伝子毒性の低さ、細胞性免疫賦活効果、既免疫個体の少なさなどから有望なワクチンベクターのひとつと考えています。また、AIDSや血液系悪性腫瘍、臓器移植患者等の免疫が低下したヒトにおいて日和見的に発症することのあるJCVによる中枢神経脱髄疾患（進行性多巣性白質脳症）のJCV検査によるPMLの診断を支援し、その活動を通じて日本における臨床・疫学的な研究も行っています。

4. 第四室（室長井上直樹）：ヘルペスウイルスを担当しています。先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症の研究として、以下の研究を行っています。CMVは幼少期に不顕性感染し、健常者には何ら疾病を引き起こしませんが、妊婦が感染すると、胎児への先天性感染が起り、流産・発達障害・神経学的後遺症の原因となることがあります。特殊濾紙を用いて紙オムツ中で尿を収集し、そこから打抜いた濾紙片をそのままリアルタイムPCRで解析する迅速検査法を開発しました。この方法を用いて、全国25施設との共同研究で、約25,000人の新生児のスクリーニングを実施しました。新生児約300人に1人が胎内でCMVに感染していること、感染児の30%が典型的な臨床症状、難聴などの神経学的障害、脳画像の異常所見を示すことが明らかにされました。さらに、主な感染経路が同胞兄弟であること、小児の高度難聴患者と原因不明の発達遅滞患者に先天性CMV感染症が原因であるのがそれぞれ15%と20%であること等を報告しました。私達は小動物で唯一経胎盤感染を起すモルモットCMVを用いて、感染機序の詳細な解析やワクチンの開発も行っています。新規抗ウイルス薬の開発目的に、感染に伴いレポーター遺伝子が発現する細胞株をCMV用及びVZV用に樹立し、薬剤耐性の評価や新規抗ウイルス薬に関する研究で新規抗ヘルペス化合物の作用機序を解析し、また、個体での薬剤評価を簡便化するためのin vivo imaging法も開発しています。

5. 第五室（室長安藤秀二）：リケッチアやクラミジア起因の疾患について、実験室診断系の開発、評価、分子生物、生物、血清学的手法による疫学、病態発症機序、レファレンス、検査、などを主な研究テーマとしています。リケッチア、クラミジアは微生物学的には細菌に分類されますが、その生存に生きた細胞を必須とし（偏性細胞内寄生という）、これらの研究には細菌学とともにウイルス学的な研究手法を要します。リケッチア症の迅速、高感度、高い特異性を有する遺伝子検出系を開発し、それは国内の地方衛生研究所などでも使用されています。疫学研究では、全国での野外調査も積極的に行い、ベクターとなる節足動物や野生ほ乳類をも対象に含め、リケッチア症の感染サイクル解明に多角的にアプローチしています。その中で、国内のリケッチアの多様性を示すとともに、新たな紅斑熱群リケッチア症の存在も報告しました。また、オウム病の集団発生には、現場の医療・公衆衛生機関と連携し、感染源調査と対策を進めています。病態機序の研究では、偏性細胞内寄生性細菌というユニークな病原体リケッチア、クラミジアと宿主細胞との相互関係をin vitro、in vivoの両面で解析しています。in vitroでは、感染した宿主細胞の中のシグナル伝達、細胞内器官や代謝の促進・抑制の機序を解析しています。また、in vivoでは、免疫応答とともに、株間で症状の発現型など生体反応が異なることについて検討しています。ラボからフィールド、古典的な研究手法から先端的な研究手法まで駆使して、幅広く研究を行っています。

検定・検査業務

ウイルス第一部では、天然痘ワクチン、日脳ワクチン、黄熱ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチンの国家検定を担当しています。我が国で備蓄されている天然痘のワクチンは安全性の高いワクチンですが、その有効性と弱毒化の分子機構について解析しています。最近まで使用されていたマウス脳由来日本脳炎ワクチンは、2005年5月の勧奨接種中止と言う勧告のために国内では製造されなくなりました。しかし、2009年には細胞培養日本脳炎不活化ワクチンが市販され、市場に出回るようになりました。これは日本発のワクチンであり、広くアジアの日本脳炎コントロールに寄与してきた長い歴史を持つ「日本脳炎不活化ワクチン」を守りたいと、高いモチベーションを維持しながら業務にあたっています。WHOによると狂犬病は150カ国以上の国と地域で流行し、年間55,000人が死亡しています。日本では1956年以来ヒトの狂犬病の国内発生は報告されていませんが、2006年にヒトの輸入症例が報告されています。狂犬病ワクチンは旅行者ワクチンとしても重要です。水痘は一般的に予後良好な感染性疾患ですが、時に重篤な病態を引き起こすことがあります。多くの子ども

が麻疹ワクチンや風疹ワクチン同様に水痘ワクチン接種を受けることが必要だと考えています。水痘ワクチン株の遺伝子レベルでの評価法開発、ワクチン接種者の免疫応答の解析、水痘帯状疱疹ウイルスの細胞性免疫機構の研究なども行っています。国家検定や行政検査を通じて国民の皆さんの感染予防や感染症対策に貢献したいと考えています。

おわりに

感染研ウイルス第一部は出血熱ウイルスからリケッチアまで幅広い病原体や感染症を研究等の対象としている専門家集団からなっています。各スタッフはそれぞれ個性的で、力のある研究者ばかりです。協力し合いながら業務にあたっていますが、切磋琢磨し、互いに高め合いながら、感染症対策に貢献するための活動、学術発表、国家検定にあたっていく所存です。これからもどうかよろしく願います。