

## 教室紹介

### 国立感染症研究所感染病理部

長谷川秀樹

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

TEL: 03-5285-1111

FAX: 03-5285-1189

E-mail: hasegawa@nih.go.jp

#### はじめに

国立感染症研究所感染病理部のご紹介をさせていただきます。私は2011年4月1日より前任の佐多徹太郎部長(現、富山県衛生研究所長)の後任として部長に就任いたしました長谷川と申します。大学院生の時に国立予防衛生研究所時代の感染病理部に研究生として所属し、それが私と当部の最初の関わりでした。大学院を修了し留学から帰国した際に当時の倉田毅部長の元に研究員として採用されました。私自身の研究テーマは主に2つあり、留学先で始めたHTLV-1の感染機構とATLモデル動物作成に関する研究とインフルエンザウイルスの粘膜免疫応答とインフルエンザの経鼻ワクチンの開発を行っております。

感染病理部には第一室から第四室までの4つ室があり現在12名の職員と6名の非常勤職員、研究生及び協力研究員23名で研究を行っています。

扱っている研究テーマは寄生虫、細菌、ウイルス、プリオン等多岐にわたる感染症の発症病理および宿主応答に関する研究で感染症の病態解明をおもに宿主側から解析し、その結果が診断や治療に役立つものを目指しています。国内外から集められたヒト感染症例の生検・手術・剖検材料、そしてマウスやサルを用いた感染症モデル動物の開発とそれらを用いた実験感染材料での発症病理の解析を病理組織学、免疫組織化学、*insitu* hybridization、超微形態、分子生物学的方法を用いて総合的に解析しており、更に宿主の感染免疫応答、ワクチンの安全性と効果、宿主および微生物遺伝子の機能解析、そして新しいワクチン開発も行っています。生ワクチンの神経毒力試験や新興再興感染症の病理検査、またウシ海綿状脳症(BSE)の免疫組織化学による確認検査も担当しています。

#### 研究テーマ

##### I. 感染病理に関する研究

感染症の診断には病理学的診断が大きな役割をしていますが我々の部では国内外で発生する感染症の病理検体についてそのレファレンス業務を行っています。国内外の医療機関及び医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖



検組織材料におけるウイルス等の感染症について病理学的に検索しています。2009年のインフルエンザのパンデミックや2006年の36年ぶりに国内で発生した狂犬病の例等話題になる症例の病理学的検討も有りますが、それら以外にも日々医療現場で問題となっている原因不明の脳炎や心筋炎等の感染症疑い例の病理検体について組織学的解析、免疫組織学的解析、*in situ* hybridization、組織を使ったPCR法をてがかりに感染症の病理診断を進めています。

インフルエンザ感染症の病理学的研究では2009 H1N1pdm 関連剖検20例の病理学的検索を行い季節性インフルエンザと異なりウイルス性肺炎を起こしうる事、特にII型肺胞上皮細胞への感染が認められ重症肺炎に至る例の存在が明らかとなりました。またベトナムハノイ国立小児病院(NHP)との共同研究により、高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1感染症の剖検組織の解析も行っております。

カポジウイルス等のヒトヘルペスウイルス8関連疾患におけるウイルスmicro RNAの発現を解析する事により潜伏感染と融解感染状態における発現の差がみとめられ新しいバイオマーカーとして期待されると同時に血清診断への応用も検討されています。

また、ウイルス肝炎に関する研究では台湾アボリジンにおけるHBVゲノタイプ分布の特徴の解析や東南アジアに流行するHBV/HCVバリエーションに関する分子疫学の研究を行っています。

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に代表されるプリオン病の診断の為に髄液中の14-4-4蛋白質の同定やBSE由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発を行っています。

## II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

我々は成人 T 細胞性白血病 (ATL) のモデル動物として HTLV-1 の tax 遺伝子を導入したマウスを作成し T 細胞性白血病・リンパ腫の発症に成功しました。本モデルマウスを用いて ATL の発症機序の解析や発症予防法について研究を行っています。本モデルマウスの白血病細胞中に癌幹細胞 (CSC) が存在していることが報告され、新たな治療標的として有望視されています。我々は癌幹細胞で特異的に発現している分子を同定するために白血病細胞の中から癌幹細胞を集め質量分析計による定量解析を行い細胞間接着分子を癌幹細胞特異的分子として同定する事に成功しました。今後治療ターゲットとなりうる分子として解析を進めております。

ポリオーマウイルス (JC ウイルス) に関する研究では JC ウイルス Agnoprotein の機能制御に関わる宿主因子とウイルス因子の相互作用の研究を行っています。JC ウイルス (JCV) は、ヒトの脱髄性疾患である進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスですが JCV のコードする Agnoprotein (Agno) が viroporin であることを報告してきました。Agno に結合し、viroporin 活性に必須である宿主因子の同定を試み結合宿主因子として細胞内小胞輸送関連タンパク質を同定する事に成功しました。

ヘルペスウイルスに関する研究では大腸菌内ウイルスゲノム改変系を利用した HSV ウイルス制御因子の解析を行っています。我々は、BAC system を利用し、感染性 HSV full genome の大腸菌保持に世界で初めて成功し、この大腸菌をもとに、様々な大腸菌内での巨大 HSV genome の改変を試みてきました。現在、あらゆる組換えをかなり効率よく導入できる組換え法の確立も樹立中でありこの手法を用いて様々な HSV 病原性因子の解析を行っています。HIV に関しては感染に関わる BST-2/tetherin や APOBEC3G 等の宿主因子の研究を行っています。

## III. ワクチンに関する研究

感染病理部では感染症の病態を理解しそれに基づいた次世代のワクチン研究を行っています。現在使用されているワクチンよりも安全で効果の高いワクチン開発を目指しています。上気道の粘膜が感染の現場となるインフルエンザ

に対しては粘膜免疫を誘導し感染防御に効果の高い経鼻インフルエンザワクチンの研究を行っています。ワクチンにより感染を防御するには感染の場である気道粘膜上に中和能力のある分泌型 IgA 抗体を誘導する必要があります。さらに分泌型 IgA 抗体は交叉防御能を有するため、変異株のウイルス感染も予防できると考えられています。いままでもマウスやカニクイザルを用いた研究で経鼻ワクチンの感染防御効果と変異株に対する交叉防御効果が示されてきました。ヒトでの臨床応用を目指し臨床研究によって鼻腔洗浄液及び血清の中和抗体の測定が可能となり有効性の評価について検討しております。またフラビウイルスのうち、警戒が必要なウエストナイルウイルス (WNV)、日本脳炎ウイルス (JEV)、輸入症例が急激に増加しているデングウイルス (DENV) について、ウイルス様粒子 (VLP) ワクチン開発研究を行っています。VLP ワクチンを目指し、フラビウイルス VLP 抗原の安定化・アジュバント効果・誘導抗体のアイソタイプ活性の検討を行っています。

また SARS-CoV 感染動物モデルを用いた不活化 SARS-CoV の開発や昨年度から政府の重点課題となっております HTLV-1 ワクチンについても研究を開始いたしました。また生ワクチンの神経病原性が無いことを確認する国家検定業務を第二室を中心に担当しています。

### おわりに

このように感染研感染病理部で取り扱っている研究テーマは多岐に渡っております。国内でも数少ない感染症の病理を中心とした研究部ですので感染症例の病理診断のレファレンスについては積極的に受け入れております。感染症の病理を見る事により、感染の現場、生体の応答を直接観察する事ができ、病原体だけを見ているとなかなか理解できない感染症の病気が起こるメカニズムを理解する事ができ、さらにその理解に基づいた予防法、治療法の開発へ結びつくような研究を目指しております。病態を反映した疾患のモデル動物を作成し自ら解析し対象疾患の病気及び病態を理解して何が重要かを確認しながら研究を進められるという利点もあります。我々の研究に興味を持っていた方は連携大学院等もありますのでご相談いただければと思います。