

## 教室紹介

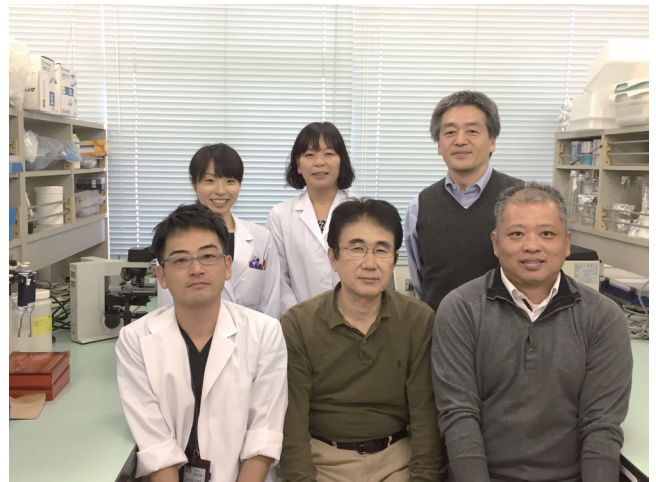
鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター  
分子病理病態研究分野  
久保田龍二  
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1  
TEL: 099-275-5941  
FAX: 099-275-5942  
E-mail: kubotar@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp  
Homepage: <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~bunshi/>

### はじめに

鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センターは、鹿児島市南の少し高台に位置しています。ここはかつて亀ヶ原と呼ばれていましたが、いつの間にか桜の木が植えられて桜ヶ丘と名前が変わりました。東の窓からはよく煙を吐いている桜島が見え、夕方などは山肌が薄紫に見えることがあり趣があります。鹿児島中央駅から電車で南に向かい宇宿駅で降り、そこから坂を上がって行く途中カーブを曲がると高さ10メートルを超えるシュロの木とともに医学部の建物が現れます。外からみえられたお客様はこの風景を見て、ああ南の国に来たな、と印象付けられるようです。私たちの難治ウイルス病態制御研究センターは桜ヶ丘キャンパスの新臨床研究棟の1階から4階にあり、当分子病理病態研究分野はその2階にあります。現在は関西医科大学から赴任した田中正和准教授、見玉大介特任研究員、富田洋子技能補佐員に加え鹿児島大学神経内科よりの研究生が2名参加し、HTLV-1研究を進めています。

### 教室の沿革

鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センターは、平成5年4月に鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センターとして設立され、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)、臓器がんウイルス研究分野(分子ウイルス感染研究分野)、分子病理・遺伝子疫学研究分野(分子病理病態研究分野)の3分野でスタートしました。設置理念は、「南九州に蔓延しているHTLV-1感染で起こる成人T細胞白血病(ATL)やHAMを始めとして、慢性ウイルス感染によって引き起こされるAIDSやEBウイルスによるがん、さらに肝炎ウイルス等の難治性ウイルス疾患を総合的に研究し、その成果を患者さんの治療および発症予防対策に還元すること」です。この様にヒトに難治性感染症を発症するウイルスを対象とした研究センターです。10年後の平成15年4月に、先の3つの研究分野に感染宿主応答研究分野(血液・免疫疾患研究分野)



を新たに加え4分野として改組され、医歯学総合研究科附属の研究センターとなりました。さらに平成29年度より鹿児島大学の全学化研究施設となりました。4分野の風通しは良く、共同で研究や大型研究機器導入を行ったり、共同カンファレンスや宴会をしたりしています。また、当研究センターは現在ウイルス性疾患の全国共同利用・共同研究拠点認定を目指し、ウイルス疾患研究者に利用して頂ける組織作りにも取り組んでいます。

当分子病理病態研究分野は、出雲周二先生が初代教授で私が2代目にあたります。出雲教授も私ももともと井形昭弘教授が主催される鹿児島大学第三内科に所属する神経内科医でした。第三内科2代目の納光弘教授がHTLV-1で発症する脊髄疾患を発見し、HTLV-1関連脊髄症(HAM)と命名して1986年報告されたことをきっかけに、私はHAMの研究を始め現在に至っています。出雲教授は主に神経病理学的に疾患にアプローチされたため分野名が分子病理病態研究分野となっています。私は主に免疫学的にアプローチしておりますが、手法にかかわらず病(やまい)の理(ことわり)を明らかにすることは変わらないため、同じ分野名を用いています。上記の様に私は神経内科の臨床サイドから研究を始めたため、HAMの生体内でどのようなことが起こっているのかを明らかにしたいとの立場から、ほとんど臨床検体を用いた研究を行って参りました。現在もHAMおよびHTLV-1キャリアの3000件を超える末梢血リンパ球を液体窒素中に保存して研究に用いており、このように主に患者の臨床サンプルを用いて研究している点が私たちの研究室の特徴といえると思います。また、もともと所属していた鹿児島大学神経内科とは継続して共同研究を行っており、トランスレーショナル研究を行える

のも特徴と思います。現在まで主に HAM の研究と HIV 脳症の研究を行ってきており、今後も HAM の研究を中心にウイルス性神経疾患の研究に取り組みたいと思います。

## 研究内容

HTLV-1 は主にヒトの CD4 陽性リンパ球に感染して生涯感染が持続します。世界では数千万人が感染していると推定され、日本には約 108 万人の感染者がいると報告されています。このウイルスに感染した人の一部に成人 T 細胞白血病 (ATL) や HAM が発症しますが、両疾患とも鹿児島県に一番患者が多いのが現状です。HAM は死に至る病ではありませんが、患者さんは両下肢麻痺による歩行障害、排尿障害および両下肢のしびれ等で生活は高度に障害され苦しんでいます。しかし未だ根治療法がありません。このように ATL や HAM は鹿児島をはじめとした南九州の大きな問題であり、根治療法の確立は緊急の課題です。また、アフリカ、南米、カリブ海等を中心に世界中に HTLV-1 関連疾患患者が存在しますが、先進国の中では日本が唯一のエンデミックエリアであり、日本から世界に情報発信し課題を解決する必要があると思います。

### 1. HAM の病態解明

HAM は HTLV-1 感染者の約 0.3% の人に発症し、脊髄障害部位に多数のリンパ球が浸潤している慢性炎症性疾患です。私たちは、なぜ発症する人とならない人があるのか、また中枢神経障害がどのような機序で起こっているのかにつきウイルス学的、免疫学的、病理学的、および分子生物学的手法により検討してきました。今までに、HAM の末梢血および髄液では HTLV-1 ウイルス感染 CD4+ T 細胞および HTLV-1 特異的細胞 CTL が増加していることを明らかにしました。これらの CTL はウイルス量が増加するときには頻度だけではなく抗原認識の強さも変化すること、また HTLV-1 の抗原部位には CTL による正の選択圧が負荷されているが、ウイルスの不安定性から変異ウイルスはあまり増殖していないこと等を報告しました。さらに HAM 患者脊髄組織を用いて、これらの末梢血中の HTLV-1 感染細胞と CTL が中枢神経に浸潤して、HTLV-1 特異的炎症を起こし脊髄障害を惹起していることを明らかにしました。最近では HAM とキャリアの DNA を用いたエクソーム解析や HTLV-1 ゲノム解析を行っていますが、宿主およびウイルスにおける HAM 特異的な遺伝子異常は現在までのところ見つかっていません。上記の通り病態の多くが解ってきましたが、なぜ HAM でウイルス量が増加するのか、その増加は主に感染細胞の細胞分裂によるのかまたは生体内新規感染によるのか、中枢神経への感染細胞浸潤はどのような機序で起こるのか、中枢神経で神経障害を引き起こすエフェクター分子は何なのか、そしてどうして HTLV-1 感染者の一部の人にだけ病気が発症するのか等に

ついては未解決であり、これらの課題解決に向けて研究を進めています。

### 2. HAM の根治療法の開発

HAM の治療は、現在中枢神経系の炎症を抑えるプレドニゾロン療法や抗ウイルス作用のあるインターフェロン  $\alpha$  療法が行われていますが、効果は不十分であり根治療法の確立が必要です。HAM では HTLV-1 ウイルス量が多いことが最大の特徴であり、生体内で感染細胞を根絶できれば、HAM の新規発症を防ぎ、発症した方の進行を止める事ができると考えられます。そこで HTLV-1 感染細胞を根絶するために、私たちは 2 つのアプローチを行っています。1 つは感染細胞特異的分子を同定し、それに対する薬物で感染細胞を根絶するアプローチです。患者さんの末梢血リンパ球を用いて HTLV-1 感染細胞をエンリッチした後マイクロアレイ解析、糖鎖解析、microRNA 解析を行い、新規治療薬候補を見つけてきました。2 つめは生体が本来持っている免疫機能を用いて、感染細胞を除去する方法の開発です。今まで、CTL の機能を解析し生体内でウイルス排除に働いている事を証明し、また新たな CTL エピトープの同定を行ってきました。今後はこれらの知見をもとに、生体内の CTL を用いて HTLV-1 感染細胞を減らす治療法の開発を目指します。

### 3. HAM 動物モデルの開発

本年 7 月に着任した田中准教授は、NOG/SCID マウスにヒト臍帯血幹細胞を投与しヒト化マウスを作製し、これに HTLV-1 感染を起こさせることで HTLV-1 感染ヒト化マウスを作製しています。このヒト化マウスは ATL 様細胞が観察され、また感染細胞のクローン増殖ならびに HTLV-1 に対する液性免疫および細胞性免疫が確認され、ヒトの生体内に近い感染モデルとなっています。近年アジュバントの種類により Toll 様レセプターの刺激が違ってくるようになってきたため、感染ヒト化マウスに種々の条件のアジュバントとウイルス抗原をワクチン接種することによる、HTLV-1 慢性炎症モデルの作製を試みています。脊髄での炎症過程に基づく HAM 動物モデルを開発することで、CTL ワクチンの開発や、治療薬候補化合物の前臨床試験に利用できる動物モデル開発を行っています。

### 4. 中国・台湾・日本の HTLV-1 比較研究

台湾から ATL の報告がいくつかありましたが、中国には HTLV-1 感染者はほとんどいないと思われてきました。しかし近年、台湾のすぐ近くの中国福建省の感染者は 0.08% であり、中国の中では比較的感染者が多い地域であることが報告されました。私たちは福建省廈門大学および福建医科大学と現地調査を行い、中国で初めての HAM 患者を同定しました。このように中国の HTLV-1 感染実態調

査を行う一方、国立台湾大学とも共同研究を開始し中国、台湾、日本の3国間の HTLV-1 ゲノムの比較検討を行っており、HTLV-1 の進化および3国間の古代人の移動の検討をしています。

#### おわりに

HAM の病態機序のいくらかは明らかにしてきましたが、患者さんの治療に直接結びつく研究結果はまだ得られていません。私どもの教室の規模は小さいですが、研究成果を HTLV-1 感染者および HAM 患者さんへ還元できるように、治療に結びつく病態解明および新規治療法開発を行って参ります。また、ウイルスと、免疫を含めた宿主反応の相互作用の研究は面白いと思いますし、未解決の問題もまだまだあると思います。このような研究のおもしろさを若い方と共有したいと思っています。大学院生を募集しておりますので、出身学部にかかわらず少しでも興味を持たれた方のご連絡下さい。いつでも大歓迎です。

