

教室紹介

大阪大学 微生物病研究所 ウイルス免疫分野

小林剛

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

TEL: 06-6879-8309

e-mail: tkobayashi@biken.osaka-u.ac.jp

Home page: <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/viral-replication/index.html>

はじめに

大阪大学微生物病研究所は、万博記念公園が隣接する吹田キャンパス内に位置し、緑豊かな環境の中にあります。本研究所は、1934年の創設以来、これまで感染症学、免疫学、腫瘍学等の研究分野の発展に大きく貢献してきました。私が所属するウイルス免疫分野は、麻疹部門を前身として、1994年に発足した研究室です。初代山西弘一教授（現一般財団法人阪大微生物病研究会理事長）、第二代生田和良教授（現大阪健康安全基盤研究所部長）を経て、2016年12月に私が独立准教授として着任いたしました。現在（2018年12月）、研究室には、金井祐太助教、川岸崇裕特任研究員、大学院生5名、技術補佐員1名、事務補佐員1名の総勢10名が所属し、日々の研究に取り組んでいます。

研究内容

私達の研究室では、レオウイルス科の研究を行っています。レオウイルス科は9～12本の分節型2本鎖RNA (dsRNA) ゲノムを有し、ヒトを含む哺乳類、鳥類、爬虫類、魚類、昆虫、植物、菌類に広く感染することが知られています。

私とレオウイルス科研究との出会いは、米国テネシー州 Vanderbilt 大学 (Terence S. Dermody 博士) に留学したことがきっかけでした。私は当時 (2003年)、本研究所ウイルス免疫分野の生田和良教授、朝長啓造助教授 (現京都大学ウイルス・再生医科学研究所教授) のご指導の下、ボルナウイルス (BDV) に関する研究で学位を取得し、その後、同研究室の助手として BDV の研究を続けておりました。一方、そろそろ新しい研究の方向性を考えなければと思い、次の移動先を探し始めていました。そのような時に隣の研究室 (分子ウイルス分野) の松浦善治教授、森石恆司助教授 (現山梨大学医学部教授) から Dermody 博士をご紹介いただき、留学する機会に恵まれました。留学先では哺乳類レオウイルス (MRV) の研究に従事し、特に分節型 dsRNA ウイルスで開発が遅れていたリバースジェネティクス系 (任意の変異ウイルスを人工的に合成す



る技術) の開発研究に取り組みました。幸運にも MRV において完全なリバースジェネティクス系の開発に成功し、微力ながらも MRV 研究の発展に貢献することができました。帰国後は、京都大学ウイルス研究所霊長類モデル研究領域の助教として、霊長類モデルを用いたフラビウイルス科の研究に従事しました。その後、2012年に感染症国際研究センターの特任准教授 (研究室主宰者) として、本研究所で再びレオウイルス科の研究に着手しました。現在、私達の研究室では、以下の研究を行っています。

1) MRV に関する研究

MRV はレオウイルス科で最初に分離、同定された dsRNA ウイルスで、古くからレオウイルス科のモデルウイルスとして研究されてきました。黎明期の RNA 研究において、MRV は mRNA のキャップ構造、転写、翻訳に関する重要な発見に貢献しています。MRV は殆どの方が幼少期に感染すると言われてはいますが、病原性は極めて低く、多くが不顕性感染に終わります。一方、MRV は腫瘍細胞で選択的に増殖し、溶解することが古くから知られており、現在では頭頸部癌、大腸癌、乳癌、膵臓癌などの治療を目的とした、腫瘍溶解性ウイルスとしての研究が進んでいます。野生型の MRV を用いた癌治療研究が精力的に進められている中、より腫瘍溶解効果を高めた MRV の改良研究が求められています。私達の研究室では、MRV のリバースジェネティクス系を導入・駆使することで、より安全で治療効果の高い腫瘍溶解性 MRV の開発研究を行っています。

2) コウモリ由来レオウイルスに関する研究

コウモリは SARS コロナウイルス、ニパウイルス、エボラウイルス、狂犬病ウイルスなど多くの致死感染を引き起こすウイルス感染症の自然宿主として注目されていま

す。ネルソンベイレオウイルス (Nelson Bay reovirus: NBV) は、1968年にコウモリから初めて分離された細胞融合活性を有するレオウイルス科のウイルスです。近年、相次いで、急性の呼吸器疾患を呈した患者において、NBV感染が報告されており、国内においては、東南アジアから帰国後、重篤な急性呼吸器症状を呈した患者から、NBVが分離されています。これらの報告は、コウモリを起源とするレオウイルスが種の壁を越え、ヒトに感染伝播した結果と推察され、新興感染症としてのNBVの感染制御基盤の確立が望まれています。最近、私達は、NBVのリバースジェネティクス系の開発に成功しました。現在、この系を用いて、NBVにおける予防・治療法の確立を目指し、NBVの複製機構や病原性獲得機序の解明を行っています。

3) ロタウイルス (RV) に関する研究

RVは乳幼児の重篤な下痢症の原因ウイルスであり、レオウイルス科で最も公衆衛生上重要な感染症です。先進国における死亡例は稀ですが、途上国を中心に世界中で年間約20万人もの乳幼児がRV感染により命を落としています。現在、日本を含む多くの国でRVワクチンが導入されており、重症化防止と発症予防に貢献しています。一方で、より効果が高く、安全な低コストの新規ワクチンの開発研究も進められています。RVではリバースジェネティクス系の開発が遅れていたことから、RVの基礎・応用研究を進める上で大きな障壁となっていました。私達の研究室でもレオウイルス科研究の最重要課題の一つであるRVの実用的なリバースジェネティクス系の確立を目指し、研究を進めていました。しかし、これまで多くの研究者が挑戦してきたにもかかわらず、上手く行かなかったものが、簡単にできるはずもなく、開発研究はたちまち暗礁に乗り上げました。そのような中、並行して進めていたMRV、NBVの研究成果を基に、RVの人工合成を促進できる因子の発

見を契機として、世界初となるRVの完全なリバースジェネティクス系を開発することができました。この系の開発により、RVの基礎応用研究が飛躍的に進むと期待されます。現在、私達はRVのリバースジェネティクス系を用いて、様々な変異ウイルスを作製・解析することで、RVの増殖機構の解明を行っています。また、新規RVワクチンやベクター開発研究についても行っています。

4) その他のレオウイルス科に関する研究

上記の研究対象に加えて、他のレオウイルス科のウイルスの研究にも着手しています。トリレオウイルスは鶏に関節炎・腱鞘炎による脚弱や起立不能を誘発することから、特に肉用鶏では重要なウイルス感染症として知られています。また、コロラドダニ熱ウイルスは、12本のdsRNAゲノムを有し、マダニの刺咬により伝播されるアルボウイルス感染症です。私達の研究室では、これらのウイルス感染症についても増殖機構や病態発現機序の解明を行うことで、分節型dsRNAウイルスの総合的理解を目指した研究を進めたいと考えています。

おわりに

2012年に研究室を主宰する立場として、レオウイルス科の研究を始めてから、早6年が過ぎました。着任当初のラボメンバーは私を含め3人しかおらず、研究スペースはあるものの、研究試料や研究機器など何もない状態で、ほぼゼロベースから研究をスタートしました。最近になってようやくソフト面、ハード面の両方で研究体制が整ってきましたが、こうして研究が続けられるのも、これまで、私を支えてくださった多くの方々のおかげと、深く感謝しております。今後、ウイルス学研究の発展に少しでも貢献できるよう努めるとともに、将来の感染症学を担う若手研究者の育成にも力を注ぎたいと思います。私達の研究に興味のある方は、是非、ご連絡ください。お待ちしております。