

教室紹介

山口大学 共同獣医学部 獣医微生物学研究室

早坂 大輔

〒753-8515 山口県山口市吉田 1677-1

電話：083-933-5887

e-mai: dhaya@yamaguchi-u.ac.jp

研究室の紹介

山口大学共同獣医学部は、湯田温泉街に近い山口市吉田キャンパスに位置しています。昭和19年創立の山口高等獣医学校、昭和24年発足の山口大学農学部獣医学科を経て、平成24年に山口大学では8番目の学部として設置されました。

現在、獣医微生物学研究室には、私と下田准教授、大学院生2名、学部生5名、技術補佐員1名、事務補佐員1名が在籍しています。また、セミナーや実験、調査（特にマダニ！）に関しては、感染症学分野の高野愛准教授と一緒に活発に活動しています。



大学キャンパスは山に囲まれ、歩いてもマダニを採りに行け、牛舎があって蚊も豊富、イノシシ等の野生動物サンプルも含めて、フィールドワークは事欠かない環境にあります。大学の施設は、BSL-2実験室、BSL-2動物実験室はもとより、BSL-3実験室、BSL-3動物実験室も設置されており、感染実験を行う環境は整っています。また、獣医学部ということで、解剖や生理、生化、細菌、寄生虫、病理などの基礎研究室から、外科、内科、繁殖などの臨床研究室まで幅広い分野の方々が在籍し、雰囲気よく交流も盛んなため、研究をする上で視野を広げた考えができる環境にあります。

これまでの研究について

私自身の研究経歴を紹介させていただきます。北海道大学獣医学部の学生時に所属した公衆衛生学教室（高島郁夫教授）にて、当時国内ではじめて患者が確認されたダニ媒介性脳炎（TBE）について、分離されたTBEウイルスの塩基配列を読むという仕事を卒業論文のテーマとして与えられたことが研究のはじまりでした。その後、同教室で大学院に進み、北海道のみならずロシアに行つてのマダニ・野ネズミの採集、ウイルス分離、遺伝子系統や病原性解析、感染性cDNAクローン作製等の仕事に携わってきました。

その後、長崎大学熱帯医学研究所（熱研）病変発現機序分野（岩崎琢也教授）の助手に採用され、マサチューセッツ州立大学医学部（Dr. Francis Ennis）、東京都神経科学総合研究所（小池智博士）を経て、再び熱研ウイルス学分野（森田公一教授）に戻り、主にマウスモデルを用いた脳炎フラビウイルス（TBEウイルス、日本脳炎ウイルス）の病原性解析の仕事をしてきました。ちなみに、国内初のTBE患者は北海道で発生しましたが、中和抗体で患者のTBE感染を最初に確認した成果は、熱研ウイルス（当時は五十嵐章教授）で行われたものです。

熱研ウイルス在籍時には、2013年に国内ではじめて山口県で患者が確認されたマダニ媒介性の重症熱性血小板減少症候群（SFTS）について、診断法の確立、血清疫学調査、マダニ採集等のフィールドワーク、さらに、ネコやイヌといった伴侶動物での感染・発症の調査を行ってきました。

そして、2019年9月より、前任教授である前田健先生（現：国立感染症研究所獣医科学部部長）が、まさにSFTSウイルスを国内ではじめて分離・同定した研究室に赴任致しました。気がつけば、国内で患者報告があるTBE、SFTSウイルス研究に何かと縁がある研究室を渡り歩いてきたことになり、マダニ媒介ウイルスに深い縁（愛？）を感じています。

これからの研究について

マダニ媒介ウイルス研究

TBE、SFTSは、いずれも致死率が30%程度に達することもある重症の疾患で、ウイルスは動物にも感染することから、公衆衛生上その対策が重要な人獣共通感染症です。

国内のTBE患者は北海道でのみ確認されていますが、我々は長崎県対馬のイノシシでTBEウイルスに対する中和抗体陽性例を見出しており、また、当研究室の下田准教授は、山口県のイノシシとマダニから、TBEウイルスに近縁な新規ウイルス（ヤマグチウイルス）の遺伝子を検出

しているため、北海道以外においても、TBE ウイルスおよび近縁なマダニ媒介性フラビウイルスが分布していることが示唆されています。そこで、山口県をはじめ、西日本においてマダニや野生動物を対象としたダニ媒介性フラビウイルスの検出・分離、血清疫学調査等を実施し、フィールドにおけるウイルス分布の有無・状況の把握調査を進める予定です。

SFTS は、ヒトだけではなくネコやイヌにも感染・発症していることがわかり、特にネコでは、致死率が60%程に達することがわかっています。これまで我々が調べてきた長崎県の状況でいえば、2019年10月末時点でヒトの報告34例に対し、ネコは41例確認されています。重要なのは、SFTS 発症動物から飼い主や獣医療関係者への感染が複数例報告されていることです。SFTS ウイルスはマダニの吸血が主な感染様式とされていますが、発症動物からの感染も多くあると考えられ、その対策、情報の周知徹底が急務の課題です。そこで、獣医療・医療の現場で使用出来る診断法の確立や、臨床サンプル中における感染性 SFTS ウイルスの安定性、消毒・滅菌効果などを実験的に検証し、現場での感染防御に資する研究を進めたいと考えています。伴侶動物、野生動物およびマダニを対象とした SFTS ウイルス感染状況把握を目指した疫学調査も引き続き進める予定です。

また、我々は、マダニから新規のオルソナイロウイルス（トフラウイルス）を分離しており、発見自体は他の研究者が報告済ですが、オルビウイルス、コルチウイルス、フェニウウイルス、トゴトウイルスなどのウイルスをマダニから分離しています。これらのウイルスの哺乳動物への感染性・病原性の実験的検証、動物やマダニを対象とした疫学調査等を進める予定です。新規ウイルスの分離も引き続き行っていきます。

さらに、マダニ媒介感染症については、日本紅斑熱や野兎病などのウイルス以外の病原体も対象としたフィールド調査研究を実施し、感染症の現場を理解する研究を進めたいと考えています。

脳炎ウイルス感染による病態発現、重症化機序の解析

北海道の TBE ウイルスの病原性を調べるためにマウス感染実験を行ったところ、接種量と致死率が相関しない、具体的には 10^2 pfu から 10^6 pfu までウイルス量を増やしても致死率がほとんど変わらないということがありました。

手技が悪いのかとも思いましたが、古い文献をみても(1944年!) 同じような現象がみてとれました。ただ、それ以後の論文をみてもこの現象について言及しているものは見当たらず、むしろ LD_{50} を無理に出しているものばかりでした。そこで、ここに面白い機序があるのではと考え、調べてみることにしました。毎日臨床症状をよく観察しながらどうしようか考え、とりあえず、死にそうなマウスと元気そうなマウスが出てくるので、ウイルス量や免疫応答を比較してみました。すると、予想に反して、元気なマウスでも死にそうなマウスと同程度のウイルスが脳にいることがわかりました。すなわち、それまで一般的に考えられていた致死=神経侵入性という指標が必ずしも正しいわけではないことがわかりました。その後、免疫応答の違い、T細胞レパトアの違い、重症個体で特異的に mRNA 量が上昇している遺伝子など、興味深い実験結果を得ており、重症化機序に働く感染個体応答の本体は何かを明らかにしていきたいと考えています。その際、長崎大の熱研とアイソトープセンターとの共同研究により、個体を安楽死することなく経日的に生体機能を観察する手法である分子イメージングを活用した解析も進めて行く予定です。

おわりに

原稿を書いている時点では、着任して3ヶ月なのでまだまだ研究体制が整っていませんが、幸いにも前任の前田先生が、基本的な機器をそのまま残していった下さったおかげもあり、研究を推進できる状況にあります。自分もまだまだ若いとは思いますが、研究室では、学生をはじめ若い人を盛り上げて行きたいと考えています。獣医学部なので微生物（ウイルスだけでなく細菌等も）、感染症、その他の授業も担当していますが、やる気のある若い学生との交流は刺激になり、教育・研究に邁進していきたいと思えます。

研究室では定期的にマダニ採集、イノシシ等の野生動物のサンプリングを行っています。フィールドワークに興味のある方、私たちの研究内容に何かを感じた方、マダニ好きの方、感染症の現場を勉強したい方、マウスのウイルス感染実験を学びたい方、ウイルスの基本的な性質（温度、熱による安定性、消毒・滅菌効果等）の検証をしたい方、などなど、私たちの研究室に興味を持った人は是非ご連絡を。大学院生も大募集しています！