

教室紹介

岐阜薬科大学生命薬学大講座感染制御学研究室

腰塚哲朗

〒501-1196

岐阜県岐阜市大学西1-25-4

電話 058-230-8100

koshizuka-te@gifu-pu.ac.jp

<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/kansen/>

岐阜薬科大学 感染制御学研究室

本学は、昭和7年に岐阜薬学専門学校として設立された後、昭和24年に岐阜薬科大学として発足した、岐阜市立の公立薬科大学です。現在、「本部」「三田洞（みたほら）」2つのキャンパスから構成されており、感染制御学研究室は本部キャンパスにあります。本部キャンパスは岐阜大学のすぐ隣にあり、岐阜大学の先生方と多方面にわたり交流しながら日々、教育や研究をしています。

感染制御学研究室は平成25年度に微生物学研究室から改組され、井上直樹先生を教授として設立されました。井上先生は米国CDCに勤められた後、国立感染症研究所のウイルス第1部第4室室長を経て、岐阜薬科大学に移られ、令和3年に退官されました。私は、井上先生の下で平成30年から准教授を務めた後、令和4年から教授に就任し、新たなスタートを切らせて頂いています。

研究室には私のほか、高橋圭太講師、小泉珠理助教がおり、感染症・免疫学の教育・研究を行っています。加えて、博士課程1名（本学出身者）、修士課程1名（他大学からの進学者）が在籍しています。高橋講師は本学の出身で、ワクチンやアジュバントの基礎研究を積極的に行っています。小泉助教は東京薬科大学の博士課程において細菌学を中心に研究を行い、令和4年度に学位を取得後、新卒で着任しました。結果的にはありますが、研究室内でウイルス学・細菌学・免疫学を総合的に取り扱うことができる体制を構築しています。

薬学部では薬学科（6年制）と薬科学科（4年制）のコースが併用されている大学も多くみられますが、本学は平成29年の入学者から薬学科のみとなりました。毎年120名程度の学生が入学してきます。学部3年生の後期に研究室に配属され、毎年多くの学生が私たちの研究室にやってきて卒業研究を行います。本稿の執筆時点で研究室に所属している学部生は24名であり、多くの学生が在籍しています。しかしながら、京都薬科大学の藤室先生も教室紹介（第64巻 第2号）で書かれているように、薬学部の学部生は講義・実習、OSCE・CBTなどの試験に加えて、半年間

の薬局・病院実習をこなす必要があります。研究に専念できる時間はあまり多くありません。本学では卒論発表が6年生の10月に行われ、その後は国家試験の勉強に入っていきます。彼らは講義や実習で忙しいのですが、時間を見つけて実験をしてくれています。優秀な学生が多く、卒業後は製薬メーカー、PMDA、病院薬剤師、薬局薬剤師など、多方面で活躍をしています。この中から次世代のウイルス学研究者が育ってくれることを期待しています。

これまでの研究

私は名古屋大学大学院医学系研究科・ウイルス学講座の西山幸廣先生の元で大学院生としてウイルス学の研究を始めました。単純ヘルペスウイルス（HSV）の機能未知遺伝子の解析に取り組みましたが、その過程で宿主ユビキチンリガーゼNedd4を制御するウイルスタンパク質としてUL56を同定しました。UL56は小さな膜タンパク質ですが、細胞質ドメインでNedd4と結合し、Nedd4の活性を制御し自己ユビキチン化に導くことが分かっています。博士課程を修了した後、大阪に設立された医薬基盤研究所（現在は医薬基盤・健康・栄養研究所）の感染制御プロジェクト（森康子先生）にポスドクとして赴任しました。水痘ワクチン株（vOka株）の弱毒化メカニズムの解明を目指して、親株であるpOka株と大きく変異している遺伝子の探索を行いました。その結果、偶然にも大きな変異がある遺伝子がHSV UL56のホモログであることが分かりました。一方で、基礎研究をやっているにもかかわらず臨床応用可能なものに繋がらないという悔しい思いも強くありました。そこで、基盤研の任期終了後に、PMDAの生物二部（現・ワクチン等審査部）に1年間お世話になり、承認審査の現場を見せて頂きました。新霞が関ビルから首相官邸や国会議事堂を眺めつつ、ワクチンの有効性・安全性をいかに担保するか、日本のワクチンを海外と同水準に高め、発展させていくには何が必要か、ということを実際に考えさせられた時期でもありました。その後、2011年から福島県立医科大学・微生物学講座（錫谷達夫先生）に助教として赴任しました。東日本大震災の直後に、ようやく開通したガタガタの東北自動車道を走り福島に移動したのをよく覚えています。福島ではサイトメガロウイルス（CMV）の研究を開始しました。CMVは他のヘルペスウイルスと比べて増殖速度が遅く、ウイルス力価もなかなか上らず苦労しました。いろいろ試みた結果、機能未知であったCMV遺伝子の一つがHSV UL56と機能的な相同性を持つことを明らかにしました。最終的にはヘルペスウイルス科のうち、HSV-1、HSV-2、VZV、CMV、HHV6、HHV7にNedd4の制御を担うホモログがあることが分かり、これらのウイルスの共通性を示すことが出来たと思っています。

これからの研究目標

岐阜に移ってからは、CMV 遺伝子産物に関する研究を継続すると共に、CMV のワクチンや抗ウイルス薬開発を目指した研究を行っています。CMV は多くの健常者に潜伏感染しているウイルスです。通常、小児期に無症候性に感染し一生涯潜伏状態で過ごしますが、ほとんどの場合は疾病の原因となりません。一方、免疫抑制状態では再活性化し、命に係わる感染症に発展します。このため、移植医療においては再活性化を抑制するために抗ウイルス薬や免疫グロブリンの投与が行われます。加えて、CMV 感染症において最も大きな問題と言われているのは、先天性感染です。妊娠女性がCMV に感染すると、ウイルスは胎盤を通して胎児に感染し、流死産に加えて、児に様々な症状を引き起こします。先天性CMV 感性症の発生率は出生 300 あたり 1 例程度であることが明らかにされており、最も頻度の高い先天性疾患の一つに挙げられます。先天性CMV 感染の病態は複雑であり、出生時に症状を示す児は出生 1000 あたり 1 例程度と考えられています。一方、出生時に明確な症状が無い児であっても、成長に伴い難聴や精神発達遅滞を示す場合があることが知られています。これらの課題を解決するためには、CMV の経胎盤感染メカニズムを解明することに加え、CMV に対するワクチン開発が不可欠です。

経胎盤感染のメカニズム解明には妊娠動物モデルを用いた研究が必要ですが、CMV では種特異性の問題が大きく立ちちはだかります。ヒトのCMV はマウスには感染しません。そして、マウスのCMV はマウスに対して経胎盤感染を起こしません。このため、私たちは実験用小動物で唯一CMV の経胎盤感染が起こるモルモットを用いた研究を行っています。モルモットは非常におとなしく、扱いやすい動物ではありますが、マウスと違って数をこなすことが難しいのが現状です。現在はCMV の免疫回避機構が経胎盤感染に与える影響の解明に取り組んでおり、これまでにモルモットCMV が持つ抗体免疫回避機構や抗アポトーシス因子を明らかにしています。

ワクチン開発については、CMV 粒子表面の糖タンパク質を用いたワクチンが期待されています。特に5量体(Pentamer complex, PC)と呼ばれる複合体が中和抗体の主要な標的であることが分かってきています。PCはgH/gL/UL128/UL130/UL131A から構成され、CMV の上皮・内皮系細胞への感染に重要な役割を果たしています。近年、PCに対する受容体も同定されています。いくつかのワクチンメーカーがPCを用いたワクチン開発を進めており、国内でも治験が始まっています。私たちにはCMV の中和抗体価を迅速に測定できる技術があり、これを利用して研究を行っています。

先天性感染症はウイルス感染症の中でも解決すべき課題の一つであると思っています。CMV 経胎盤感染メカニズムの研究を進めるためには、特にモルモット関連のマテリアルをしっかりと作っていく必要があると感じています。細胞株もない、抗体も無いという状況ではありますが、ひとつずつ解決していきたいと思っています。

おわりに

岐阜に来てから5年が経ちました。大学院を名古屋で過ごしたこともあり、東海地方の雰囲気を懐かしく感じています。名古屋大学、藤田医科大学をはじめとして、近隣でウイルス学を研究しておられる先生方には非常に良くして頂いており、今後もさまざまな局面で連携しながらこの地域のウイルス学研究を活性化させていきたいと思っています。

岐阜市内には鵜飼船で有名な長良川と、織田信長にゆかりの深い金華山と岐阜城があります。夏の夜を彩る鵜飼いのかかり火はとても幻想的です。写真は今年の5月に研究室メンバーと金華山へ登った際の様子です。金華山は岐阜市民が普段からよく登る山で、慣れてくれば30分ほどで山頂までたどり着けますし、ロープウェイもあるのでどなたでも簡単に登ることができます。少し足を延ばせば、犬山城、小牧山城、大垣城、関ヶ原古戦場と多くの史跡や、郡上八幡の盆踊り、世界遺産の白川郷など多くの観光スポットがあります。お近くにおいでの際はぜひお立ち寄りください。

最後に、研究室紹介の機会を頂きました編集委員長の野田岳志先生と編集委員の先生方に感謝申し上げます。



