

教室紹介

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科
人獣共通感染症学研究室

伊藤直人

〒501-1193

岐阜市柳戸 1-1

電話 & Fax: 058-293-2949

E-mail: ito.naoto.d7@f.gifu-u.ac.jp

HP: <https://www.abios.gifu-u.ac.jp/education-member/vetpage/zoonosis/>



はじめに

岐阜大学の応用生物科学部は、中部圏で唯一の獣医学科を有しており、私達の研究室は同学科に所属しています。当研究室は、1979年に当時の農学部設置された獣医公衆衛生学講座として発足したため、約45年の歴史を持っています。発足当時より、人の健康の維持・増進に貢献することをゴールとして、人獣共通感染症の研究を行ってきました。初代教授の金城俊夫先生（元岐阜大学長、2001年5月ご退職、2023年7月ご逝去）、二代目教授の源宣之先生（元岐阜大学大学院連合獣医学研究科長、2006年3月ご退職）、三代目教授の杉山誠先生（東海国立大学機構理事・岐阜大学副学長、2020年3月に当研究室をご離職）に続き、2020年4月に私が四代目教授に着任いたしました。その後、2020年12月には正谷達膳准教授が当研究室に赴任いたしました。2023年12月現在、伊藤、正谷の教員2名、2名の大学院生（博士課程）2名、学部学生6名が在籍しています。

当研究室は、発足当時から人獣共通感染症の原因となるウイルス、細菌、寄生虫を対象に非常に幅広い研究を展開してきました。1981年に源先生がご着任になると、狂犬病ウイルスとロタウイルスの研究を重点的に開始されました。これらのウイルスは現在も私達の主要な研究対象となっています。正谷准教授が着任して以降は、人獣共通ウイルスの枠にとらわれず、アカバネウイルスやトキソプラズマ原虫の研究も並行して行っています。

私の経歴（研究紹介の導入を兼ねて）

私は、1991年に岐阜大学農学部獣医学科に入学し、その後、4年生後期に獣医公衆衛生学講座に配属されました。サークル活動を通じて偶然、源先生と面識を持ったこと、その源先生が偶然、私が幼少期から興味を持っていた狂犬病の研究者であったことを考えますと、不思議な縁のよう

なものを感じています。卒業研究の過程で、狂犬病ウイルスの研究にハマった私は、1997年に岐阜大学大学院連合獣医学研究科（博士課程）に進学し、「狂犬病ウイルスの病原性関連遺伝子の同定」をテーマに研究を進めました。当時の研究は苦難の連続でしたが、4年目の春、源先生、杉山先生、外部の先生方のご指導・ご激励をいただきながら、世界で2例目、日本では初となる狂犬病ウイルスのリバース・ジェネティクス（RG）系を樹立することができました。さらに、本系の活用により病原性の決定に関与するウイルス遺伝子の同定に成功しました。

2001年7月、教員として獣医公衆衛生学講座に着任し、狂犬病ウイルスの研究を続けました。最初に着手したのは、本研究室で確立した狂犬病ウイルスのRG系の改良でした。その際、自分の実験を楽にするために確立したT7RNAポリメラーゼ恒常発現BHK細胞（BHK/T7-9細胞）は、現在、国内外を問わず様々な研究者の皆様にご活用いただいていますので、この細胞を通じて当研究室を認識された方も多いかと思います。BHK/T7-9細胞が様々なウイルスのRG系の確立・効率化に活用されてきたことは、私自身にとって大きな喜びとなっています。同細胞の樹立により、当研究室の狂犬病ウイルスRG系も飛躍的に効率が上がり、現在は、ワクチン株や野外株を含む様々なウイルス株（計9株）の遺伝子改変が可能となっています。

その後、2003年8月から2年間、米国のテキサス大学ガルベトン医学分校の牧野伸治先生の研究室に留学する機会を得ました。牧野ラボでは、当時、新興ウイルスとして世界的脅威となっていたSARSコロナウイルスの研究を行い、新規アクセサリ蛋白がウイルス粒子内に取り込まれることを報告しました。高い研究能力を持つポスト仲間達と一緒に研究を進めた経験は、その後の研究活動における貴重な財産となりました。また、牧野先生の研究への向き合い方からも大きな影響を受けました。

2005年9月に帰国し、岐阜大学にて狂犬病ウイルスの研究を再開しました。私が留学している間、源先生のご主導のもと、病原性に関連する複数のウイルス遺伝子が同定されていたので、帰国後は、これらの遺伝子が病原性を決定する分子機序を解明するための研究を展開しました。その際、ウイルスの病原性と自然免疫回避能の關係に注目しました。私が留学した当時、牧野ラボではSARSウイルス蛋白質によるI型インターフェロン（IFN）系の阻害能を検証する研究が活発に行われていたので、そのノウハウを狂犬病ウイルスの病原性発現機序の研究に応用することは比較的容易でした。また、これらの研究の一部は、海外の研究者と共同で実施され、その共同研究体制は現在もより強固な形で続いています。

この当時に得られた研究成果は、その後の研究の方向性を決定する重要なものとなりました。そこで、当時から現在に至るまでの狂犬病ウイルス研究について、簡単に紹介させていただきます。

狂犬病ウイルス研究の紹介

狂犬病ウイルスの研究を行うにあたり、私達が興味を持っている点は「感染動物の咬傷を通じて体内に侵入した狂犬病ウイルスがどのような機序で中枢神経系に感染を拡大し、どのように致死的な転帰をもたらすのか？」に集約されます。このような研究の視点から、以下のような研究を展開しています。

1) 狂犬病ウイルスの病原性および自然免疫回避に関する研究

異なる病原性を有する複数の実験室株のRG系の活用により各種キメラウイルスを作出し、これらの神経病原性を検討した結果、ウイルスN、P、MおよびG蛋白質が病原性の決定に関与することを明らかにしました。その後の解析により、N蛋白質がウイルスRNAセンサー分子であるRIG-Iの活性化を回避する機能を、M蛋白質がストレス顆粒の形成を回避する機能を持つことを、いずれも世界で初めて報告しました。さらに、IFNアンタゴニストとして知られるP蛋白質が筋肉細胞におけるウイルス増殖に重要であること、I型IFNにより抗ウイルス状態を確立した神経細胞の「武装解除」に関与すること等を報告しています。

2) 安全性および免疫効率の高い狂犬病生ワクチン株の開発

RG系を活用しながら、従来のもよりも安全性および免疫効果の高い新規狂犬病生ワクチン株の開発も進めています。特に、流行国にて主要な感染源となっている放浪犬に対して経口投与できる安全な生ワクチンの開発を進めています。一例を挙げると、G蛋白質上に同定されている既知の弱毒変異に加え、RIG-Iの活性化を誘導するN蛋白質上の新規弱毒変異を人為導入することで、病原性復帰のリス

クが顕著に抑制された新規生ワクチン株の樹立に成功しました。現在は、P蛋白質上に発見した新規弱毒変異が生ワクチン開発に有用かどうかを検討しながら、犬に対する経口免疫効率を高めるための変異の同定を試みています。

3) 狂犬病ウイルス野外株の病原性発現機序に関する研究

当研究室はBSL3実験室を保有しているため、狂犬病ウイルス野外株を用いた実験を実施可能です。最近、複数の野外株を対象として、マウス脳内における感染分布を比較した論文を発表しました。感染分布の検討の結果、いずれの野外株についても、恐怖や攻撃行動を司る扁桃体に感染の集積が認められました。この現象と、狂犬病患者に認められる恐怖・攻撃行動の間には何らかの關係があるかもしれません。今後、この關係について詳細な検討を行う予定です。また、光シート顕微鏡などの活用により、狂犬病の致死性に普遍的に関与する脳領域を特定し、その機能異常を明らかにしたいと考えています。

その他の病原体の研究の紹介

当研究室ではロタウイルスの研究も行っています。杉山先生が教授として在籍されていた当時は、先生のご主導のもと、家畜や野生動物の間で流行するロタウイルスの感染環・生態を明らかにする研究が活発に行われました。これらの研究の過程で新型コロナウイルスが発見され、その後、その近縁ウイルスがアメリカの小児に感染し下痢を発症させたことが報告されています。また、鳥類が保有するロタウイルスの遺伝学的多様性を調査しながら、これらのウイルスが哺乳動物に伝播し下痢や脳炎を発症させるリスクを実験的に検討する研究も行っています。

現在は、正谷准教授の主導のもと、ウシなどの反芻動物の病原体であるアカバネウイルスの研究も行われています。通常のアカバネウイルス株は妊娠個体に感染し、流産・早産・死産や胎児の奇形を起こす一方、生後感染により若齢動物に脳脊髄炎を引き起こすウイルス株も存在します。私達は、この生後感染型アカバネウイルスの神経病原性機序を、マウスモデルを用いて解明する研究を展開しています。この研究を通じて、これまで知られていない機序で病原性を発現するアカバネウイルス株が存在することを明らかにしました。その他、トキソプラズマ原虫の寄生がウイルス感染に及ぼす影響について検討する研究も行っています。

私達の研究内容を詳しくお知りになりたい方は、当研究室のホームページをぜひご覧ください。

<https://www.abios.gifu-u.ac.jp/education-member/vetpage/zoonosis/>

当研究室の教育方針

当研究室は、その発足当時から、学生の教育に軸足を置いて研究を進めてきました。私達のような小さな研究室が狂犬病ウイルスやロタウイルスを含む様々な病原体を対象に研究を行うのは研究効率の面で優れているとは言えません。それでも、私達がこのような形で研究を進めているのは、幅広い視野、多様な価値観を持つ学生を育てたいという思いがあるためです。現在、教員と学生の総数が10名という小さな研究室ですが、その特徴を最大限に活かした、きめ細かな個別指導を行っています。一人の学生にひとつの研究テーマを与えた上で、これを教材としながら、学生の論理的思考力や文章力・プレゼン力の醸成を行っています。

このような指導の結果、当研究室の出身者は、関連の様々な分野において高い評価を得ていると自負しています。国内の大学の教員、国内外の研究所の研究員として研究の世界で活躍する人材も数多く輩出しており、これらの中には大学院時代の研究とは全く異なる分野・手法で幅広く研究を展開している研究者も含まれます。私達の目論見通り、広い視野・多様な価値観を持つ研究者が育ってきています。今後もこのような優秀な人材を輩出できるように尽力していきたいと考えております。

おわりに

一方で、私達が理想とする良い教育を実現するためには、良い研究を行うことが必須となります。当研究室では、研究面のレベルアップも大きな目標です。急に大きな飛躍をすることは難しいかもしれませんが、コツコツと努力を重ねながら、この目標を達成していきたいと考えております。日本ウイルス学会の会員の皆様におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。

文章でお伝えすることが難しいのですが、当研究室では、教員と学生の隔たりがほとんどないためか、非常に明るい、家族的な雰囲気となっています。いつも冗談と笑い声が絶えません。研究室対抗ボウリング大会(いつも私が足を引っ張ります…)、映画鑑賞会、研究室旅行などを通じて交流と団結を深めていることも研究室の明るい雰囲気につながっているのかもしれません。

私達の研究室は非常に敷居が低いので、岐阜の近くにお越しの際は、お気軽にお立ち寄りください(事前にご一報いただけると幸いです)。特に、私達の研究に興味を持っていただいた学生の皆さん、共同研究をご希望の先生方は大歓迎です。皆様とご一緒に研究できることを心待ちにしております。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

