

## 教室紹介

### 琉球大学大学院医学研究科 感染制御医科学専攻 感染分子生物学講座 病原生物学分野

森 直樹

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207

TEL: 098-895-1130 FAX: 098-895-1410

E-mail: n-mori@med.u-ryukyu.ac.jp

#### はじめに

「はいさ〜い!!」(沖縄方言で「こんにちは」のこと。女性は「はいた〜い」というらしい。)筆者は2002年4月に沖縄に漂着。これまでに学生生活を含めると、熊本大、産業医大、長崎大、そして琉球大の4つの大学を渡り歩いたことになる。熊本大入学後、直ちに漕艇(ボート)部に入部。当時の漕艇部部長は“あの”日沼頼夫教授であり、教授の命名された「阿修羅」なる何とも恐ろし気な艇で練習に励む毎日であった。教授が京大ウイルス研でHTLV-1を発見されたことに驚き(もちろん誇りに思い)、また成人T細胞白血病(ATL)の発見者、高月清教授の血液内科学の講義を聴いたことが、その後の筆者の研究生生活を決定付ける。卒業後は郷里に新設された産業医大へ飛び出し、9年間血液内科学の臨床に従事。北九州でも白血病・悪性リンパ腫の中でATLの頻度は高く、また特徴ある病態は筆者の研究心をかき立てる。しかし、治療に関しては惨澹たる成績であり、HTLV-1の発がん機構の解明と治療法の開発が以来、夢となる。1994年の米国留学を機に臨床から足を洗い、漕艇部OBの山本直樹教授のお陰で1997年より長崎大熱研で基礎研究者としての生活を継続。一匹狼の研究者にとり、研究生生活を継続することの困難は言うまでもない。人脈の有り難さが身に染みる。熱研の客員部門である「エイズ感染防御分野」に属しながら、HIVは一切扱わず、HTLV-1研究にのみめり込めたのも山本教授の包容力の為せる業?おまけにヘリコバクター・ピロリ菌にも手を染めることとなる。というわけで、ウイルス学会には1998年入会。会員歴6年の若輩者ですが、これから宜しく願っています。

#### 琉球大学・沖縄について

当分野の昔の名前は「ウイルス学講座」。2003年に医学部の改組に伴い、独立専攻科(感染制御医科学専攻)に組み込まれたため上記のような長い名称に変更。2001年、NHKの朝の連ドラ「ちゅらさん」でブレイクした沖縄だが、住んでみると習慣の違いに驚かされるやら、呆れるやらで、あまり癒されているような気にはならない。ただし、冬期、暖かいのは最大の魅力であり、九州以外で生活歴のない筆者(ちなみに留学先もLA)にとって、沖縄は一年中ハイテンションを維持してくれる土地である。琉球大には新潟大出身者も多く、彼らによると

冬は寒くなければならず、冷気が頭を刺激してよいアイデアが生まれるそうだ。ならば、沖縄では脳味噌が融けて仕事にならないとでも言うのだろうか?ちなみに沖縄には「豆腐よう」といい、豆腐を麴と泡盛を使って発酵、熟成させた酒の肴の逸品があり、脳味噌が融けるとはさしずめこんな感じであろうか。

琉球大医学部は1981年に設置され、当講座は1984年に開講した日本一新しい(幼い?)ウイルス学教室である。ウイルス学講座の初代教授は福永利彦教授であり、筆者が二代目となる。着任前に教室をのぞいて愕然とした。実験機器が少ないし、古い。熱研よりサンプルを移動させようにもディープフリーザーには収納スペースがない。おまけに沖縄。運送費がバカ高い。しかし、背に腹は代えられない。クリーンベンチに、ディープフリーザー、CO<sub>2</sub>インキュベーター、サーマルサイ클ラー、ジーンパルサー、遠心機を熱研から運ぶ(熱研の後任の方はさぞかし驚かれたことでしょう)。着任後も特別経費など付くはずもなく、他の教室の機器を拝借させていただきながら、獲得した研究費の中から機器購入費を捻出し、ようやく研究体制が整った。ひとつひとつ機器が増えていく喜びはさながら新婚家庭のようであった。企業でも言えることだが、外様の二代目というのはいろいろと難しいものである。スタッフは先代からの助教授(只野)、助手(斉藤)が残留。この状況下では、すわ、お家騒動勃発!!となりそうではあるが、そこは何とも緩〜い沖縄のこと。相互のバランス感覚に支えられ、適当な緊張感も保ちつつ、いよいよ3年目に突入した。赴任時より研究費の獲得という点で、HTLV-1には限界を感じていた筆者にとり、琉球大への転出は新しい研究テーマの発掘という点で幸運であった。先代の研究テーマは日本脳炎ウイルス(JEV)やデングウイルスであり、疫学やワクチン開発が中心であった。筆者はこれら節足動物媒介性フラビウイルス感染症におけるシグナル伝達の解析というテーマを導入し、スタッフとともに先代の業績も継承しようと考えている。

#### 研究テーマ

ウイルス学教室に在籍経験がなく、内科学教室に長年、在籍していたため研究対象はウイルスに留めず、また感染症にもこだわらず、というスタンスで研究を行っている。したがって研究テーマは多岐にわたり、そのため時には「脱線」しそうになるが、別々の研究に思いがけず関連性を見出すこともあり、当面はこの路線で研究を継続予定である。医学研究を通して、生命の神秘に触れ、疾病の病因・病態を解明し、成果の応用により人々の幸福と福祉に貢献することを目標としている。本誌ではウイルス研究(発がんウイルスと節足動物媒介性フラビウイルス)に絞ってテーマを紹介する。なおワクチン開発研究は只野助教授が、またJEVの生態学的・疫学的研究は斉藤助手が

中心となって進めている。

### 1. HTLV-1の発がん機構の解明とATLの治療・発症予防法の開発

沖縄はHTLV-1の侵淫地域であり、まさにフィールドである。感染細胞株以外にATL症例の白血病細胞(ATL細胞)が扱えることが、九州・沖縄のHTLV-1研究者の最大のメリットであり、その成果を是非とも地域の人々に還元したいと考えている。現在、ATLの検体は琉大血液内科学グループと県立那覇病院より供与されている。ATL細胞と感染細胞株の違いはトランスフォーミングタンパク質Taxの発現の差である。Taxは宿主細胞側の転写制御因子と直接に相互作用することで、ウイルス遺伝子や細胞遺伝子の転写を制御する。ATL細胞はTaxの発現をほとんど認めないが、感染細胞株と同様にTaxで制御される細胞遺伝子が過剰に発現している。この疑問への解答として、我々はATL細胞やATL細胞由来細胞株はTaxの発現を認めなくてもTaxの標的転写因子であるNF- $\kappa$ BやAP-1が恒常的に活性化していることを発表した。以来、Tax非依存性の転写因子活性化機構について解析を進めているが、いまだ答えが出ていない。今後の筆者の研究生活を賭けたテーマと捉えている。このようにTaxはATL細胞の生存維持には必須の存在ではないが、HTLV-1による発がんの初期過程には必要不可欠である。Taxによる細胞遺伝子の転写制御機構に関しては、サイトカイン(IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-10), ケモカイン(IL-8, MCP-1, CCL5), 細胞周期関連分子(cyclin D1, D2), アポトーシス関連分子(Bcl-x<sub>L</sub>), MMP-9, COX-2, iNOSとTax collectorの異名をとるほど報告し、それら分子のいくつかについては機能的役割も明らかにした。また、Taxの発がん機構における新しい機能として、TGF- $\beta$ シグナル伝達の阻害を発表した。現在は、アポトーシスシグナル伝達の阻害機構としてTaxによるsurvivin遺伝子の転写活性化機構やTRAIL誘導アポトーシス回避機構についての解析を行っている。基本的にHTLV-1は細胞生存シグナル伝達系を活性化することで、ウイルス感染細胞の宿主免疫機構による排除を回避していると考えられる。したがってHTLV-1による生存シグナル伝達系をひとつひとつ丹念に解析していけば、近い将来、新規ATL治療の候補となる標的分子を捕らえることができるはずである。そして、その成果は他の白血病・悪性リンパ腫の治療薬開発の際にも有用となる。今までにNF- $\kappa$ B阻害薬やHDAC阻害薬のATL治療薬としての可能性を発表してきた。現在、PI3K/Akt, Wnt, Jak/Statシグナル伝達系を中心に解析を行っている。

世は沖縄ブームである。沖縄の食に長寿の秘訣があると信じて疑わない県民もいる。沖縄には多種類の薬草が樹生しており、琉球王朝の時代から人々はこれらの薬草を健康維持・病気や怪我の治療に利用してきた。さらに沖縄には特殊な海洋生物も生育している。海洋生物は、進化の過程で特殊な機能や代謝系を持つようになり、陸上生物には見られない生理活性物質を作るものが存在することから、医薬品開発のための宝庫とされ

てきた。産学官連携の共同研究として沖縄の天然資源からの抽出物を用いたATL発症予防の試みを開始している。

HTLV-1侵淫地域の問題に母児感染がある。沖縄市の一病院における妊婦の抗HTLV-1抗体陽性率を調査したところ、1989年は7.3%だったが、その後確実に漸減しており、2002年は2.1%まで低下していた。この病院では人工乳による予防策を講じているが、今回調査した抗体陽性率の低下には寄与していない。おそらくは母乳を与える期間が減少したことが一因と思われる。抗体陽性妊婦の中には母乳哺育を希望する方もいるため、母乳および末梢血のプロウイルスを定量し、母乳中のプロウイルス量が児のキャリア化に対する予測因子となりうるのか検討中である。

### 2. 他の発がんウイルスの研究

TGF- $\beta$ は細胞に対する強力な増殖抑制作用を示すことからがん抑制因子として注目されてきた。実際、遺伝性非ポリポーシス性大腸がんや膵臓がんをはじめとした多くのがんで、TGF- $\beta$ 受容体やシグナル分子(Smad)の遺伝子変異が見出され、TGF- $\beta$ シグナルからの逸脱ががん化の要因の一つと考えられている。前述したようにTaxはTGF- $\beta$ シグナルを阻害するが、EBVのLMP-1タンパク質やHHV-8のK8タンパク質も転写共役因子であるp300/CBPをSmadと競合することでTGF- $\beta$ シグナルを阻害することを見出した。このようにTGF- $\beta$ シグナル阻害は発がんウイルスが共通に有する戦略であろう。またサイトカインやケモカインの発がんにおける役割を検討する目的で現在、LMP-1やHCVのコアタンパク質によるサイトカイン、ケモカイン遺伝子転写制御機構についても解析を進めている。

### 3. 節足動物媒介性フラビウイルス感染による細胞死制御機構

節足動物媒介性フラビウイルスのうち、デングウイルス、JEVは世界的にその対策が重要な課題となっている。後者の標的細胞は中枢神経細胞であるが、前者の標的細胞は明らかでない。デング出血熱症例に肝障害合併の頻度が高いことは知られているが、その詳細は不明である。我々はデングウイルスが肝細胞に感染し、TRAILの発現が誘導され肝細胞アポトーシスが起きることを見出し、その分子機構を明らかにした。さらにデング出血熱症例の血清中TRAILを測定し、回復期に比べ急性期に高値を示すことがわかった。今後はベトナムの研究者と共同で、肝組織におけるTRAILの発現を解析する予定である。デングウイルスによる肝細胞アポトーシスにはNF- $\kappa$ B活性化が不可欠であり、NF- $\kappa$ B阻害薬による治療の可能性も検討中である。

周囲を海で囲まれた島嶼という地理的特異性や米軍基地が密集しているという社会的特異性を有し、また日本で唯一亜熱帯気候に属する沖縄におけるJEVの生態学的、疫学的研究は、近年のウイルス分布の変化を知る上で、また、多様性の意味を知る上でも示唆に富む情報を与えてくれる。2002年と2003年に沖縄の豚血清からJEVを5株分離した。遺伝子型解析の結果、1982年以前に分離したウイルスがすべて3型であったのに

対し、今回分離した株はいずれも1型であった。豚血清を用いた中和試験の結果、抗原性に変化を来していることが示唆された。我々が分離したウイルス株を神経細胞株に感染させるとアポトーシスが誘導される。現在、このアポトーシス制御機構を解析している。JEVの遺伝子型と病原性の関連性についても不明であり、*in vitro* および *in vivo* での解析を進めている。また日本脳炎発症の分子機構についても意外に知られておらず、TNF-R1 ノックマウスを用いて解析を開始している。

#### 4. 新興・再興感染症対策

世界的に流行地が拡大傾向にある西ナイルウイルス (WNV) は、我が国にとっても驚異である。我が国にも媒介可能な蚊類や感受性があると思われる鳥類が生息していることから、米国同様に大流行を起こすことが危惧される。流行地からのヒトの移動、および輸入鳥類に対する厳重な検疫体制がとられているが、渡り鳥などが持ち込むことも考えられるので万全ではない。また前述したように米軍基地を持つ沖縄は日本でも感染の可能性の高い地域と思われる。JEVとWNVは近縁の関係にあり、抗原性も類似していることから、JEVの侵淫度の高い沖縄島の住民血清についてJEVとWNVに対する中和抗体試験を行った。自然感染やワクチン免疫によるJEV中和抗体は、プロトタイプであるWNV (Eg101株) は中和できるが、米国で分離されたWNV (NY株) は中和できなかった。WNVに対する有効なワクチンは開発途上にあり、当教室ではWNVのエンベロップ蛋白およびM蛋白を発現するDNAワクチンを構築し、マウスへの防御免疫能の誘導を検討している。

JEV, WNV, そして狂犬病ウイルスはヒト以外の動物が本来の宿主であり、人畜共通感染症に分類され、これらのウイルスの侵淫度を制御するには、宿主動物への徹底した免疫が必要である。家畜ならまだしも、自然界に生息する動物への注射器を用いたワクチン接種は到底不可能であり、この問題を解決する手段として粘膜投与型ワクチンの開発を試みている。上記ウイルスの組み換えワクチンとコレラトキシンなど粘膜炎親和性の高いアジュバントの併用やコレラトキシンB鎖との融合タンパク質として接種する方法を検討している。

#### 学部教育

琉球大学は細菌学、寄生虫学の教室があるため、当教室はウイルス学のみを担当している。講義時間は本年度、90分×18コマと昨年度の30コマより著減した。他大学でも基礎系講義は圧縮されていると聞かすが、この講義数で網羅的にウイルス学を教えることなどできるはずもなく、教育スキルの向上を心掛けるしかない。出席は取らないが、出席率は結構よい。沖縄は自然に恵まれているが、大学生の遊ぶ場所が都会と違いほとんど無いため仕方なく出席しているようにも見受けられる。シャイな学生が多いため、講義ごとに質問カードを配布し、次の講義の冒頭で回答を行っている。実習は180分のみ。ヘルペスウイルス・ポリオウイルスの感染価測定とJEVの血清抗体価の測定を行っているが、数日前からのスタッフの準備なくして180分で



図1 教室のメンバーと基礎配属学生  
背景は「がじゅまる」の樹。

これらの実習が終わるはずもなく、教官・学生ともに不満の残る時間配分である。

#### 人材育成

我が国では感染症研究者の人材不足が指摘されており、筆者がウイルス学教室の教授に昇進できたのもそういった背景がある。この状況を鑑み、文部科学省特定領域研究「感染の成立と宿主応答の分子基盤」では若手感染症研究者の支援と育成を目的として「感染症若手研究者フォーラム」を企画し、昨年より沖縄で開催されている。2005年度まで計画されており、若手感染症研究者の方は是非とも一度御参加下さい。また、前述したように昨年、琉球大学には独立専攻科(感染制御医学専攻)が設置され、感染症研究は琉球大学の目玉となった。さらに本年度より医学修士課程も開設された。しかしながら、如何せん、そこは沖縄。臨床医の養成を急務としていた時代は既に過去となったが、今だ研究者の人気は出ず、とにかく大学院生の確保に奔走している。現在、ポスドク1名に加えて、農学部出身の大学院生2名、また臨床教室(内科、小児科)から委託された2名の大学院生が研究に参加している。地元沖縄の健康食品メーカーからも1名が共同研究員として派遣されている。着任当初は「あなた、考えるヒト、ワタシ、実行するヒト」的大学院生だったが、3年目ともなると上司の影響だろうか(?)自らデータを判断・分析し、次の実験に取りかかれるようになった。そう思っていた矢先に、大学院生のM君はELISA Kitの説明書にある「…, avoiding direct sunlight.」の一文を読み、直射日光を避ければよいのねと、遮光もせずに基質と反応させていたのには唖然としたが。

「学会発表は積極的に」を合い言葉に、プレリミナリーな結果でもとりあえず学会抄録を出す。かなりリスクではあるが、これほど実験データの締めきりが明確な状況はない。追い込まれた大学院生は眠る時間も厭わず、実験に没頭することと



図2 教室誌「きじむなあ」  
「きじむなあ」は「がじゅまる」の樹に棲む沖縄の妖精。

なる。というよりも筆者のほうが、締め切り真際の漫画家よろしく、ストレスフルな状態となるのだが。将来の大学院生確保のためには、学生時代から医学研究に興味を持ってもらうように講義の構成にも気を配っている（つもりである）。4年生は基礎配属というシステムがあり、3週間基礎教室で実験の手伝いなどをすることになっている。当教室では大学院生と同等に彼らを扱い、そのままズルズルと研究を継続させている（図1）。

大学院生は毎週1回、論文の輪読会とパワーポイントを用いての研究の進捗状況の発表を行い、論理的思考の徹底と最善の問題解決法の探査能力の向上を目指している。また分野間の有

機的な連携を強固にする目的で、独立専攻科を中心に毎月1回、大学院セミナーと称して大学院生に研究成果を発表してもらっている。なお、昨年より沖縄での筆者の足跡および教室員の成長の記録を残す意味で、教室誌「きじむなあ」を毎年発刊し、医学部の全分野に配布している（図2）。大学院生にも好きなことを書いてもらっているが、本音も垣間見られ、医学部内にもファンが現れている。

何かにつけて飲みに行くのが、当教室のモットーである。学会発表ではおとなしい大学院生も居酒屋では元気である。レクリエーションとしては年に2回ボーリング大会と夏期に泊まりでビーチパーティーを開催している。おまけに忘年会も泊まりで行い、泡盛漬けの一年である。

### おわりに

ウイルス学教室に在籍経験のない筆者にとって、ウイルス感染症の理解は細胞あるいは個体レベルに留まっていた。沖縄に来て、スタッフと議論する中で「ヒト集団の医学・病理学としての疫学」の視点からのウイルス感染症研究の重要性を再認識し、今後はスタッフとともに沖縄の地の利を生かした研究を行っていく所存である。

本稿を読まれて当研究室に興味を感じた若い方は是非、御連絡下さい。単に沖縄で生活してみたいという方も教室をのぞいてみて下さい。と言っても本土とは海で隔絶されていますので、まずはホームページ (<http://www.cc.u-ryukyu.ac.jp/~virology/topall/topf.html>) を御参照下さい。

最後に、本稿を執筆する機会を与えてくださいました「ウイルス」編集委員会の先生方に御礼申し上げます。