

## 教室紹介

### 九州大学大学院医学研究院ウイルス学

柳 雄介

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-6135 FAX: 092-642-6140

E-mail: [yyanagi@virology.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:yyanagi@virology.med.kyushu-u.ac.jp)

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/virus/index.html>

九州大学医学部（大学院医学研究院）は、福岡市の中心部に近い病院地区キャンパスにあります。ここには大学病院と医学部以外に、歯学部、薬学部、生体防御医学研究所もあり、医学生物学を研究している分野が集まっています。JR博多駅や福岡空港からは車や地下鉄で15分程度で、福岡県庁や木立の美しい東公園が道をはさんですぐ隣です。最近では病院、研究棟の新築および改修工事でやや雑然としていますが、広いキャンパスの中には千利休や長塚節（喉頭結核で九大に入院していた）の碑も見ることができます。

私たちのウイルス学教室は、正式には「大学院医学研究院・基礎医学部門・病態制御学講座・ウイルス学分野」という名前です。研究室は、昭和初期に作られた医学部基礎B棟という古色蒼然とした建物の中にあります（遠藤周作の「海と毒薬」で知られる事件があった建物はかつてすぐ近くに建っていた）。しかし、今年（2004年）の夏には研究室は9階建の新築総合研究棟に移る予定になっています。ウイルス学教室のメンバーは現在、私、皆川洋子助教授、竹田誠講師の3名のスタッフ、4名の大学院生、1名の秘書から成っています。教室の定例行事としては、木曜日の午前中に細菌学教室と合同のJournal Club、それに引き続きウイルス学教室だけのProgress report, Journal ClubおよびPrinciples of Virology（第2版, ASM Press）の講読を行なっています。さらに木曜日夕方には、他教室と合同で、Molecular Biology of the Cellの問題集を順番に解いていく勉強会を催しています。したがって、この日は全員忙しい一日になります。

当教室で行なっている研究を紹介する前に私自身の簡単な経歴を述べたいと思います。私は、学生時代からウイルスに興味を持っていましたが、九州大学医学部を卒業して1年間の臨床研修をした後、トロント大学のTak W. Mak博士の研究室に留学の機会を得ました。同博士は今では免疫や癌に関係ある分子のknock-outマウスを多数作って有名ですが、当時はフレンド白血病ウイルスの研究者でした。私はレトロウイルスの研究をする積りで留学しましたが、Tリンパ球の分化に関するプロジェクトに携わることになり、3年間の苦闘の末、T細胞レセプターの遺伝子を世界に先駆けてクローニングすることに成功しました。その後、東大の多田富雄先生の研究室に移って免疫学の研究を暫く続けましたが、元々やりたかったウイルスの研

究をするためにSan Diegoのスクリプス研究所Michael B. A. Oldstone博士の研究室に2度目の留学をしました。そこで、LCMV（リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス）や、現在も続けている麻疹ウイルスの研究を開始しました。その後、東大の吉倉廣先生の研究室にお世話になった後、1995年より九州大学に移り、現在に至っています。

麻疹（はしか）は今なお世界中で毎年百万人の命を奪っている重要なウイルス感染症であり、わが国でも年間十万人以上の患者と数十人の死者が出ています。麻疹には免疫抑制や脳炎が合併することが知られていますが、その発症機構は十分理解されていません。1995年当時、麻疹ウイルスの細胞レセプターはCD46ということになっていましたが、CD46では説明できない実験所見が多くあったので別のレセプターがあると確信し、それを明らかにすることを、九州大学での中心テーマの一つに据えました。初めは思うような進展がありませんでしたが、大隈和助手（現Yale大学）がVSVシュードタイプの系を教室に導入してくれたことをきっかけに研究が進み始め、優秀な大学院生諸君、特に龍尾浩信君、小野伸之君の努力により、SLAM（CD150）が麻疹ウイルスレセプターであることを明らかにすることができました（Nature, 406: 893-897, 2000）。このような経緯から麻疹ウイルスの研究が現在も中心になっています。研究を通して世界の麻疹対策に貢献することは勿論ですが、私たちは麻疹をモデルとして、ウイルスと宿主の相互作用を総合的に理解することを大きな目標にしています。麻疹ウイルスに関する私たちのこれまでの研究は「ウイルス」誌でも紹介しているので参考にして下さい（ウイルス, 50: 289-296, 2000; 51: 201-208, 2001; 52: 169-175, 2002）。以下、当教室で現在進行中のプロジェクトを簡単に紹介したいと思います。

#### ・麻疹ウイルス感染の動物モデル

ヒトSLAMと異なり、マウスSLAMは麻疹ウイルスレセプターとしてほとんど機能できません。小野君（現Toronto大学）は、細胞外領域のうちVドメインを入れ替えればマウスSLAMもレセプターとして機能するようになることを明らかにしました。そこで、Vドメインをコードするエクソンをヒト遺伝子で置換えた遺伝子改変マウスの作製を計画しました。この仕事はその後大学院生の大野真治君に引き継がれ、目的とするマウスが得られたので、現在このマウスの解析および感染実験を進めているところです。この遺伝子改変マウスは、ウイルスの細胞侵入に必要なレセプターを発現していますが、ウイルスの細胞内増殖はヒト細胞での増殖ほど効率が良くありません。このため、2番目の動物モデルとして、免疫不全マウスにヒトの免疫細胞を再構築してそれを感染実験に使う研究も進めています。これは大学院生の関文緒さんが行なっています。こ

これらの動物モデルをうまく用いることにより、麻疹の感染病態や宿主の免疫応答の詳細な解析を進めることができると期待しています。

#### ・麻疹ウイルスによる免疫抑制のメカニズム

麻疹の一つの特徴は強い免疫抑制を起こすことです。そのために細菌などによる二次感染を起こし、それが主要な死因になっています。SLAM はリンパ球、樹状細胞、単球に発現しており、ウイルスがこれらの細胞に感染して破壊することが免疫抑制の一因と考えられます。しかし、SLAM はリンパ球の活性化に関与する分子であり、SLAM を介するシグナルがリンパ球の機能に影響を与える可能性も考えられます。現在皆川講師が中心になって培養細胞および上記の動物モデルを使って免疫抑制のメカニズムの研究を進めています。

#### ・麻疹ウイルスの抗インターフェロン作用

麻疹ウイルスでは accessory protein の V 蛋白が抗インターフェロン活性を持つことが知られています。大野君は V 蛋白の機能部位を同定するとともに、抗インターフェロン作用の分子機構の解明を目指しています。また、ウイルス株間の病原性の違いに抗インターフェロン活性の差が関与している可能性について解析を進めています。

#### ・麻疹ウイルスの reverse genetics

麻疹ウイルスの病原性の分子基盤を解析するには、それぞれの遺伝子に突然変異を加えたミュータントウイルスを作製し、その表現型を見るという方法があります。cDNA から感染性麻疹ウイルスを回収する方法は既に確立しており、当教室でも橋元宏治君が GFP を発現する組換えウイルスを作製し、それを使って SLAM 非依存性の低効率の感染について報告しています (J. Virol. 76: 6743-6749, 2002)。2003年9月から当教室のメンバーとして加わった竹田講師は、既に麻疹ウイルス野外株の reverse genetics の系を樹立しています (J. Virol. 74: 6643-6647, 2000) が、この系にさらに改良を加え、格段に効率を上げることに成功しました。この結果、様々なミュータントウイルスを得ることが容易になり、これらのウイルスの性質を培養細胞や上記の動物モデルで調べることにより、複製や病原性発現における各ウイルス蛋白の役割を詳細に解析しようとしています。

これらのプロジェクト以外にも、皆川助教授は、「単純ヘル

ペスウイルス (HSV) の潜伏感染機構」について研究を行っています。重症免疫不全 (SCID) マウスに、HSV で免疫したマウスの CD4 + T 細胞を移入することにより、潜伏感染を再現するモデル系を構築しました。また、TNF knock-out マウスなどを用いて、HSV の潜伏感染や再活性化における免疫細胞やサイトカインの役割を解析しています (J. Gen. Virol. 85: 343-347, 2004)。竹田講師は、麻疹ウイルスやインフルエンザウイルスを使って「ウイルス感染における細胞膜 Raft の役割」の研究を展開しています (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100: 14610-14617, 2003)。大野君は、上述の実験以外にも、麻疹ウイルスとの相互作用に重要な SLAM のアミノ酸残基を同定しました (J. Gen. Virol. 84: 2381-2388, 2003)。この結果から、ウイルスと SLAM の結合阻害によるウイルス感染阻止の可能性を検討しています。関さんは、動物モデルの実験に加えて、「麻疹ウイルスの複製に関与する宿主因子の遺伝子クローニング」、「イヌジステンパーウイルスのレセプター」(J. Virol. 77: 9943-9950, 2003) に関する研究を意欲的に進めています。この4月に新しく教室に入った大学院生の田原舞乃さん、中津祐一郎君も、現在修行中ですが、すぐに面白いデータを出すことでしょう。

今はまだこれらの研究計画のため手が回りませんが、将来手掛けたいと思っていることが二つあります。一つは原因不明の疾患で病因となる新しいウイルスを見つけるという仕事です。このような研究の対象となる病気をいくつか考えているので、チャンスがあればいつか試みてみたいと思っています。もう一つは、数理モデルに基づいた研究です。ウイルス感染の個体内および集団における進化を数理モデルで説明し、それを実験で検証するというような仕事です。これはウイルス感染の進展を予測することにつながります。また、夏には新しい研究棟に移る予定ですが、そこでは生体防御医学研究所の吉開泰信教授、竹田潔教授の研究室がすぐそばになります。免疫学が専門の研究室との交流から新たな研究の展開があることも期待しています。

私の短い限られた研究生生活を振り返っただけでも、様々な偶然の出会いが研究の進展を大きく左右するというのを感じています。これからも新たな出会いとともに、私たちの予想を越えるウイルスと宿主の巧みな相互作用を知る喜びを求めて研究を続けていきたいと思えます。私たちの教室に興味を持ち、一緒に研究をしたいと思われる方がおられましたらいつでもご連絡下さい。