

## 教室紹介

札幌医科大学医学部 衛生学教室

小林宣道

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目

TEL : 011-611-2111

E-mail : nkobayas@sapmed.ac.jp

医学部において「衛生学」の看板を掲げている講座でウイルスの研究を行っているところは数少ない。「なぜ衛生学でウイルスを？」という疑問を持たれる読者もおられると思うので、まず「衛生学」とは何かという点から説明させて頂きたい。「衛生」という言葉は中国の古典からの借用語として導入され「生（生命、生活）を衛る」という意味で明治時代以降使われてきた。「衛生学」は広くは予防医学を指し、その研究領域はきわめて広範囲にわたるため一言で説明することは難しいが、現在おおよそ次のようなものとして位置づけられている。すなわち衛生学とは人の健康に関わる環境要因を研究することにより、疾病予防と健康を推進する学問である。ここでいう環境要因には物理的要因、化学的要因、生物的要因、社会的要因など様々なものがあり、全国の医学部の衛生学（最近では「環境医学」等の名に変わる講座も出て来ている）ではそれぞれ異なる環境要因に関し、多様な研究が行われている。私共の教室での研究対象はウイルス、細菌、変異原性化学物質等であるが、これらは人の健康に関わる環境因子としての観点からの研究である。従って研究の内容は、疫学的研究と感染予防に係る基礎研究が主体であり、また社会医学としての立場から開発途上国の感染症対策などの支援も行なっている。

札幌医科大学衛生学教室は昭和25年、道立札幌医科大学の創立と同時に設置され、初代教授には金光正次先生（教授在任昭和25-51年）が就任した。引き続いて浦澤正三教授（同昭和51年-平成13年）が教室を主宰、平成13年9月からは筆者が教授として教室の運営を担当している。現在教室は私のほか講師2名（小島、石埜）、助手2名（三瀬、鷺見）の5名のスタッフと研究生（木下）、外国人特別研究員（アラム）、研究補助員（嶋崎）より成り、これに時折来訪される海外の共同研究者が加わる。小さな所帯ではあるが、世界的な感染症対策への貢献を目指して各人がそれぞれの専門分野で努力奮闘している。

我々の教室におけるウイルス研究は金光教授、浦澤教授により始められ、ポリオウイルス、インフルエンザウイルス、各種アルボウイルス、ロタウイルス等の研究が進められてきた。特にロタウイルスについては浦澤前教授が組織培養法の確立を始めとして多くの業績を残された経緯から、現在の我々のウイルス研究もロタウイルスが中心となっている。ロタウイルス（A群）は主として乳幼児に起こる重症下痢症の主要な原因ウイルスであり、ロタウイルス下痢症は世界中に普遍的に見られる。

開発途上国においては高い乳児死亡率、先進諸国でも甚大な医療費および社会的経済負担をもたらしていることから、ワクチンによる予防対策の必要性は世界共通の認識となっている。ロタウイルスワクチンとしては初めて実用化に至ったRRV-TVは一時（1998～1999年）米国で使用が認可されたが、副反応の問題からその使用は停止されることとなった。以来利用可能なワクチンは完成をみていないが、今なおワクチン開発と実用化への努力が続けられている。ロタウイルスの抗原性の解析はワクチン開発のための基礎データとして不可欠であるが、我々はウイルスの中和抗原 VP4、VP7の中和エピトープの部位と性状を早い時期より明らかにした。この研究により得られた単クローン抗体および遺伝子情報からELISAまたはRT-PCRによるG血清型、P血清型等の型別法を確立しており、これらはロタウイルス下痢症の疫学的研究において現在も広く利用されている。ロタウイルス主流株の型別を行なうことは、今後のワクチンの開発とその効果を予測、評価する上で重要である。我々も国内はもとより、アジアの国々における血清型、遺伝子型の分布を調査してきた。その中では予期せぬ発見もあり、フィリピンやタイにおける疫学調査では新しい血清型（G12、P11[19]）を同定したり、また分子遺伝学的解析により自然界で動物ロタウイルスとヒトロタウイルスの間に形成されたと推測される遺伝子再集合体や、リアレンジメント（遺伝子再編）を起した遺伝子分節を持つウイルスも見つけている。こうした副次的な研究成果もロタウイルスの生態と多様性を理解する上で重要な知見となっている。

ロタウイルスは11本に分かれた分節2本鎖RNAをゲノムとして有するため、異なるウイルス株による混合感染で遺伝子分節の交換、すなわち遺伝子再集合（リアソートメント）が起こり、新たな変異株が生まれることが知られる。そのプロセスはよくわかっていないが、我々が行なった解析、すなわち多数のウイルス株、あるいは単一遺伝子置換リアソータントを用いた混合感染実験により、遺伝子分節のリアソートメントはまったくランダムには起きていないこと、RNA分節の種類によって特定のウイルス株由来の遺伝子分節が優先的に選択される機序が存在することが明らかとなった。同様に遺伝子分節の一部が重複して付加される遺伝子再編（リアレンジメント）についても、インビトロにおける解析からその成因を解明しつつあるところである。

現在新たな研究対象として我々が取り組んでいるものにB群ロタウイルスがある。B群ロタウイルスは小児下痢症の原因であるA群ロタウイルスとは抗原的・遺伝子学的に全く異なり、主に大人に重症下痢を起すという特異な性質を有する。1982年に成人下痢症ロタウイルス（ADRV）として中国で発見され成人下痢症の流行をたびたび起してきたが、最近まで中国の

みでしか発見されていないため中国に土着的なウイルスと考えられてきた。ところが我々が行っていた海外との共同研究において、1997年にインド東部のカルカッタで、また2000年以降はバングラデシュで成人下痢症例からB群ロタウイルスを発見し、本ウイルスが中国以外ではガンジスデルタ地帯にも分布していることを明らかにした。また遺伝子解析により、インド、バングラデシュのB群ロタウイルスは中国のADRVに似ているものの、その遺伝子配列の相違からかなりの時間的隔たりがあることを推測した。すなわちADRVが最近中国からインドなどに持ち運ばれたのではなく、中国とは別にもともと存在していたことが示唆された。さらに我々は中国湖北省の武漢市疾病予防対策センターとの共同で、中国における最近のB群ロタウイルスを検出、その遺伝子解析から変異速度を計算し、本ウイルスのインド、中国への分岐時期を推定した。また現在東南アジア、南アジア地域における本ウイルスの分布状況について、中国、タイ、バングラデシュ、インド、ミャンマーの共同研究者の協力を得て引き続き疫学的調査を行っている。これと併行してB群ロタウイルスの特異な病原性の謎を解明するため、ロタウイルスのエンテロトキシンとして知られる非構造蛋白NSP4の構造と機能に関する解析も進めている。この研究でB群ロタウイルスのNSP4の構造はA群とは大きく異なるものの動物への下痢起因性を有していることがわかり、現在その機序を解析している。

以上のようなロタウイルスの分子疫学的研究のほか、麻疹、インフルエンザ等のウイルス感染症について、本邦および海外の統計データを用いての時系列解析も最近新たにスタートさせた。これによりウイルス感染症の流行予測がさらに正確なものとなり、また感染症発生に関与する新たな環境因子が発見されることを期待している。

また我々はJICAの感染症対策プロジェクト（ケニア感染症研究対策プロジェクト、インド新興下痢症対策プロジェクト）にも専門家として参画してきたほか、WHOによるポリオ根絶活動や昨年はSARS対策においても協力を行ってきた。現在小島講師はWHO西太平洋事務局（マニラ）において予防接種拡大計画（EPI）の推進のためウイルス学専門家として活躍中である。こうした海外の感染症対策への協力も「衛生学」に与えられた社会的役割の一つと捉え、今後も継続したいと考えている。

ウイルスからは話題がそれることになるが、そのほかの研究内容についても簡単に触れたい。MRSA（メチシリン耐性黄色

ブドウ球菌）については、コアグラーゼ遺伝子、プロテインA遺伝子を標的とした分子疫学的型別法の開発に加え、メチシリン耐性の主要な因子であるmecA遺伝子の調節領域における遺伝子変異（再編）に関する研究を行ってきた。後者の研究では黄色ブドウ球菌以外のブドウ球菌種についても解析を行ない、mecAがコアグラーゼ陰性ブドウ球菌から黄色ブドウ球菌へ伝播したこと、その過程で調節領域に起きた遺伝子変異によって高度耐性化していったシナリオが示唆された。今後mecAを含む大きな可動性遺伝因子として同定されているSCCmecの種類と頻度を経時的に解析し、黄色ブドウ球菌におけるmecAの伝播の様態を明らかにしたいと考えている。また最近では消毒剤耐性遺伝子qacA/qacB遺伝子、smr遺伝子の本邦における分布状況と遺伝子学的多様性を明らかにし、今のところ認知度の低いこれらの耐性遺伝子の蔓延の実態について報告した。腸球菌については、本邦ではバンコマイシン耐性菌（VRE）はまだそれ程問題になっていないものの、アミノグリコシド高度耐性とペニシリン耐性が臨床分離株において相当に蔓延していることが大きな懸念であり、それらの耐性を規定する遺伝子の特定と耐性に関与する遺伝子変異について解析を行ってきたところである。その他テトラサイクリン耐性遺伝子の分布についても調査を行っているが、これらの研究で従来他菌種にしか分布することが知られていなかったいくつかの耐性遺伝子が腸球菌にも存在することを明らかにした。

変異原性化学物質の生体影響に関しては、SCE（姉妹染色分体交換）を指標として諸種の化学物質についてその暴露量と生体へ作用する時期について研究を進めている。特に発生初期胚における化学物質の影響についてはデータが少なく実態がよくわかっていないため、この点に的を絞り実験動物を用いた研究を行なっている。ダイオキシンや内分泌攪乱物質などの生体影響が危惧されている現在、化学物質の生体影響、特に次世代への影響に関する研究は特に重要性が高いと考えられ、今後の成果に期待している。

以上我々の教室における研究活動について紹介した。我々の講座が「衛生学」であるため研究内容は疫学が中心で、その対象もウイルスにとどまらず幅広いものになっている。我々の研究は地味かもしれないが、感染症をはじめ人における健康現象をマクロに捉えようとする態度・手法を自らのアイデンティティーとして、ウイルス研究、感染症対策に我々独自の貢献を果たして行きたいと考えている。