

## 教室紹介

東京慈恵会医科大学 微生物学講座第1 近藤一博  
〒105-8461 港区西新橋 3-25-8  
TEL：03-3433-1111（内線2245）  
E-mail：kkondo@jikei.ac.jp

東京慈恵会医科大学（慈恵医大）は、明治14年に成医会講習所として建学され、明治20年東京慈恵医院医学校に、大正10年に現在の東京慈恵会医科大学となった、日本で最も古い大学の一つです。微生物学講座の歴史も古く、前身となる細菌学講座も含めると100年以上の歴史があります。微生物学講座は2つに分かれており、第1がウイルス学を、第2が細菌学を、それぞれ担当します。学内には微生物学講座以外でも、微生物学や感染症の研究を行なっている人が多く、特に臨床に関係する微生物学は、学内に根付いている印象を受けます。大学は古いですが、微生物学講座第1は2002年に立てられた慈恵医大の研究・教育の中心となる大学1号館の中にあり、我々はきれいな建物と充実した設備のなかで研究させてもらっています。

微生物学講座第1のメンバーは現在、私、教員5名、ポスドク1名、研究補助員2名、大学院生6名、訪問研究員1名からなっています。私は、2003年度から赴任させて頂きましたが、私の赴任前には、ウイルスの研究はほとんど行なわれていませんでしたので、スタッフは1年前から急にウイルスの仕事を始めた者がほとんどです。しかし、それぞれに得意技を持っており、後述する様な面白い研究が始まろうとしています。

現在教室で行なっている研究は、私の研究歴と深い関わりがあるものなので、まず私の研究歴からお話しさせて頂きたいと思います。私がウイルスの研究を始めたきっかけは、大阪大学医学部の学生であった時に、「ムンプスウイルスを癌患者に注射すると癌が治る」という話を聞いたことに始まります。「ウイルスを使って癌を治す」という夢は今でも忘れられず、現在の、新しいウイルスベクターを使用した遺伝子治療の開発研究（後述）につながっています。ムンプスと癌の関係を勉強して感じたことは、恐らく癌が治った人はウイルス感染によって癌に対する（自己）免疫が誘導されていたのだろうという想像でした。また、当時流行っていた virus induced autoimmune という考え方、特に自己免疫を誘導するのはウイルスの持続・潜伏感染であろうという説に触れ、ウイルスの潜伏感染と疾患との関係に興味を持つ様になりました。これ以降、大阪大学で山西弘一先生の御指導のもと行なった、ハンタウイルスの持続感染の研究、ヒトヘルペスウイルス6（human herpesvirus 6：HHV-6）の潜伏感染の研究、Stanford大学

で Edward Mocarski先生と行なったヒトサイトメガロウイルス（human cytomegalovirus：HCMV）の潜伏感染の研究と、現在に至るまで潜伏感染の研究を継続しています。このため、現在の教室のテーマもHHV-6やHCMVの潜伏感染と疾患に関係する仕事を中心です。以下に現在の教室で進行中の研究を紹介させていただきます。

### β-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の研究

ヒトのヘルペスウイルスは、8種類同定されていますが、HCMV、HHV-6、HHV-7は、互いに近縁で、β-ヘルペスウイルス亜科に分類されます。当講座の大きな研究テーマの一つが、β-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構の解明と、潜伏感染によってもたらされる疾患の同定と発症機序の解明です。

#### i) β-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構の解明

ヘルペスウイルスは、小児期に初感染を生じた後、一生継続して潜伏感染を成立し、何らかの機会に再活性化を生じるといった共通した性質を持ちます。ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構には不明な点が多く、特にβ-ヘルペスウイルスでは研究が遅れています。

我々はこれまでに、HHV-6がマクロファージにおいて潜伏感染・再活性化を成立させること（Kondo et.al. JGV 1991）、HCMVが骨髄のmyeloid系未分化細胞で潜伏感染すること（Kondo et al. PNAS 1994）を見出し、これらのウイルスの潜伏感染・再活性化をin vitroで取り扱えるシステムを作成しました。また、これらのシステムを用いて、HHV-6とHCMVが潜伏感染特異的に発現する遺伝子を同定しました（Kondo et al. J.Virol. 2002, PNAS 1996）。

最近我々は、世界に先駆けてHHV-6の組み換えウイルス作成システムを作成し、組み換えウイルスを用いた潜伏感染・再活性化の研究を可能にしました（Kondo et.al. J.Virol. 2003）。手始めに、HCMVの前初期遺伝子immediate earl 1（IE1）のプロモーターを組み込んだHHV-6を作成し、HHV-6とHCMVの潜伏感染の共通点を検討しました。その結果、この組み換えウイルスをマクロファージにおいて潜伏感染させた場合、HCMVのIE1プロモーターがHCMVの潜伏感染と同じ振る舞いをする事が判明し、HCMVとHHV-6の潜伏感染機構の共通性が示唆されました（Kondo et.al. J.Virol. 2003）。また、HHV-6の再活性化の初期段階をin vitroの潜伏感染システムと骨髄移植患者に関して検討し、HHV-6が潜伏感染と再活性化の間に比較的安定な中間状態（intermediate stage）が存在することと、HHV-6の再活性化が、この中間状態における潜伏感染特異的遺伝子の転写亢進と反訳抑制の解

除によって生じることも示しました。このような再活性化の機構は、ヘルペスウイルス科の他のグループ ( $\gamma$ -ヘルペスウイルス亜科) に属するエプシュタイン・バーウイルス (EBV) とは全く異なる様式であり、HHV-6 の属する  $\beta$ -ヘルペスウイルス亜科に特徴的な機構であることが示唆されました (Kondo et.al. J.Virol. 2003)。

上記の潜伏感染システムは有用なシステムですが、培養できる細胞の分化度が限定されるなど、多くの欠点がありました。このため、HHV-6 や HCMV の再活性化がどの様な分化段階で生じるのかなど、再活性化機構はほとんど不明です。このシステムは10年以上前に確立したのですが、その後の血液学の発展は著しく、最新の知見を利用したより良い潜伏感染システムの構築が可能であると考えています。現在、新しいシステムを作成中であり、予備実験では良いデータが得られつつあります。新しい潜伏感染システムと上記の組み換えウイルスを用いた研究により、 $\beta$ -ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の機構をさらに解明して行こうと考えています。

#### ii) $\beta$ -ヘルペスウイルスの潜伏感染によってもたらされる疾患の同定と発症機序の解明

ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化は、自己免疫疾患や中枢神経疾患など、多くの非感染性疾患との関係が疑われていますが、証明されているものはほとんどありません。我々は、潜伏感染と疾患との関係の研究が遅れているのは、潜伏感染そのものを捉える手段が不足しているからだと考えています。

HHV-6 は、マクロファージで潜伏感染することから、免疫疾患との関係が疑われます。また我々は、HHV-6 が脳内に潜伏し、再活性化によって熱性痙攣を引き起こすことを見出しており (Kondo et.al. JID 1993)、HHV-6 と中枢神経疾患の関係も重要であると考えています。これまでに我々は、HHV-6 の潜伏感染特異的に発現されるウイルス蛋白 (潜伏感染蛋白) を抗原としたスクリーニングによって、慢性疲労症候群患者の約4割が潜伏感染蛋白に対する抗体を持つことを見出しました。健常人では、この抗体を保有するものはほとんど見られないので、HHV-6 の潜伏感染蛋白に対する抗体は、疾患特異的に出現するものと考えられます。慢性疲労症候群は、発熱、関節痛、リンパ節主張などの免疫反応と、抑うつ、睡眠生涯などの中枢神経症状を併せ持つ疾患ですが、このような病態は、上記の HHV-6 の潜伏感染部位と良く相関していると考えられます。

今研究室では、我々が同定した HHV-6、HHV-7、HCMV の潜伏感染蛋白を用いた抗体のスクリーニングを行い、 $\beta$ -ヘルペスウイルス潜伏感染に関連した疾患の同定を試みています。この研究は、臨床各科との共同研究によって精力的に進行中で、慢性疲労症候群以外の複数の疾患が候補に挙がってきています。

### HHV-6 と HHV-7 を用いた新しい遺伝子治療ベクターの開発

上記の様に、HHV-6 の潜伏感染が重篤な疾患を引き起こす可能性はありますが、基本的には HHV-6 と HHV-7 は病原性の非常に低いウイルスです。また、上記の研究により、潜伏感染時に病原性を発揮する遺伝子を同定・除去できれば、ウイルスの病原性はさらに低くなると考えられます。HHV-6 は CD4 陽性 T 細胞で増殖し、マクロファージで潜伏感染します。また、HHV-7 は CD4 陽性 T 細胞で増殖感染を生じます。この HHV-6 と HHV-7 の感染様式は後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因である、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 同じであるため、HHV-6 と HHV-7 は、AIDS 治療用のウイルスベクターとしてふさわしいウイルスであると言われてきました。しかし、これまでに HHV-6 と HHV-7 の組み換えウイルスの作成は誰も成功しておらず、ベクターとしての応用が不可能でした。我々は、今年世界に先駆けて HHV-6 と HHV-7 の組み換えウイルスの作成に成功し、ウイルスベクターの開発の基盤を作ることができました (Kondo et.al. J.Virol. 2003)。

また、HHV-6 と HHV-7 を使用したベクターは、T 細胞、マクロファージ、樹状細胞など多くの免疫担当細胞に遺伝子を導入することが可能です。このため、このベクターは AIDS の治療だけでなく、癌などに対する免疫療法にも有用であると考えており、HHV-6・HHV-7 ベクターを利用した癌の免疫細胞治療の研究も行なっています。

### 新しい概念を用いたヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬の開発

我々は、上記の様に  $\beta$ -ヘルペスウイルスの潜伏感染によって引き起こされる疾患の研究に取り組んでいます。このような疾患は、抗ウイルス薬を長期間投与することによって、潜伏感染ウイルス量を減少させれば、症状の軽減や発症予防につながると考えられます。しかし、 $\beta$ -ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬は、ガンシクロビルやフォスカルネットなどの副作用の強いものしか実用化されていないため、我々はこれらとは異なる作用機序を持つ抗ヘルペスウイルス薬の開発を開始しています。これまでに、ウイルス増殖に関する、新しい機能をもつウイルス蛋白を同定することができ、この蛋白の機能を抑制する新しい抗ウイルス薬の研究を進めています。

慈恵医大は単科の医科大学であるため、臨床各科が臨床医学的な基礎研究に非常に協力的で、医学ウイルス学の研究がやり易い環境にあると感じています。私たちの研究は、御紹介した内容でもお判りの様に、分子生物学的手法を用いた、疾患にこだわった研究という特色を持っています。上記以外にも、先天性サイトメガロウイルス感染症など、 $\beta$ -ヘルペスウイルスの医学研究を行なっています。興味の

ある方がおられましたら御連絡下さい。