

## 教室紹介

### 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ウイルス病原学分野

足立昭夫

〒 770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15

E-mail: adachi@basic.med.tokushima-u.ac.jp

http://www.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/university/servlet/index?&level=4&reference=0/10004/9/30023/20078

#### はじめに

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部は、徳島市蔵本町の閑静な住宅地に位置する蔵本キャンパス内にある。ウイルス病原学分野は昨年度に改修が終了したばかりの基礎学実験研究棟の四階にあって、近くに眉山が見え、野球場、プール、テニスコート等を有する蔵本公園のすぐ近傍の恵まれた環境下にある。徳島は静かに腰をすえた研究を行なうのに非常に適した土地柄である。海、山、川、全てが大学の近くにあるにもかかわらず、明石大橋の開通により、京都、大阪、神戸なども通勤圏内の感すらある。欧米諸国の、多くの歴史ある著名な大学の立地条件とほぼ同じである。

当分野は医学部ウイルス学講座（1975年設置、内田孝宏教授）が2002年に大学院医学研究科ウイルス病原学分野に改組された後、2004年に新しい統合大学院の一基幹研究分野として設置された。1995年より私、足立昭夫、がウイルス学講座について当分野を担当している。現在（2006年10月）、私の他に、内山恒夫助教授、山下知輝助手、吉田和子技術専門職員、大学院生5人（博士課程4人、修士課程1人）、技術補佐員2人が在籍している。来年早々には研究者がもう一人助手として参加する予定である。二年後には医学部生の長期の研究室配属（いわゆる基礎配で一年間）が実現するはずであり、にぎやかになりそうである。医学部生や大学院生の教育はもちろんであるが、研究者は皆、それぞれの研究テーマを発展させるべく昼夜を問わず活動している。

ウイルス病原学分野の研究テーマは、研究室の成立の歴史から、二つに大別される。教授、助教授がともに京都大学ウイルス研究所の出身であることもあって、基礎ウイルス学をベースにした生物学的あるいは分子生物学的研究が大きな特徴である。研究活動の詳細は下に記すが（足立、内山がそれぞれ執筆）、周囲の雑音に惑わされることなく独自の研究を展開している。



#### 主な研究テーマ

##### [1] HIV 研究（足立昭夫）

1984 - 1986年に米国の National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) に留学し、当時発見されたばかりの AIDS ウイルス（現在は HIV-1 と呼称されている）の研究に携わることとなった。ウイルス研究所の石本秋稔先生のもとでレトロウイルス学を学び、京大医学部の中西重忠先生のもとで遺伝子工学の修行を積んだ直後であったので、研究テーマは当然のように HIV-1 の分子遺伝学であった。幸いなことに、NIAID で私が構築した分子クローン pNL4-3 は、世界中の HIV-1/AIDS 研究者が使用することとなり、現在にいたるまで私の研究の原動力、推進力となった。偶然ではあったが、pNL4-3 は全ての HIV-1 遺伝子を持っており（世界初の完全な HIV-1 分子クローン）、かつ、安定なクローンであったからである。ウイルス研に戻ってからのプロジェクトは、(1) HIV-1 等の霊長類レンチウイルスに特異的な調節遺伝子 (*tat* および *rev*) とアクセサリ遺伝子 (*vif*, *vpr*, *vpu* および *nef*) 産物の機能の分子遺伝学的解析、(2) HIV-1 とその近縁の霊長類レンチウイルス SIV の比較研究、および (3) HIV-1 の狭い宿主域を決定するウイルス因子の分子遺伝学的解析、などであった。(2) と (3) については、ウイルス研に赴任して来られたばかりの速水正憲先生と共同して研究を進めた。その結果、帰国後徳島大学に赴任するまでの約 10 年間で、それぞれのプロジェクトに関して大きな成果を挙げることができた。特筆すべきものとしては、調節遺伝子産物の霊長類レンチウイルス間の互換性の証明、アクセサリ遺伝子産物の細胞特異的必要性とその作用点の解明、HIV-1 遺伝子を持ち実験用霊長類に感染性を示す SIV (SHIV) の構築

(世界初) などがある。この中でも、SHIV の構築は (1) - (3) 全てのプロジェクトに密接に関わり、その後の研究の潮流に大きく影響を与える重要な意味を持った。HIV-1 はヒトとチンパンジーにしか感染せず、チンパンジーには AIDS を発症させない。これに対し、SIVmac は広い宿主域を持ち、感染実験に頻用されるアカゲザルなどのマカクザルに病原性を示す。したがって、AIDS に関連する個体レベルのウイルス感染実験の多くは SIVmac を利用したものであった。SHIV は HIV-1 とアカゲザル由来 SIVmac 間のキメラウイルスであるが、この時点でのウイルスは SIVmac の配列を圧倒的に多く持ち HIV-1 由来とは言い難かった。この後、病原性 SHIV が開発されたが、HIV-1 のモデルウイルスとしては疑問が残った。ここに記載した私たちの成果は、エネルギーかつ優秀な大学院生と共同研究者に恵まれたことによってもたらされたと考えている。徳島大学に赴任後もアクセサリ-遺伝子産物、特に、Nef と Vif に着目した HIV-1 の分子遺伝学的研究を続け、それぞれの機能や構造に関して着実に結果を残した。キメラウイルス研究も地道に行なっていたが、ブレイクスルーとなるような成果はなかなか得られなかった。私たちは Gag を僅かに改変した HIV-1 が SIVmac の一つの性状を獲得することを報告し、これが HIV-1 の宿主域に重要であることを予想はしていた。しかし、直接これを証明することはできなかった。最近になり、欧米の研究者によって Vif の作用標的、作用機構研究が飛躍的に進展した。Vif は自然宿主細胞に存在する抗ウイルス細胞因子 APOBEC3G を不活化し、これにより、その細胞でのウイルス増殖を可能にする。さらに、HIV-1 Vif はサル APOBEC3G にほとんど無効であることも報告されていた。これらの新知見に基づき、私たちは新しいキメラウイルスを設計し実際に構築した。Gag のごく一部と Vif を SIVmac 型に変え、マカクザル細胞に接種したのである。結果は明瞭で、この HIV-1 (ゲノムの約 93 % が HIV-1) は見事に増殖した。この成績は Gag と Vif に関する分子生物学的知見とも合致し、HIV-1 宿主域のウイルス要因を解明するものであった。このウイルス (分子クローンは pNL-DT5R と呼称) が今後サル感染実験の標準株として使用されることは間違いない。大きな山を越えたとは思いますが、マカクザルに感染し、かつ、発症させる HIV-1 の構築にはまだ時間がかかりそうである。しかしながら、私が担当するウイルス病原学分野の研究室で、世界に先駆けてサル細胞感染性 HIV-1 を構築できたことは大きな喜びでありかつ誇りでもある。研究室の全メンバーに感謝したい。

## [2] リケッチア研究 (内山恒夫)

日本ウイルス学会の多くの先生方との共同研究という形で HIV、センダイウイルス、狂犬病ウイルス等 RNA ウイルスの形態形成に関する研究の一翼を形態学的立場から担

わせていただいている他に、足立教授の科学者としての懐の深さに助けられながら、下記の経緯で首を突っ込むこととなったリケッチア研究も継続して行っている。

1984 年、医学部ウイルス学講座に Weil-Felix 反応 OX2 陽性の原因不明の熱性発疹性疾患が徳島県で発生しているという話が馬原医師より持ち込まれた。早速、馬原医師、国立予防衛生研究所、秋田大学等との共同研究という形で、当時日本に保存されていたわずかな紅斑熱群リケッチアの抗原を用いて実験室内診断が行われ、患者血清中に特異抗体を検出し、日本にも紅斑熱群リケッチア症が存在することを初めて確認した。その後、高知県の患者より当教室において起因菌を分離した。この分離株は既知のものとは異なる新種の紅斑熱群リケッチアであることが明らかとなり、リケッチア・ジャポニカ (*Rickettsia japonica*) と命名した。本疾患は臨床的にはシベリアマダニチフス、地中海紅斑熱等の既知の紅斑熱と区別し難く、紅斑熱という疾患名で括りうるものである。しかし、起因菌が新種であることから新たな疾患名を与えることとし、日本を含む東洋での分布が考えられる紅斑熱ということから東洋紅斑熱という固有疾患名を提唱した。現在、本疾患は平成 11 年 4 月から全数届け出が必要なる四類感染症に加えられ、起因菌同定以前からの通称である日本紅斑熱と呼称されている。リケッチア症の疫学的研究は、紅斑熱と併せて他のリケッチア症についても継続して行っている。ネズミノミ媒介性の発疹熱もそのひとつだが、本邦を含め近年報告がない国も多く、現在では存在しない過去の感染症と思われるがちである。しかし、他のリケッチアとの交差抗原性が強いことや、自国に発疹熱は存在しないと思っている医師や実験室内診断に携わる人達が多いことなどから、発生はしているが適切に診断されていない可能性もぬぐいがたい。われわれは最近、日本やベトナムでの発疹熱の発生および日本への輸入症例の存在を特異的な実験室内診断法により確認している。

これらの疫学研究と平行して、偏性細胞内寄生菌としてのリケッチアの病原性の分子基盤を確立する目的で、主に宿主細胞への付着侵入過程における主要外膜蛋白質の機能発現機序に関する解析を行っている。この研究では rOmpA, rOmpB がそれぞれ単独でリケッチアの宿主細胞への付着侵入能を担っていることが明らかになってきている。また、リケッチア種によってノミ、シラミなど媒介節足動物が限定されるが、この宿主特異性に関する解析も行っている。近年、リケッチアとミトコンドリアとのゲノムの類縁性が議論されている。ミトコンドリア蛋白質前駆体のシグナルペプチドはミトコンドリアへの前駆体の移行を決定するものであるが、移行後にこれを切り離して成熟蛋白質とするために働くのがミトコンドリアプロセッシングペプチダーゼである。この蛋白質に相同性の高いリケッチア蛋白質遺伝子がリケッチアゲノム中に存在することが、ゲノム解析より明らかとなった。現在、九州大学との共同研究で、発現、

局在, および機能の解析を行っており, この蛋白質がリケッチア中で確かに発現しており, 大腸菌で作製した組換え蛋白質がモノマーとしてペプチダーゼ活性を有することなどが明らかになった。

リケッチアとウイルスとその生態に大きな違いはあるが, どちらも偏性細胞内寄生性を有しており, それぞれの解析のために相互に役立つことはあるに違いない。二足の草鞋を履く身として, その間の橋渡しのような仕事ができたらと思っている。

#### おわりに

ウイルス病原学分野の研究環境は申し分ないと私は思う。当たり前なことではあるが, 研究者 (あるいはそのタマゴ) に意欲があり, まっとうな研究であるときちゃんと説明できれば, 研究の自由はいろいろな意味で保障されている。あ

えて難を言えば, 研究室内および研究室外の他の研究者との交流が若干希薄である感じがすることである。徳島では, 自分から積極的に動かない限り, 他を圧倒するインパクトのある研究は生まれにくいような気がしている。島国根性はだめで, 外国を含めた他の地域の研究者にも学んでほしい。外に打って出てほしい。もちろん, 大部分は私の責任であろうが, 「若者よ, 日常生活の中に埋没しないでほしい」と強く訴えたい。とは言え, 研究室メンバーは皆, 真摯で才能豊かなヒト達ばかりであるから, 毎日が充実していることは確かである。

最後に私どもの要望を記す。ウイルス学研究に夢を持つ若いヒトはぜひ私どもとコンタクトをとるようお願いしたい。個人的なことだけでなく, 新しい個性が研究室全体の更なる発展をうながすからである。いつでも遠慮なく連絡してほしい。