

## 教室紹介

北里大学 北里生命科学研究所・大学院感染制御科学府ウイルス感染制御学研究室 II

森川裕子

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6129, TEL/FAX: 03-5791-6268

E-mail: morikawa@lisci.kitasato-u.ac.jp

### 開設のいきさつと研究室概要

当研究室は北里大学の附置研である北里生命科学研究所に所属しています。元は社団法人北里研究所の基礎研究部門が前身であり、この基礎研究部門のいくつかの研究室が北里大学の附置研として移管して平成13年に北里生命科学研究所が開設されました。私も社団法人北里研究所に務めていたら、とある日「あなたは大学に移ることになっているから、この退職届に捺印するように」と言われ不安ながらもそれを提出しました。この北里生命科学研究所は研究部門ですが、大学内では「大学院感染制御科学府」というもう1つの顔をもち、学部をもたない大学院研究科として感染症に特化した大学院教育を行っています。

北里大学は相模原・白金・十和田・三陸と複数のキャンパスをもち、北里生命科学研究所は白金キャンパスに位置しています。東京大学医科学研究所はすぐ近くです。最寄り駅は地下鉄広尾駅で、六本木や麻布などにも近いはずですが、あまり縁がなさそうな人がほとんどです。この白金キャンパスで最も正門から遠い（でも広尾駅に最も近い）建物が北里生命科学研究所のI（アイ）号館で、この4階の約1/3を当研究室が占めています。研究室は執務室と実験室（P2とP3）からなり、P2実験室のスペースはかなり広くほとんどの実験が可能ないように設計しました。

### 研究

私自身は大学院でパラミクソウイルス（イヌジステンパーと麻疹）を、国立感染症研究所へ出向中はインフルエンザウイルスを、そして英国留学でヒト免疫不全ウイルス（HIV）を研究対象としました。DNAウイルスはウイルスベクターとしてしか用いたことがないのは残念ですが、それでもいくつかのウイルスを渡り歩いたせいか、多くの知り合いができました。自分が携わったウイルスはなかなか捨てがたいもので、現在でもこれらのウイルスとつき合っています。当研究室（ウイルス感染制御学研究室 II）の現在のメンバーは、百瀬文隆講師、大学院生（修士課程数人）と私です（**図1**）。私がHIVを、百瀬講師がインフルエンザウイルスを担当していますが、ウイルスは違って研究室の大命題である「ウイルスの複製機構とそれを規定・制



御する宿主機構の解明」という視点は同じです。研究テーマを挙げてみますと、1) HIV及びインフルエンザウイルスの複製機構と宿主因子に関する研究、2) HIVの粒子形成・成熟機構とそれを制御する宿主機構、3) HIV感染病態の分子基盤、4) ウイルスワクチンの分子設計と抗ウイルス剤創薬、5) インフルエンザウイルスゲノムの転写・複製機構と宿主因子などです。現在解析対象としている宿主機構は細胞内トラフィックや細胞骨格系であることから、分子可視化やタイムラプス等の時系列解析に奮闘中です。ポストドクだった鶴谷直美博士は本年4月に米国に留学しましたが（代わりのポストドクを捜さねば）、やはりタイムラプス解析にトライしているようです。大学内人件費の関係でこれ以上の専任スタッフや技術補佐員をもてないのがつらいところです。せっかくの機会ですので、研究の具体的内容を少し紹介します。

### <ウイルス粒子形成と宿主機構>

一般的にウイルスの粒子形成には様々なウイルスコンポーネントが必要で、新規合成されたウイルスコンポーネントは細胞内の様々な蛋白質や構造物に出会いながら、最終的に1つのウイルス粒子に組み立てられます。複数のウイルスコンポーネントが多数の宿主因子と相互作用した結果、1つのウイルス粒子ができるという複雑な過程です。レトロウイルスの粒子形成はある意味でとてもシンプルで、Gag蛋白質単独発現で粒子形成がおこります。こうしたウイルス蛋白質の細胞内輸送を解析すれば、ウイルス粒子形成モデルの原型を提案できるのではないかと、またそうした細胞内輸送や粒子形成過程を制御する宿主機構はもっと複雑なウイルスの粒子形成においても利用されているのではないかと考えています。「HIV粒子形成はGagだけじゃないぞ！」言われるのは重々承知です。しかし、そのたった1

つの Gag 蛋白質ですらその細胞内輸送経路についてもまだまだ論争中です。粒子出芽の責任宿主因子として ESCRT I コンポーネントの TSG101 が同定されて以来、細胞内輸送経路としてエンドソーム経路が注目されてきましたが、その反証も続々と報告されています。また輸送経路として古くから微小管の可能性が示唆されていますが、近年エンドソームのようなオルガネラ自体が微小管で輸送されると明らかになっており、細胞内動態は予想よりずっと複雑かもしれません。私はこうしたウイルス蛋白質が利用する細胞内輸送経路の1つとして小胞輸送経路の可能性を考えています。もちろん私も「Gag だけじゃないぞ!」と思いますので、Gag-Pol 蛋白質やウイルスゲノム RNA についても解析を始めました。それらのウイルスコンポーネントは HIV 粒子の感染性に必須であり、とても無視できないからです。また、このようなウイルスゲノム RNA と蛋白質複合体のモデルとして、インフルエンザウイルス vRNP の細胞内トラフィックをタイムラプスで解析しています。

#### < HIV ワクチンと抗 HIV 剤 >

少しは実学をと思い、開発研究を行なっています。まずワクチンについてですが、先進国で求められる HIV ワクチンは HAART 治療に併用されるブースターワクチンであり、HIV 多発の開発途上国で求められる HIV ワクチンは現時点では予防ワクチンであると思います。i) 現在までに防御効果が報告された予防用 HIV ワクチンは発現あるいは複製を伴うワクチン（生ワクチン、組換えウイルスワクチン、DNA ワクチン）であること、ii) HIV 多発の開発途上国であるアフリカ等では小児エイズが多発していること、iii) またそれらの国では麻疹も多いため、麻疹撲滅計画として WHO と UNICEF の小児への麻疹生ワクチン予防接種キャンペーンが展開されていること、iv) 麻疹生ワクチンは免疫持続期間が比較的長く（終生免疫ではありませんが）、かつ副反応が極めて少ない（安全性が保証された）現行人体ワクチンであること、等々の観点から、開発途上国での小児用 HIV ワクチンとして、現行の麻疹生ワクチンをウイルスベクターとして利用することを考えました。小児用エイズ/麻疹 2 価ワクチンとなれば夢のようです。一方、創薬研究としては抗 HIV 剤スクリーニング系を酵母で構築しています。一般的に薬剤スクリーニングには精製品を用いた *in vitro* 系が頻用されますが、細胞での実際の効果や細胞毒性が見れないという欠点があります。これに対し、*in vivo* 系はサンプル数をこなせないという欠点があります。なんとか両者の欠点を補い合ったハイスループットな *in vivo* スクリーニング系はできないかと思い、酵母を用いた Gag-Gag 反応系を構築しました。低分子化合物ライブラリをスクリーニングリード化合物を 1-2 個見いだしましたが、IC50 が下がらず苦戦中です。しかし酵母を使えばハイスループットな *in vivo* スクリーニング系ができると判りましたので、次は HIV のどんな新規標的をねらうか知恵の絞り



どころです。

#### 教育

前述したように、大学院感染制御科学府は北里大学の大学院研究科として感染制御に関わる研究を遂行できる人材養成の大学院教育を行っています。この大学院学府の中で当研究室は「分子ウイルス学」の講義と研究者養成を行なうことになっています。講義は 90 分×15 回で、ウイルス複製の分子機構、ウイルス病原性発現の分子基盤、ウイルスの進化論と耐性ウイルスの出現機構、ウイルス工学を用いたバイオテクノロジーや遺伝子治療、ワクチンや抗ウイルス薬の創製などについて話しています。異なる学部出身者が集まるため、分子生物学や細胞生物学の基礎から話してようやくウイルスの話にたどり着くこともしばしばです。また、大学院学府では新生は全員が「基本技術講座」という一連の大学院実習を受けることになっており、当研究室は分子生物学実習を担当しています。論文には様々なテクノロジーが用いられていますが、「百聞は一見にしかず」です。やってみれば、論文がもっとリアルに理解できるようになると思います。こうした大学院実習を行なっています。研究室内部のセミナーとしては週 1 回のプロGRESSレポートとジャーナルクラブを行なっています。こうしたトレーニングと努力が実を結び（?）、大学院生も本年のウイルス学会では面白い研究内容を発表することができました（図 2）。とはいうものの、もう少し生データを見ながら深く考えて実験を進める必要があるように思いますので、プロGRESSレポートよりもっと少人数で行なうものを計画中です。

#### おわりに

振り返ってみれば、大学学部の実習でウイルスによる細胞融合を初めて見た時「いったいこの細胞では何が起こっ

ているのだろう」と不気味に思った記憶があります。これが私のウイルス学を選ぶ動機の1つになったのかもしれませんが。その後、私は大学院で「イヌジステンパーウイルスの神経系細胞への順化機構と神経病原性」という研究テーマをいただき、その中で様々な現象に遭遇し多くの概念を学びました。「ウイルスと種間障壁」「ウイルスの進化：変異と選択」「ウイルスの平行進化」「ウイルスのトロピズムと病原性獲得」などがそうです。これらはウイルス学の中で極めて重要なものであり、今なおその輝きを失わないすばらしいテーマであったと感謝しています。こうしたテーマに対して分子ウイルス学的に説明できるように努力したいと思います。