

## 教室紹介

### (独) 医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター 疾患制御研究室

明里宏文

〒 305-0843 茨城県つくば市八幡台 1-1

TEL: 029-837-2121 FAX: 029-837-0218

E-mail: akari@nibio.go.jp

WWW: <http://tprc.nibio.go.jp/index.html>

#### はじめに

霊長類医科学研究センターは1978年、国立予防衛生研究所（現：国立感染症研究所（感染研））におけるワクチン国家検定用サル類の自家繁殖・供給施設として設立されました。当時はのどかな田園風景の広がる農村の中にポツンとセンターがあるといった状況で、食事や買い物をするにも遠くまで足を運ばねばならなかったそうです。現在ではつくばエクスプレス開通により首都圏へのアクセスも格段に改善され、それとともにすっかり町の様子が様変わりし住宅、マンションやショッピングセンターの建設ラッシュとなっています。またセンターのすぐ横をかすめるように圏央道が通る計画となっており、最近工事が始まったところです。センター近くにインターチェンジも出来るようで、数年後にはさらに交通の便も良くなりそうです。

2005年4月、当センターにとって大きな変革がありました。「医薬品及び医療機器等並びに薬用植物その他の生物資源の開発に資することとなる共通的な研究、民間等において行われる研究及び開発の振興等の業務を行うことにより、医薬品技術及び医療用具等技術の向上のための基盤の整備を図り、もって国民保健の向上に資すること」（基盤研究所法より引用）を目的として独立行政法人医薬基盤研究所（基盤研）が設立され、それに伴い当センターは基盤研・筑波支所として組織改組されました。基盤研は、医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）・研究振興部門、国立医薬品食品衛生研究所・大阪支所、そして感染研・生物資源関連部門（細胞、遺伝子、小動物、霊長類）の融合体からなり、一般の研究機関とはかなりその性格を異にしています。現在のTPRCの業務は、国立感染症研究所へのワクチン国家検定用サル類の供給、医科学研究用リソース開発とそれを利用した各種疾患の基盤研究、および霊長類共同利用施設の管理運営の三つとなっています。基盤研は上記の異なる組織由来の3部門からなる、これまでに前例のない独法でした。当初は研究所としての方向性も定まらず、また規程や委員会等全てを1から立ち上げねばならず、様々な混乱も生じましたが、3年目を迎えた現在ではようやく落ち着きを取り戻しつつあります。また2007

年度からは三重大学医学部より保富康宏先生をセンター長に迎え、新たなスタートを迎えました。

霊長類共同利用施設は、実験用サル類を用いた様々な医科学研究に特化した、日本国内では最大規模の施設です。同施設は感染症実験棟と医科学研究棟からなり、前者ではBSL2、3病原体を用いた感染症研究が、後者では遺伝子治療、移植、脳神経、循環器等の先端研究が進められています。基盤研では、その設立趣旨に則り同施設の利用を基盤研職員に限定せず、広く優れた研究者に対し門戸を開放しています。毎年初旬に研究課題の公募を行なっていますので、我こそはという方は積極的に活用していただければと思います（詳細は基盤研HPをご覧ください：<http://www.nibio.go.jp>）。

私は鹿児島大学農学部獣医学科を卒業後、山口大学大学院連合獣医学研究科（宮崎大学・新城敏晴教授）に所属しました。その間、所外研修として京都大学ウイルス研究所（速水正憲教授）および熊本大学医学部（原田信志教授）の下でレトロウイルス学の基礎を学びました。学位取得後は、当センター（当時：国立予防衛生研究所）にポスドクとしてレトロウイルスを始めとする様々な霊長類モデルに関する研究テーマに携ったのち、徳島大学医学部（足立昭夫教授）および米国NIH/国立アレルギー感染症研究所（Klaus Strebel博士）の下でHIVアクセサリ-遺伝子の機能解析に従事しました。その後縁あって当センターに再び赴任させて頂くことになりました。思い返してみれば本当に様々な研究室にお世話になりましたが、それぞれの研究室で培った技術や研究哲学が血肉となって現在の自身があるわけで感慨深いものです。これまでご指導頂いた各先生にはこの場を借りて深く感謝する次第です。

#### 疾患制御研究室

現在疾患制御研究室には常勤研究職員3名（室長及び研究員2名）が所属しています。当研究室は大学でいうところの中講座制を採用し、各研究職員はPIとしてそれぞれ循環器系、脳神経系、そして私の感染症系に関する霊長類疾患モデルの開発およびそれに関連する基礎研究を精力的に進めています。またこれと平行し、3名で協力しながら霊長類共同利用施設の管理を担当しています。本施設において実験用霊長類を用いた動物実験を実施するに当たっては、その特殊性から様々なコンプライアンスが求められます。その中でも研究者および技術者の安全に関わるバイオセーフティ面では、特に慎重かつ厳密な対応が必要となります（詳細はJVM（獣医畜産新報）60, 641-645, 2007をご参照下さい）。そのため日頃より我々施設管理者と、飼育管理技

術者・獣医師など施設運営実務者，そして施設利用研究者間における情報交換を密にして意思疎通を図ることにより安全かつ効率的な施設管理を目指しています。

## 研究テーマ

私以外の研究職員に関する研究内容は本誌の趣旨から離れますのでここでは割愛し，私の感染症研究チームに関する研究紹介をさせていただきます。当チームには現在ポストドク2名，大学院生2名および技術・事務補助員2名が所属しています。当チームの目標は，分子レベル（遺伝子，タンパク質）の情報を個体（霊長類）にフィードバックさせ，また個体から得られた情報を分子レベルで解析することです。これは実際にはなかなか難しく，通常はどちらか側の専門家でもう一方のことはよくわかりませんのでどなたかをお願いすることになるかと思えます。しかし両方のことを自ら把握しつつ研究を進めることにより，サル類という特殊な実験動物および当センターの独自性を生かした研究を効率的に実施し，ヒトやマウスでは得難い貴重な知見を得ることが出来るものと考えています。以下，現在進行中の研究概要をご紹介します。

**C型肝炎**：本邦におけるC型肝炎ウイルス（HCV）キャリアは約200万人とされています。慢性C型肝炎患者の多くが肝硬変・肝細胞癌へと移行し，年死亡者は3万人を数えることから，保健医療上その克服は急務です。これに対して，PEGインターフェロン・リバビリンを基軸とした現行治療法ではそのウイルス排除率は50%程度であり，半数の患者は肝癌発症のリスクから逃れることはできないことから，新規のコンセプトに基づく画期的な治療法の開発が不可欠な状況となっています。一方WHOの調査では，世界におけるHCV感染者は1億7千万人とされ，HIVと同様にアジア・アフリカ諸国を中心として今も感染拡大が進んでいる状況です。こうした国々のC型肝炎患者は，その大多数が経済的な背景から上記のような多額の費用が必要な医療を受けることが困難であることから，有効な予防ワクチンの開発が求められています。

ところでこうした新規治療法や予防ワクチンの開発に当たり，実験室レベルの基礎的研究結果を臨床医学の現場に反映させる（いわゆるトランスレーショナルリサーチ）ためには，その有効性や安全性を評価するためのモデル動物が不可欠となります。しかしHCVに感染しC型肝炎を発症する唯一の動物であるとされるチンパンジーは，絶滅が危惧されている類人猿であることなどから実験動物としての使用が困難な状況にあります。このことはC型肝炎のトランスレーショナルリサーチを行なう上での大きな障害となっています。

GB virus-B（GBV-B）は新世界サル的一种であるタマリンから分離されたウイルスです。GBV-BはHCVに最も近縁なウイルスであり，GBV-B，HCV共にフラビウイルス科



疾患制御研究室メンバー

のヘパチウイルス属に分類されています。我々は，本邦で初めてタマリン/GBV-B感染による急性C型肝炎様症状の発症モデルを確立しました。すなわち，GBV-Bをタマリンに接種2週後から顕著なウイルス血症が認められるとほぼ平行して，肝炎マーカーであるALT値の上昇が見られました。このような急性肝炎時における肝組織について検討したところ，HCVによる急性肝炎に酷似した病理組織像が観察されます。さらに最新のデータでは，これまでごく僅かの例外を除いて困難とされてきたGBV-B長期（2年以上）慢性化例が複数の個体において確認されています。こうしたことから，GBV-B/タマリン感染・発症モデルはC型肝炎のサロゲートモデルとして創薬やワクチン開発のみならず，ヒトでは困難なウイルス感染初期における病態や慢性化に至る免疫回避機序の解明にも大いに有用であるものと期待されています。現在すでに複数の研究所や大学の研究グループと共同で本モデルを評価システムとしてワクチンや新規治療法の開発に取り組んでいるところであり，今後の進展が期待されるところです。

**エイズ**：ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）は後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因ウイルスです。1980年代にAIDS発症例が報告されて以来，アフリカ，欧米諸国を中心に急激に感染が広がり，現在もアフリカ・東南アジア圏を中心として感染者数が増加しています。しかしながら，これまでの幾多の研究にも関わらず有効な予防ワクチンはまだ開発されていません。一方これまでウイルスの持つ逆転写酵素やプロテアーゼを標的とする治療薬開発が進み，抗ウイルス戦略はある程度成功しつつあります。しかしながらこれらの治療薬は強い副作用を示す場合が多いことや，抵抗性を持つ変異体が出現するなどの問題が残されています。このような状況を鑑み，保健医療上これまでとは異なるアプローチによる新規抗HIV-1戦略が必要です。

昨年，徳島大の足立昭夫教授らのグループは，カニクイ

サル細胞で増殖可能な HIV-1 DT (dual-tropic) を開発されました (PNAS 103, 16959-64, 2006). HIV-1 DT は, HIV-1 ゲノムをベースにサルエイズウイルスである SIVmac 由来 vif 遺伝子および gag 遺伝子の一部を組み込んだもので, 遺伝子レベルで 93 % が HIV-1 由来です. この結果からこれまで不可能とされてきた, HIV-1 を用いた実験用サル類への感染モデル系の確立に新たな道が開かれました. 我々は足立教授および俣野哲朗教授 (東京大学医科学研究所) の研究グループと共同で, サル馴化型 HIV-1 DT の開発研究に着手したところです. この霊長類モデルはサル AIDS モデルの最終進化型とも言えるものであり, 抗 HIV ワクチンや新規治療法の有効性評価に関する前臨床試験において非常に有用であると期待されます.

HIV-1 には他のレトロウイルスには見られない「アクセサリ-遺伝子」と呼ばれる調節遺伝子群が存在し, ウイルスの感染・増殖のみならず免疫機能の抑制などに影響を及ぼすことが徐々に解明されてきました. 特に Nef 蛋白は MHC-I 発現を, Vif 蛋白は Apobec3G/F 発現を制御することで自然・獲得免疫を制御することにより生体内での長期持続感染に寄与しています. 我々はこれらの作用に関わる分子機構の解明を進めており, こうした未知の部分明らかにしていくことでウイルス学の発展のみならず新たな治療法の開発や前述の動物モデル確立にも繋がるものと期待しています.

以上の他に, マラリアやデング熱といった世界的規模で蔓延している感染症の霊長類モデル開発, およびそれを利用した病態解析, ワクチン開発評価研究等も鋭意進行中です.

## 終わりに

新興再興感染症の拡大は人類にとって大いなる脅威ですが, 原因病原体がマウスやラットなどの小動物に感染・発症しない場合が多く見られます. 他方, ヒトにもっとも近縁な動物であるサル類をモデル動物として用いることにより, 原因病原体に感染しヒトで生じるような病態を再現出来ることが期待されます. 従って, 当センターにおける霊長類感染症モデル研究は重要な役割を担っています. しかし残念ながら欧米諸国と比較して日本における霊長類医学・感染症研究への評価や施設への投資レベルは十分なものとは言えず, いや今や, 中国, 台湾や韓国の後塵を拝するところまで来つつあるようです. 発言力のある著名ウイルス学の先生方や政府関係者におかれましては, こうした状況をご理解頂き改善して頂けることを切に希望します.

最後になりますが, こうした研究を進めていく上で最も大切なのは若く有能な研究者の協力です. 私のチームでは感染症研究に熱意のある大学院生, ポスドクを募集しています (三重大学医学部の連携大学院もしくは共同研究先の大学院に所属が可能です). 当方の研究テーマに興味があ

る, ちょっと話しを聞いてみたいという方はお気軽にご連絡下さい.