

名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座
ウイルス学分野

名古屋市立大学病院 肝疾患センター，中央臨床検査部

村上 周子，尾曲 克己，田中 靖人

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地

TEL: 052-853-8191

FAX: 052-842-0021

E-mail: ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp

はじめに

名古屋市立大学は、1950年に名古屋女子医科大学および名古屋薬科大学を母体として設立されました。現在では市内に4キャンパス、7研究科6学部1センターを有する総合大学として発展し、本年2010年10月には開学60周年を迎えました。医学部は、名古屋市中東部の川澄キャンパスに大学本部、看護学部、附属病院とともに位置しています。周辺には名古屋市博物館、瑞穂公園、名古屋市瑞穂運動場があり、市街地でありながら文化と緑にも恵まれた環境にあります。

当教室は肝炎ウイルスとインフルエンザウイルス、2つの研究グループで構成されています。2009年10月に田中教授の着任に伴い、前所属教室であった臨床分子情報医学分野のメンバーが肝炎グループとして移籍することとなり、かねてからのインフルエンザ研究と併せて新生ウイルス学分野がスタートしました。また、田中教授は名古屋市立大学病院の肝疾患センター副センター長及び中央臨床検査部部长も兼任し、診療業務にも引き続き、携わることになりました。折しも9月に「C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果を規定する遺伝要因(SNPs)」を同定したことを発表し、加えて「新型インフルエンザ」の流行もあり、結果として相次ぐ多方面からの問い合わせに応えることが新教室としての初仕事でした。今振り返ってみても、荒波の中での船出となりました。

肝炎グループ(田中)

肝炎ウイルスには主に経口感染するA型肝炎ウイルス(HAV)、E型肝炎ウイルス(HEV)と、主に血液を介して感染するB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、D型肝炎ウイルス(HDV)があります。

A型肝炎は経口水系感染であることから感染率は衛生状態と密接なつながりがあり、衛生環境の指標とされています。E型肝炎は人畜共通感染症であり、糞や水系が感染に関わることからHAV同様に衛生環境が整備されていない地域での感染が多く見られます。これらはともに劇症化する稀なケースを除き、多くは一過性の感染で慢性化することはありません。一方、主に血液を介して感染するHBV、



HCV、HDVは慢性化し、慢性肝炎、肝硬変を経て肝細胞癌へと進展するため、世界的な健康問題となっています。

当教室ではこれらの肝炎ウイルス全般を研究対象としていますが、現在はわが国での患者数が多く、肝癌の要因ともなるHBVとHCVにフォーカスした研究を展開しています。

B型肝炎

HBVは1964年Blumberg博士により、オーストラリア抗原として発見されました。その発見から40年以上経った今でも感染者数は全世界で4億2千万人、わが国での感染率は約1%強と考えられることから、約150万人の感染者がいると推定されています。その多くは無症候性のキャリアですが、慢性肝疾患患者は約10万人、うち3万人は肝硬変、肝細胞癌への進展が推定されます。HBVはそのゲノムを用いた分子系統解析により10種の遺伝子型(genotype AからJ)に分類され、さらにサブタイプも特定されています。興味深いことに、これらの遺伝子型には地域特異性が認められます。わが国ではgenotype B(約12%)とgenotype C(約85%)が主に分布しています。また、それぞれの遺伝子型には特徴的な臨床病態があることが明らかにされています。HBVの治療には、インターフェロンや核酸アナログ製剤の投与が一般的ですが、遺伝子型による反応性の差が認められていること、核酸アナログに対する耐性ウイルスの出現率にも関与していること、が明らかにされ、遺伝子型の研究に対する有用性が評価されています。さらに今後は培養系やヒト肝細胞置換キメラマウスを用い、遺伝子型によるウイルス学的特徴や感染および肝発癌メカニズムを解き明かし、新規治療法の開発につながる研究への発展を目指しています。

C型肝炎

HCVは1989年に米国のChooらによって発見されました。それまでは非A非B型肝炎と診断されていた患者の多くがHCVによる肝障害であることが明らかとなり、現在、

全世界で1億7000万人、わが国では約200万人のキャリアがいると推定され、肝細胞癌の約8割をC型慢性肝炎が占めています。HCVの根治治療で、現時点で最強治療であるペグインターフェロン+リバビリン併用療法により根治させることが可能となりましたが、日本人に最も多いgenotype 1型高ウイルス量の症例では50%程度の根治しか得られず、約20%は全く効かないのが現状です。そこで我々は、日本人を対象にペグインターフェロン+リバビリン併用療法が有効な患者と無効な患者314人に関して、ヒト遺伝子の中で個人差があるとされる約90万箇所を分析したところ、インターフェロンの一種であるIL28B遺伝子及びその遺伝子周辺に存在する複数の遺伝子多型(SNPs)が治療無効に関連していることを突き止めました。このマイナーアレル(リスクアレル)を持つHCV患者群は、通常のメジャーアレルを持つHCV患者群に比較して危険率約30倍の確率でペグインターフェロン+リバビリン併用療法が効かないこと、さらに効かなかった人たちはIL28B遺伝子発現レベルが有意に低いことを明らかにしました。実際の臨床においては、治療の前にこの遺伝子多型(SNPs)を測定することで、根治治療を行うか、発癌を抑える治療を優先するか、など個々に適した治療を選択することが可能になります。

キメラマウスを用いた感染実験

肝炎ウイルスは遺伝子型や変異により、臨床病態や抗ウイルス剤の治療効果が異なります。これら臨床での結果を分子レベルで証明するためにはin vitroやin vivoの実験モデルが求められますが、特にin vivoに関してHBVやHCVは高い臓器特異性と種特異性があることから、動物実験には霊長類を使うしかなく、多くのデータを集めるのはとても難しい状況です。しかし近年開発された重度免疫不全マウスから作出されたヒト肝臓を持つヒューマノイドマウス(ヒト肝細胞置換キメラマウス)を使用することで、これまで困難であった小型哺乳動物での感染実験を比較的簡便に行うことが可能となりました。我々は、臨床材料からは入手困難なモノクローナルな感染性ウイルス粒子の分離に成功し、これをヒト肝細胞を持つキメラマウスに接種することでin vivoでの感染モデルを確立しました。このモデルを用いて、感染実験下でのHBVあるいはHCVの病原性について、感染初期のウイルス動態及び短期・長期持続感染後の肝細胞の傷害性の程度について研究を行いました。このヒト肝細胞置換キメラマウスを用いることにより、多くの新しい知見を得ることができ、現在も研究を継続中です。

インフルエンザグループ(尾曲)

2009年のインフルエンザパンデミックの騒動で、インフルエンザウイルスはまだまだ、我々の脅威であることを知

られました。その脅威は、生命だけでなく、経済活動にも及び、インフルエンザの研究がウイルス学のみ研究に止まるものではないと感じさせられました。過去にインフルエンザ研究は、蛋白質構造に基づいた新規阻害剤の設計、進化の研究など、ウイルス学以外の分野でも基盤研究となっています。そのインフルエンザウイルスの特徴の一つは、変異速度の速さです。この変異によって、インフルエンザウイルスはワクチンや抗ウイルス薬による防御から逃れる事ができます。我々の研究室では、このインフルエンザウイルスの制御を考える基礎の一つとしてウイルスの持つ変異性の可能性の限界を結合実験と分子動力学手法(計算機実験)との両方の観点から解析しています。

現在までに、血球凝集(HA)-抗体との抗原抗体反応実験から、変異が許容される部位(許容部位)と変異が許容されない部位(非許容部位)があることを示し、それらの部位はウイルスの進化とともに不可逆的に変化していることを示してきました。これらの結果を更に拡張するために、HA-受容体との結合実験を行い、受容体認識に関して変異の可能性の限界を検討しています。また、変異の許容と非許容を決めるメカニズムを分子論的に明らかにするために、どのようなアミノ酸変異が許容部位として選択されるか、蛋白質の立体構造を利用した分子動力学解析を行っています。分子動力学は、対象蛋白質を構成する原子の数(HA単量体の原子数は、8000個程度)の3倍以上の数の連立微分方程式を解くため、大規模な計算機を必要とし、計算機科学が専門でないウイルス学研究室で高精度の結果を出すのは困難でしたが、世界一の電子立国を目指す日本では、その恩恵を受け、計算機科学を専門としない研究室でも高精度の計算を行うことができました。この大規模計算から、香港風邪で代表されるH3HAについて、抗原変異が起こるアミノ酸の性質を明らかにし、抗原変異予測の可能性を示唆しました。現在、2009年の新型インフルエンザウイルスに代表されるH1HAの抗原変異を可能とするアミノ酸残基の特徴の解析と、受容体認識能の解析を行っています。

ウイルス蛋白質の変異の可能性と限界を探ることは、ウイルス制御の重要な知見を与えると考えています。また、変異は生物進化の基盤であることから、この変異をウイルス変異(生存)のパターンと考え合わせることにより、生物進化についての理解も深まるかもしれません。今後、インフルエンザウイルスを利用して、ウイルス学から生命の根源となるような原理を提唱できればと思っています。

田中教授からのメッセージ

私は、名古屋市立大学医学部を卒業後、内科医師としてスタートしました。その当時はC型肝炎ウイルス(HCV)の発見がまだ新しく、診断・治療も発展途上の段階でしたが、肝炎を中心とした臨床に携わる中で、私が最も興味を

持ったのは、“肝炎ウイルスに感染している患者さんは、なぜ肝臓になりやすいのか？”という点でした。この疑問を解決するために大学院に進み、上田龍三教授の御指導のもと本格的な研究を開始しました。直接の御指導は溝上雅史先生（現、独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長）から仰ぎながら、肝炎ウイルスの基礎研究に取り組みました。その後、HBV や HCV の発見に貢献した一人である米国立保健研究所（NIH）の Alter 博士のもとに留学する機会を得て、日本人は米国人に比べて30年以上も早く HCV に感染していることを証明し、この感染期間の違いが日本に肝臓が多い理由であることを見いだしました。帰国後は、再び溝上先生のもとで仕事をすることになり、HCV に加えて、世界的には最も重要な感染症の一つである HBV 研究にも取り組み、今日に至ります。研究には、溝上先生の教えである‘人とは違う研究’の姿勢で臨みましたが、10年以上に渡る研究生活の中で今でもその教えは頭から一時も離れることはありません。

臨床から基礎、そして基礎研究からトランスレーショナルリサーチを目指して、私たちの研究はますます重要になっています。私自身、現在も沢山の肝炎患者さんを診療する中で、少しでも基礎研究が実際の臨床に応用されることを願っております。大学院での研究や共同研究など、興味のある方は田中まで (ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp) 是非ご連絡ください。大学院生（修士・博士）も歓迎します。