

動物に学ぶウイルス感染症

三浦 智行 | Tomoyuki MIURA

三浦 智行 (みうら ともゆき)

京都大学ウイルス・再生医科学研究所、霊長類モデル分野

人間・環境学研究所相関環境学専攻、准教授

東京大学大学院農学系研究科博士後期課程修了。専門は感染症の病原性解明と予防・治療法の開発。

最初はネコに学んだ

「私の研究の原点と現在」ということで執筆を依頼されたので、まずは私の研究生生活の原点を振り返ってみる。私は獣医学科出身で、動物から病気を学ぶというところに研究の原点があるように思う。私が本格的に研究と呼べるものをスタートしたのは東京大学の大学院農学系研究科畜産獣医学専攻の修士課程で家畜病院の内科学教室に所属し、ネコのリンパ球の研究をした時からである。当時、発見されて間もないT細胞増殖因子（TCGF：現在はインターロイキン2と呼ばれている）によってネコのTリンパ球を増殖・活性化させ腫瘍細胞に対するキラー活性を調べた。現在の免疫学から考えるとかなり大雑把な実験であり、ヒトでわかったことをネコで試してみたというだけのことなのだが、当時の自分としては最先端の情報を取り入れた画期的な研究をしているつもりになっていたことを思い出すと、その可愛らしさについニヤニヤしてしまう。

この時の指導教員の先生は真菌学が専門で、特に免疫学に詳しいという訳では無かったので、自分でいろいろ文献を調べてあーでもないこーでもないという試行錯誤しながら、なかなか実験は文献通りにいかないものだという事をいやというほど学んだ。また、折角獣医師の資格を得るのだから診療経験を積んでおいた方が良くだろうと臨床の研究室に所属したのだが、研究の面白さに目覚めてしまい、自分が満足できる研究をするにはもっと専門性の高い基礎研究を行っている研究室じゃないとダメだと思うようになった。

そこで、内科学教室の出身で、当時東大医科学研究所の助手をしていた先輩に相談したところ、制度的には博士課程から受け入れることは可能だと言うことであった。しかし、学生が勝手に研究室を移ることは教員同士のメンツの問題も絡んでなかなか難しい雰囲気だったのだが、自分の心の奥底から湧き出る声に従い勇気を振り絞って内科学教室の教授にお願いしてみたところ、多少のすったもんだはありながらもなんとか博士課程で医科研に移籍することができた。ちなみに私は修士1年の冬に結婚（いわゆるデキ婚）し、修士2年の春に長女が生まれている。

博士課程では、ネコ白血病ウイルスに感染したことによ

り白血病を発症したネコから樹立した白血病細胞について分子遺伝学的解析を行い、がん遺伝子とネコ白血病ウイルスとの関係性について明らかにし、学位を得た。学位取得後は研究室のメインテーマであるヒトの病原性レトロウイルス（白血病ウイルスとエイズウイルス）の研究にシフトした。以下の各テーマは同時進行で行ってきたので時系列的には多少前後するが、わかりやすさを優先してテーマ毎に記述する。

サルに学ぶ白血病ウイルスの由来と伝播

ヒトの成人T細胞白血病の病原体としてヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV）が知られているが、その近縁ウイルス（STLV）が旧世界サルに感染していることがわかったことから、我々はウイルス分離と遺伝子の塩基配列を調べることにより分子系統学的な解析を行った。アフリカやアジアのヒトや種々のサルから分離した多数のHTLV/STLVの遺伝子解析により、HTLV/STLV関連ウイルスの系統関係の全体像を明らかにした。その結果、低頻度ながらも複数回にわたってサルからヒトへの種間感染が起きていることが明らかとなった。現在も、アフリカの狩人が野生のサルが保有する近縁ウイルスに感染しているという

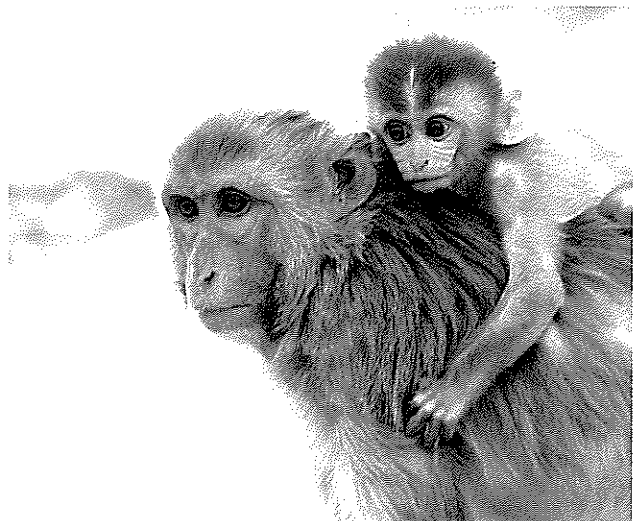


図1 エイズの病原性解明やワクチン・治療法開発研究に貢献するアカゲザル。

報告があるので、数千年～数万年に一度の頻度ではあるが、ヒトからヒトへのアウトブレイクがいつ起こるかかわらないというのが現状である。

また、さらに詳細な分子系統解析により、従来遺伝的に区別できなかった HTLV を3つの亜型に分類し、その地域性と人類学的知見とを併せて解析を進めたところ、従来の欧米の研究者らが主張する「南米の HTLV は16世紀の奴隷貿易によりアフリカから持ち込まれたもの」とする考え方には否定的で、メインには古代のモンゴロイドの移動に伴って拡散した可能性が高いことを主張した (PNAS, 1994)。このようにウイルスの系統関係に基づいて人類学的な考察を行うことについて、HTLV の発見者の一人である日沼頼夫先生は、「ウイルス人類学」と呼んで大いに楽しんでおられたように思う。

サルに学ぶエイズウイルスの由来と伝播

1980年以前には認識されていなかったエイズウイルスがなぜ急速に広がったのか？エイズウイルスはいったどこからやってきたのであろうか？エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV) の発見後、間もなく米国の霊長類センターにおいて、エイズ様症状を呈して死亡したアカゲザルから HIV に類似したサル免疫不全ウイルス (SIV) が分離された。自然界においてアカゲザルを含むアジア産マカク属のサルにおける SIV 感染は全く検出されなかったが、アフリカミドリザルをはじめとする種々のアフリカ産のサルが SIV に反応する抗体を保有していることが明らかとなり、エイズウイルスのアフリカ産サル由来説が唱えられるようになった。しかし、その後アフリカミドリザルなどのアフリカ産のサルが保有している SIV の遺伝子解析が進むにつれて、アフリカミドリザルからヒトへの感染といった単純なシナリオは否定された。サル由来のウイルスは SIV とひとまとめにされる傾向があるが、実際には多くの種類があり、その系統関係は複雑である。我々は、アフリカミドリザルのウイルスの全塩基配列を明らかにし、HIV は、アフリカミドリザルから直接ヒト

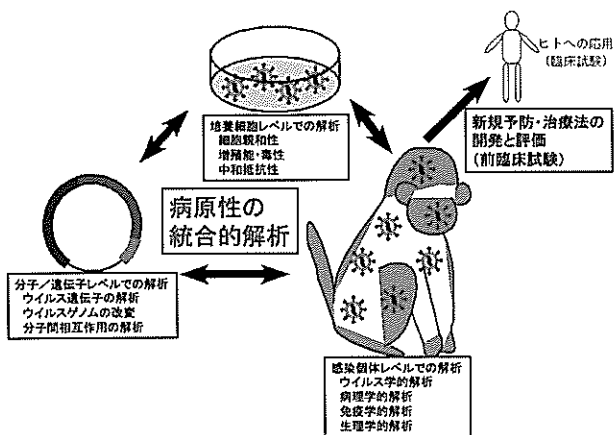


図2 霊長類モデルによる感染症研究のアウトライン。

へきたものではないことを示した (Nature, 1988)。また、さらにマンドリルのウイルスの全塩基配列を報告し、多様な霊長類エイズ関連ウイルスの全体像を示すことに貢献した (Nature, 1989)。

当時医科研での指導教員だった速水正憲助教授は、この業績が評価され、京大ウイルス研 (当時) の教授に採用された。私は丁度博士課程を修了するタイミングで日本学術振興会の特別研究員に採用されることになったので、そのまま速水教授のラボの立ち上げに協力することにした。東京から京都への研究室の引越と立ち上げは大変だったが、その時の頑張りが速水教授の胸に響いたようで、ほどなく助手に採用していただいた。

サルに学ぶエイズの病原性～SIVモデル

SIV はマカク属サルに接種すると、1～2年でエイズを発症するのだが、その病態は HIV 感染者で見られるものとはほぼ同一であり、HIV 感染の病態・病原性を研究するために大変優れたモデルである。SIV のサル感染実験により、エイズの感染病態研究において極めて重要な知見が明らかにされたが、これらの研究では、ヒトでは難しい経時的生検やヒトでは不可能な適時的剖検による深部組織の詳細な解析が威力を発揮した。

- エイズ研究における SIV 研究の主要な貢献を以下に挙げる。1) SIV がサルエイズの病原因子であることを明らかにし、SIV 感染病態がヒト HIV 感染病態と酷似することを証明した。2) HIV 感染症が人獣共通感染症であることを示した。3) 感染制御における細胞性免疫の重要性を示した。4) 弱毒 SIV による感染防御が可能であることを示した。5) 主要な標的臓器が腸管である事を示した。

我々の研究室では、複数の抗 HIV 薬を混ぜ込んだ餌をアカゲザルに給餌することでヒトの多剤併用療法を SIV モデルに適用する実験系を確立した。1年以上にわたる治療期間中のウイルス遺伝子解析により、感染している SIV に新たな変異の蓄積はおこらないこと、すなわち、多剤併用療法の期間中に感染ザルで新規感染はほとんど起きていない事を示した。このように新規感染をほぼ完璧に防いでいるにもかかわらず、体内からウイルスを排除することができないということがエイズ治療の根本的課題である。多剤併用療法と組み合わせたエイズ根治療法の開発が望まれており、我々のモデルも貢献できるものと期待される。

サルに学ぶエイズの病原性～SHIVモデル

SIV モデルは、HIV 感染の病態・病原性の研究には大変優れたモデルであるが、ウイルスの外皮タンパク (Env) の構造や抗原性が SIV と HIV では異なっており、感染防御における中和抗体の役割の研究等には不向きである。そこで我々は、遺伝子工学的手法により SIV のゲノムをベースにして HIV-1 の Env をコードする env 遺伝子を中心としたゲノム領域を組み換えたサル/ヒト免疫不全ウイルス (SHIV) を作製することに世界に先駆けて成功した

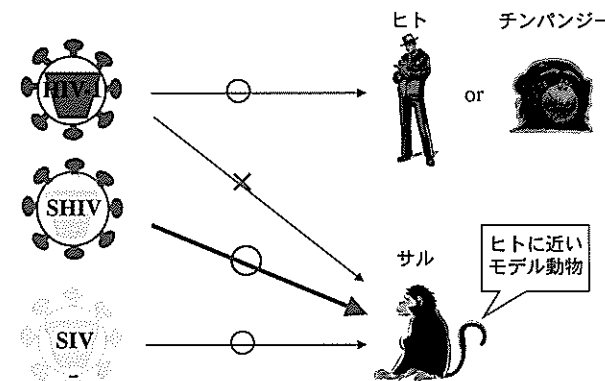


図3 ヒトとチンパンジーにしか感染しない HIV-1 の外皮タンパク (中和抗体の標的となる) 遺伝子をアカゲザルに感染する SIV に組み込んだ組換えウイルス SHIV を作製したことで、HIV-1 の中和抗体の研究をアカゲザルで行うことができるようになった。

(Science, 1992 の News に紹介された)。その後、この SHIV において種々の病原性・非病原性株が得られ、霊長類モデルで HIV の Env に関して感染病態における機能的意義や感染防御における中和抗体の意義等を研究する事が出来るようになった。

我々は、高病原性 SHIV と、これと同じ由来であるが慢性経過を辿る SHIV との比較解析により、感染・増殖力が弱く宿主免疫系によって容易に制御される SHIV 感染でも感染初期に小腸の CD4 が減少することを明らかにし、また、末梢血レベルで感染制御された宿主でも小腸の病態は進行しうることを示した。従来、血中ウイルス量の減少と末梢血 CD4 の回復がエイズ予防・治療目標とされてきたが、近年、腸管 CD4 の減少がエイズの主要な病態として注目されている。SHIV 霊長類モデル研究においても、小腸が SHIV 感染に対して非常に脆弱であることが浮き彫りにされたことから、今後、感染サルにおける小腸病態の解析が、エイズの病原性解明と予防・治療法開発に重要と考えられる。

我々は、よりヒトのエイズに近い SHIV モデルを構築する目的で、高病原性ではあるが中和感受性で受容体指向性

が SIV や HIV の一般的な臨床分離株とは少し異なる SHIV の env 遺伝子のある特定の領域の5アミノ酸を置換することにより、本来の受容体指向性に変化させ、動物継代によってアカゲザルに順化させることに成功した。このアカゲザルに順化した SHIV は、感染サルの血液中の中和抗体に対して元の SHIV に比べて抵抗性になっていた。env 遺伝子の詳細な変異解析により、元の中感受性 SHIV が3～4つのアミノ酸変異によって中和抵抗性を獲得することを明らかにした。特にこの中の1アミノ酸変異は、中和抗体の標的となる領域との相互作用によって“閉じた形”の立体構造をとることに関与する可能性が示された。すなわち、中和抗体が標的部位に到達出来ないような立体構造をとることで、標的部位は変異せずに中和抵抗性を獲得したと考えられた。これは、中和感受性の SHIV が、感染個体内での変異によって中和抵抗性を獲得する分子機構の一端を実証したものであり、今後のエイズワクチン開発にも役立つ知見である。

おわりに

今後も、これまでに蓄積されてきた培養細胞レベルの研究で得られている知見が、サルエイズモデルでどのように病態となって現れるかを調べることによって、SIV/SHIV の病原性の解明につながり、ヒトのエイズの病原性解明と予防・治療法開発に大きく貢献することが期待される。

京都大学ウイルス・再生医科学研究所では、全国共同利用・共同研究拠点 (ウイルス感染症・生命科学先端融合的共同研究拠点) として霊長類感染実験施設を利用した共同研究を受け入れており、エイズワクチン開発や新規治療法開発のための基礎研究を共同研究として行っている (<https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/virus-kyoten/>)。

感染症の病態解明と予防・治療法の開発は、社会的貢献度の高い意義のある研究であり、とてもやりがいを感じている。今後も研究室の学生やスタッフ、共同研究者達と共に毎日ワクワクしながら研究生活を享受したい。