

第64回野口英世記念医学賞を受賞して

川口 寧

この度は、第64回野口英世記念医学賞受賞という栄誉を賜り、心より御礼を申し上げます。伝統と権威のある本賞を受賞しましたことは身に余る光栄であると同時に、これまでに受賞された錚々たる諸先輩方のお名前を拝し、その末席に加えていただいたことに大きな責任を感じるとともに、身の引き締まる思いがいたします。例年は11月に猪苗代湖畔の野口英世至誠館で授賞式が行われるのですが、新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から前年に引き続き本年も授賞式は中止になりました。新型コロナウイルス感染症によつてこれまでに多くの活動が制限され、社会は甚大な影響を受けてきました。一方で、ワクチンが迅速に開発され、日本でも多くの人々に過去に無いスピードで接種されました。さらに、本稿を執筆している令和3年12月時点で、有効と思われる治療薬が近々に使用可能となる見込みになっています。現時点で国内の新型コロナウイルス感染は一時的に収束していますが、全世界的には一進一退を繰り返しているようです。しかし、着実に新型コロナ



研究室での川口寧博士

ウイルス感染はコントロールされつつあり、同時に制限されていた社会活動が再開され始めています。今後、人間の叡智と良識ある行動によつて、新型コロナウイルス感染症が特別な病気で無くなり、コロナと共に生き

る通常の日常が戻り、次回の授賞式が例年通り執り行われることを切に願っております。私は幼少の頃から埼玉県さいたま市（旧大宮市）で育ち、東京大学に進学しました。東京大学では、教養課程（大学1、2年）での成績によつて学部・学科が決定されます。当時の私は軟式野球部に所属し、「教養課程の2年間が人生で最も自由な（遊べる）時期」と勝手に思い込み、野球と社会勉強に没頭していました。「東京6大学リーグ」でほとんど最下位だった弱小チームでしたが、大学2年生の春のリーグ戦で創部初の準優勝を経験し、自身も首位打者とベストナインを獲得することができました。一方で、学業成績はさぞぐんで、基礎医学に興味があった私は、私の成績で進学可能だった数少ない（選択肢は3つくらいでした）学科である獣医学科に進学しました。進学後、動物を扱うのが苦手だった私は、「ウイルス研究だと、動物を扱うことも少ないだろう!？」と、これまた勝手に思い込み、獣医微生物学教室への配属を希望し、私のウイルス研究が始まりました。



東京大学軟式野球部時代の川口寧博士（左：1987年撮影）

獣医微生物学教室に配属後は、見上彪教授に指導教官として研究の魅力と論文を発表する重要性を教えてくださいました。研究の魅力は幾つかあるかと思いますが、私にとっては「自分で実験を行い、結果を世界の誰よりも早く知ることができ、それを論文という形で自身の業績として残せる」という点がとても気に入っており、そのまま博士課程に進学することにしました。学部時代は主にネコ免疫

不全ウイルスの研究を行いました。ちょうどその頃、エイズ発症におけるヒト免疫不全ウイルスとヒトヘルペスウイルスの相互作用が1つのトピックになっていました。ネコ免疫不全ウイルスもネコヘルペスウイルスで活性化されるのではないかと考え、当時同じ研究室でネコヘルペスウイルスの研究を行っていた堀本泰介さん（現、東京大学獣医微生物学教室教授）や前田 健さん（現、国立感染症研究所獣医科学部部長）に相談したのがヘルペスウイルス研究を開始するきっかけになりました。

博士課程修了後は、最先端のウイルス研究を体験したくて留学することにしました。身の程知らずに「せっかく留学するなら世界トップレベルの研究室に留学したい」と考え、図書館のコンピューターで文献を調べたところ（当時はEmailも無く、自分や研究室のコンピューターで文献検索もできませんでした）、ヘルペスウイルスの世界的権威であるシカゴ大学の Bernard Roizman 教授の研究室に強く惹かれました。そこで、Roizman 教授に私から直接手紙を書いたところ、幸運にも受け入れていただけることになりました。なお、学生の時から今日までお世話になり、同じ頃に留学した研究室の先輩には、第60回

本賞受賞者の朝長啓造さん（現、京都大学ウイルス・再生医科学研究所教授）がいらっやいます。

ヘルペスウイルスは、DNAのゲノムをもつDNAウイルスで、牡蠣といった無脊椎動物から高等哺乳動物に至るまで様々な宿主から約130種類が分離されており、それぞれの宿主に固有の病態を引き起こします。潜伏感染と復帰発症を引き起こすことが最大の特徴で、医学領域だけでなく、獣医、畜産、水産といった多領域において重要なウイルス群です。単純ヘルペスウイルス (HSV: herpes simplex virus) は、古く（1920年頃）から精力的に研究が推進されており、ヒトに脳炎、口唇ヘルペス、生殖器ヘルペス、皮膚疾患、眼疾患、全身性の新生児ヘルペスといった多様な疾患を引き起こします。HSV感染症に対しては、ノーベル賞の受賞対象となった抗ウイルス剤アシクロビルが開発されていますが、脳炎や生殖器ヘルペスに対してはその効果は限定的であり、ワクチンも未だ開発されていません。ワクチン開発に関しては、ざっと調べただけでもメガファーマを含む15社16パイプラインが臨床試験に進んでいます。開発が困難なように脱落が多いのが現状です。さらに、生殖器ヘルペスはヒト免疫不全ウイルスや

ヒト白血病ウイルスの感染危険度を2〜4倍程度増加させ、HSV感染は認知症の増悪に関与するという報告もあります。このようにHSV感染症は他の様々な疾患に影響を及ぼし、また、長年精力的に研究が推進されてきたにもかかわらず現在でもアンメット・メデイカルニーズの高いことから、医学上重要な感染症です。

ウイルスはゲノムを宿主細胞に放り込むだけで、増殖の殆どを宿主細胞機構に依存します。よって、ウイルスの増殖機構を明らかにするためには、「ウイルスが如何に宿主細胞機構を利用するか？」つまり、ウイルスと宿主細胞との相互作用の解析がキーとなります。当時、特定の蛋白質と相互作用する蛋白質を網羅的にスクリーニングする画期的な酵母two-hybrid systemが開発され、留学する際には、何とかこの系を修得してウイルス因子とは、何とかこの系を修得してウイルス因子と相互作用する宿主細胞因子同定に基づく「ウイルスと宿主細胞の相互作用の研究」を推進したいと思っていました。偶然にも、Roizman 研究室に留学してみると、多くの研究員が酵母 two-hybrid systemを用いて特定のHSV因子と相互作用する宿主細胞因子の同定を試みていました。私の希望をRoizman 教授に伝えると、HSVの増殖と潜

伏の双方に重要な役割を担うウイルス因子ICPOを対象とすることを勧められ、相互作用する宿主因子のスクリーニングを行いました。そして、ICPOが様々な宿主因子と相互作用する驚くべき多機能因子であることを明らかにし、「限られたゲノム情報しかもちえないウイルスが、各ウイルス因子を多機能化することにより様々な宿主細胞機構を制御する」といったウイルスの巧みな生存戦略を垣間見ることができました。ウイルスと宿主細胞との相互作用の研究は、ウイルス学の根幹を成す研究の1つであり、留学から現在に至るまで、私の研究の柱の1つとなっています。

1997年に帰国後は、東京医科歯科大学・難治疾患研究所の平井莞二教授および山梨裕司教授（現、東京大学医科学研究所）の研究室、また、2002年からは名古屋大学医学部の西山幸廣教授の研究室に所属し、HSVおよび癌を引き起こすヘルペスウイルスであるEpstein-Barrウイルスの研究に従事しました。この間、完全長の感染性HSVゲノムクローンを保持した大腸菌を利用した新しいHSV改変系を確立しました。ウイルス研究において改変系は極めて重要な技術基盤ですが、従来のHSV改変系は煩雑であり、熟練と時間を要しました。確立したHSV改変系

は簡便であり短時間で目的の組換えHSVを作成することができました。本改変系は世界各国に分与され、現在も多くのHSV研究者に使用されています。本技術基盤を確立できたことで、その後の研究が大いに加速されました。

2005年には第46回の本賞受賞者である河岡義裕教授にお声がけいただき、東京大学医科学研究所（医科研）で研究室を主宰することになりました。医科研赴任後は、HSV研究に集中し、ウイルスと宿主細胞の相互作用の研究に加え、HSV改変系と病態モデル動物を駆使したウイルス病態発現機構の解析に着手しました。そして、当時大学院生だった有井潤さん（現、神戸大学医学部特命准教授／文部科学省卓越研究員）が中心となってHSVの新規受容体を同定しました。また、同定した受容体の制御阻害剤がHSVの感染や病態を抑制することが明らかになり、新規抗ウイルス剤の開発標的になりうることを示すことができました。興味深いことに、我々の報告以降、本受容体は同じヘルペスウイルスであるEpstein-Barrウイルスだけでなく、ブニavirusやアルテリウイルス、ビルナウイルスの細胞侵入にも重要であることが報告されています。

個体レベルの病態解析をしていますと、培養細胞レベルの解析では関与し得ない免疫反応の重要性に次々と直面します。帰帰発症を繰り返すHSVは高度な免疫回避機構を獲得していると考えられますが、生体レベルでのHSV免疫回避機構は長い間未解明でした。

ウイルスの免疫回避機構の解析では、免疫回避を実行するウイルス因子への変更と、回避される免疫応答を実行する宿主因子への変更の影響を共に個体レベルにおいて解析するといったウイルス学と免疫学の融合研究が必要になります。幸運にも、第45、51、63回の本賞受賞者である医科研の三宅健介教授および清野宏教授、大阪大学微生物病研究所・荒瀬尚教授といった日本を代表する免疫研究者の皆様と共同研究をすることができ、研究室の小柳直人助教および丸鶴雄平助教が中心となって、生体レベルで実効性のある獲得免疫および自然免疫からのHSV免疫回避機構を明らかにすることができました。免疫回避機構の研究は、ウイルスが感染すると誘導される多種多様な免疫応答の中で、ウイルスにとって真に都合の悪い免疫応答を同定することもできます。ウイルスにとって都合の悪い免疫を人工的に誘導するのがワクチンです。これらの研究は未だ開発されていないので、HSVワクチンの開発戦略に有益な情報を提

供すると考えられます。

通常、核内の蛋白質は核膜孔依存的に細胞質へ輸送されます。しかし、核内でゲノムをパッケージングしたHSVカプシドは大きくて核膜孔を通過できません。そこで、HSVカプシドは、核膜孔非依存的な小胞媒介性核外輸送という生物学上極めてユニークな機構で核外に輸送されます。HSVカプシドの小胞媒介性核外輸送機構に関して、当時研究室の有井潤助教が中心となり、宿主細胞の膜を切断する機構をHSVがハイジャックし、カプシドの輸送に利用していることを明らかにしました。さらに、非感染細胞における巨大リボ核蛋白質複合体の核外輸送や、核内膜の恒常性維持にも同様のシステムが貢献していることも明らかになりました。核内膜恒常性の破綻は、多くの遺伝性疾患において認められ、その病態発現の原因と考えられています。実際に、本研究で明らかにした仕組みは、早老症という遺伝性疾患の原因である核膜への異常蛋白質の蓄積を制御していることがわかってきました。本研究は、ウイルス研究から細胞に本来備わっているユニークな核外輸送の分子機構とその意義を明らかにしただけでなく、HSV感染症や核内膜の恒常性破綻に起因する遺伝性疾患の新しい治療法の開発

に繋がる可能性を秘めています。

HSVゲノムの全塩基配列は約30年前に決定され、長い間、HSV遺伝子の解読は既に完了したと考えられてきました。しかし、近年の非標準的な翻訳産物をコードする遺伝子群の発見やその重要性を鑑みて、大型のDNAウイルスであるHSVにおいても、塩基配列情報では予測し得ない未同定な非標準的な翻訳産物をコードする遺伝子群があるので、はないかと考えました。そこで、研究室の加藤哲久准教授が中心となり、ウイルスが宿主細胞の蛋白質合成を遮断するという特性に着目し、新規合成プロテオーム解析に基づく新しいウイルス遺伝子解読法を開発しました。そして、非標準的なウイルス翻訳産物をコードする9つの新規HSV遺伝子を発見することができました。また、新規遺伝子がコードするHSV蛋白質の1つが、末梢組織では機能せず中枢神経系でウイルスの病原性発現を制御するユニークな組織特異的病原性因子であること、さらに、その組織特異的病原性発現機構を明らかにしました。

以上、私たちのこれまでの主な研究を紹介させていただきます。今後も、ウイルスの増殖および病原性発現機構を分子から個体レ

ベルで解明し、それを基盤にウイルス感染症の新しい制御法を開発することを目指して戦略的な基礎研究を推進していきたいと思っています。さらに、ウイルスを生体プローブとして活用することで、通常の宿主の研究では解明しえない細胞・生理制御機構を紐解くアプローチに加え、ウイルス自体を生体恒常性因子として捉え直しその意義を解明するなど、様々なウイルス研究を展開していきたいと思っております。

私たちのこれまでの研究は多岐に渡っており、紙面の都合上、私とともに研究をすすめてくれました仲間達との研究全てをご紹介できないのは大変残念に思います。これらの研究業績は、決して私1人では成し得ることができないものであり、これまでに私とともに研究をすすめてくれました研究室の教員、研究員、スタッフ、学生諸君の努力の賜です。今回の受賞は、私たちの研究室の過去、現在のすべてのメンバーを含むチームでの受賞だと思っております。ここに深く感謝いたします。また、共同研究者の皆様、ご指導・ご支援をいただいた先生方、特に、直接ご指導いただいた見上彪先生、Bernard Roizman 先生、平井莞二先生、山梨裕司先生、西山幸廣先生、独立した研究室を主宰した際に多大なメン

ターシップをご供与いただきました河岡義裕先生に心より御礼を申し上げます。新型コロナウイルスによるパンデミックによって感染症研究の重要性が高まっているかと思えます。本賞の受賞を励みにさらに精進し、世界最先端の感染症研究を遂行できるように努力するとともに、将来の日本の感染症研究を担う若手研究者の育成に微力ながら尽力したいと思っております。

最後になりましたが、野口英世記念会理事長の倉根一郎先生をはじめとする記念会の皆様方および関係者の皆様方、本賞選考委員会の先生方、そして、ご推薦くださいました河岡義裕先生に心より御礼を申し上げます。また、私をこれまで温かく支援してくれた両親と姉、そして日々支えてくれた妻と2人の息子に感謝したいと思えます。私たちのこれまでの研究において、本賞受賞の様々な先生方にお世話になり、研究が大きく進展しました。不思議なご縁を感じ、野口英世記念会のご慧眼ならびにこれまでのご活動に敬意を表しますとともに、今後、貴会がますますご発展されることを祈念いたします。この度は誠にありがとうございました。



研究室のみなさんと川口寧博士