

ウイルスの複製、病原性、エンジニアリング—ウイルス感染研究部—

ウイルス感染研究部 教授

永井 美之



私の研究対象は長い間パラミクソウイルスに限られていた。三年前に当研究部にお世話になると同時に、超難題のエイズが加わり、右往左往の毎日である。さらに余郷助教授のJCウイルスを加えこの教室の研究対象は3つにのぼる。多すぎるが歴史の反映でもあり、それぞれの経験や概念をお互いにとりこみ、他とは一味異なる仕事を目指すほかないと考えている。目標はウイルス分子の働きや宿主分子との相互作用を細胞レベルでのウイルス複製はもちろん個体レベルでの病原性という文脈の中でとらえることである。それを基盤とする疾患の制御法の開発、さらに、新規ベクター開発にむけてウイルス工学が視野に入る。目下のトピックスを紹介したい。

センダイウイルスの感染性DNA

1980年代中頃に故渋谷教授と塩田助手を中心にセンダイウイルスゲノム15,384塩基の一次構造を世界に先がけ解明、ヒトや動物の多くの良く知られた病原体を含むパラミクソファミリー分子生物学の幕が開けた。次のブレークスルーはゲノムRNAをDNA化し、そこから感染性粒子を生成回収すること、つまり、遺伝子操作を可能にすることであった。どここの研究室で成功したようだと情報の度に苛立ちながら、ついに成功した。ボトルネックは、DNAから転写された鋳型RNAとトランスに供給したウイルス蛋白群との間での成熟ウイルスにみられるような高度の組織化であった。ジュネーブのライバルの系に比べ、効率は百倍高い。これで、ウイルスの任意の改変を、文字どおり個体レベルの病原性という文脈の中で評価することが可能になった。センダイウイルスを純国産ベクターへと仕立てる道も探りたい。

ウイルス病原性のプロテアーゼ依存性原理

ウイルスの組織特異性と病原性発現がウイルスの活性化に必要な宿主プロテアーゼの組織分布により決定されるという「ウイルス病原性のプロテアーゼ依存性原理」の出発点はこれもパラミクソウイルスに入るニューカッスル病ウイルスを用いた1976年の仕事にある。このコンセプトの形成に必須のプロテアーゼの同定を含むほとんどの作業を自ら行ってきたが、HIVの場合には問題のプロテアーゼが、未同定の、新しいものらしいとの感触を得ている。いかに攻略するかが目下の大きな問題である。

HIVへの挑戦

エイズの制御はあまりに切実な課題である。この十余年の世界をあげての必死のとりくみは、制御にはまだ遠く、むしろ、エイズがこれまでのウイルス病のどのパラダイムにも合致しないことを明らかにした。悪戦苦闘は免れないが、真のパラダイムの形成の為に尽したい。

HIVのゲノムは変異しやすく、感染個体内では多様なゲノム種集団 (quasispecies、準種)、つまり、様々な条件生存変異株の集団として存在する。集団の中味は、個体内の環境の変化に敏感に呼応してダイナミックに変貌する。ひとつの雲の姿が刻々変化するイメージである。変化の基盤は何か、特定の変化とエイズ発症との関係はどうかを感染症研究部との共同で追いか



けてきた。文字通りの「雲をつかむような話」に終らせない為には、何を如何におさえていけば良いか、今本当にひとつの節目に入っている。一方、パラミクソウイルスを研究してきた人間の目から見ると、HIV表面の糖鎖は異様なほどに多い。有効なエピトープを被い宿主の免疫応答を回避するのに役立っている。同時に、HIVは、糖鎖末端のシアル化により、感染能と細胞病原性を負に自己規制していることが判った。表面糖鎖は免疫学的のみならず、ウイルス学的にも、lenti (slow) というHIVの基本的属性を規定する一大要因であるらしい。このように、HIV-細胞相互作用の諸局面を明らかにすることも目標である。

JCウイルス／進行性白質脳症／日本人の起源

JCウイルス (別名ヒト・ポリオーマウイルス) は免疫が低下した患者に致死的な進行性白質脳症を起こすことで知られる。余郷助教授のグループは、大部分の成人が尿中にJCウイルスを排泄していることを初めて見出した。そして、ウイルスDNAのゲノム構造の解析により、「ヒトの腎組織に持続感染しているJCウイルスは通常無害であるが、ウイルスゲノムの発現、複製調節領域に微小変化が起きますと、中枢神経系で増殖可能になり、脳症を発症させる」という仮説を提唱した。現在、この説は、世界中のポリオーマウイルス研究者に受け入れられつつある。また、このウイルスが家族内感染により、子孫代々に伝えられるという特色を利用し、日本及び世界各地からJCウイルスDNAを分離し、分子進化学的に解析するプロジェクトも推進している。最近、東北地方の日本海側の地域で約1割のヒトから白人系JCウイルス亜型が発見されたことは、日本人の起源との関連で興味深い。

ウイルスは病原体であると同時に、生命体としてもユニーク、かつ、生命機構の格好の探索子である。これらの研究を生物学としても意味あるものにしてゆきたい。