

ovarian-tumor in an elderly woman. Int J Clin Oncol 2009; 14(1): 70-3.

4) 中村龍太, 小田原俊一, 内山 幹, 石井宏則, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼俊朗, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 小峯多雅, 藤瀬清隆, 田尻久雄. PPI 抵抗性胃噴門部潰瘍の1例. PPI 抵抗性胃噴門部潰瘍の1例. Prog Dig Endosc 2008; 72(2): 66-7.

5) Mori R, Nakajima M, Sakai H, Fukunaga M, Abe T. Pineal germinoma with a prominent epithelioid cell granuloma component. Neurol Med-Chir 2008; 48(12): 573-5.

## ウイルス学講座

教授: 近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学

助教: 鎌田美乃里 ウイルス学, 血液学

助教: 嶋田 和也 ウイルス学, 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

##### 1. 医学科講義・実習

3年時学生の「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し, ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行なった。実習は, 5コマの実習を行なった。講義・実習ともに, 将来, 医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習するとともに, 医学者として, 原因不明の疾患の研究, 新しい感染症の出現, ウイルスを利用した医療に対応できる基礎力をつけられる様に配慮した。

##### 2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

##### 3. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

#### II. 研究概要

講座の研究テーマは, ヘルペスウイルスが関係すると思われる慢性難治性疾患の研究や, ヘルペスウイルスベクターの開発など, 臨床応用を見据えた基礎研究を中心に行なっている。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

##### 1. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 感染と疲労との関係に関する研究

疲労の蓄積は様々な疾患の引き金になるだけでなく, 過労死を引き起こすこともまれではない。この様な障害を生じないためには, 「疲れたら休む」ことが最も良い解決法であり, 疲労を感じる感覚である「疲労感」は, 痛み, 発熱, 眠気と同様に生体を守る大切なシグナルである。ところが, 「疲労感」は比較的曖昧な感覚で, 報酬や達成感といった要素によって減殺されてしまう他, 人によって疲労を感じる度合いには大きな差がある。この様な問題を解決するためには, 疲労のメカニズムを解明して, 疲労を客観的に定量, 評価することが必要である。しかし, 現在のところ「疲労」が生じる機序や, 人が「疲労」を感じる機序など, 疲労のメカニズムに関しては, ほとんど判っていない。最近, 疲労の原因

物質として有名であった乳酸が、実は疲労を和らげるために増加する物質であることが明らかになり、「疲労」のメカニズムに関する研究は、ますます混沌としてきている。

我々は、このような状況を解決するために、疲労とウイルスとの関係を検討している。「疲れるとカゼを引き易い」、「疲れるとヘルペスが出る」など、疲労とウイルスを結びつける現象は日常良く見られが、このような現象のメカニズムはほとんど解析されないまま、「疲労によって免疫が低下するからだろう」と思われている。「疲れるとヘルペスが出る」は、疲労時に単純ヘルペスウイルス1型 (herpes simplex virus type 1: HSV-1) の再活性化が生じることを示している。この現象は一般に、疲労によって免疫力が低下するために、ヘルペスウイルスが再活性化するために生じると説明されることが多い。ヘルペスウイルスの再活性化に関しては、免疫抑制状態の患者から再活性化ウイルスが高頻度で検出されることから、「免疫抑制が再活性化を誘導する」という誤解がなされてきた。実はこの現象は、再活性化したウイルスが免疫抑制状態では増殖し易いため起こることであり、ヘルペスウイルスの再活性化はむしろサイトカインの過剰産生によって誘導される傾向がある。このため、疲労とヘルペスウイルス再活性化の関係は、決着の着いた問題とは言い難く、その裏側には新しい現象が隠れている可能性がある。

複雑な現象を、ウイルスの動態を探ることによって解析するという手法は、昔から用いられ、遺伝子発現や癌研究など多くの分野で利用されてきた。「疲れるとヘルペスが再活性化する」という現象は、「疲労」そのものを研究するのに重要なヒントを与えてくれると考えられる。HHV-6は、i) すべての人の体内で潜伏感染している、ii) 再活性化し易く、通常の仕事の疲労の刺激で再活性化を生じる、iii) 再活性化が唾液腺で生じるので、再活性化の程度をウイルス量で定量的に測定できる、iv) 唾液腺で再活性化するウイルスには宿主の免疫機構が作用しにくいので宿主の免疫機構に関係なく、再活性化の度合いを測定できる、などの長所を持つ。このため、HHV-6を利用した疲労の測定法は、非常に汎用性と客観性の高い測定法となり得る。

## 2. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 感染と精神疾患との関係に関する研究

慢性疲労症候群 (CFS) は、ウイルス感染症とよく似た症状を呈し、緩解と増悪を繰り返す慢性疾患である。原因ウイルスとしては、このような疾患の経

過がヘルペスウイルスの潜伏感染と再活性化と良く似ているため、ヘルペスウイルスとの関連が強く疑われている。なかでも、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は、歴史的にCFSとの関連が最も疑われるウイルスであり、その潜伏感染そのものがCFSの病態と深く関わっている可能性がある。

HHV-6とCFSとの関係は、通常のウイルス検査では、その証拠を得ることが出来ない。しかし、EBVの様に潜伏感染・再活性化に関する研究が進み、様々なタイプの潜伏感染・持続感染の形式に対応するEBV核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen: EBNA) などの潜伏感染特異的な遺伝子産物が同定されれば、疾患と潜伏感染との関係を明らかにすることも可能となる。

EBVにおいては、4種類の潜伏感染状態が知られ、それぞれの潜伏感染状態に特徴的な疾患が知られている。また、それぞれの状態を特徴づける潜伏感染遺伝子産物も同定されている。我々は、HHV-6においても、EBNAの様な潜伏感染遺伝子産物を同定できれば、CFSなどの慢性疾患とウイルスとの関係を確定できるのではないかと考え、HHV-6の潜伏感染遺伝子を同定した。また、これらの潜伏感染遺伝子を用いて、HHV-6の潜伏感染状態を詳細に検討し、HHV-6がEBVと同様に、複数の潜伏感染状態を持つことを見出した。HHV-6の新たな潜伏感染状態は、潜伏感染状態のHHV-6が再活性化の誘導を受けた時に出現し、数日から2週間程度安定して存在できる。この状態では、ウイルス産生は見られず、増殖感染に関するウイルス遺伝子の発現も見られないが、潜伏感染遺伝子の発現亢進と、潜伏感染遺伝子にコードされる潜伏感染遺伝子蛋白の翻訳の開始が見られる。我々は、この新しい潜伏感染状態を中間状態 (intermediate phase) と名付けた。

中間状態では、HHV-6の潜伏感染蛋白の発現亢進が見られるため、潜伏感染蛋白の発現している細胞を抗原として、血中に潜伏感染蛋白に対する抗体を保有する者がいるかどうかを検討した。その結果、CFSの診断基準を満たす患者の約4割が、HHV-6潜伏感染蛋白に対する抗体を保有し、健康人はこの蛋白に対する抗体を保有しないことが判明した。これに対し、通常のHHV-6の抗体検査で使用されている、HHV-6の増殖感染で発現する構造蛋白に対する抗体価は、健康人では健康人とCFS患者で有意な差が見られなかった。

これらの結果は、HHV-6の潜伏感染状態の一つである中間状態を呈する細胞が、CFS患者におい

て異常に増加し、これに対する免疫反応が抗体として観察されたものであると考えられる。HHV-6は、マクロファージや脳内に潜伏感染を生じるため、活性の高い潜伏感染状態を呈する細胞がサイトカインの異常産生や中枢神経系に対する影響を与えることが示唆される。

### 3. HHV-6とHHV-7の組み換えウイルスを用いた遺伝子機能解析と新規遺伝子治療ベクターの開発

我々は、HHV-6およびHHV-7の組み換えウイルス作成法を世界に先駆けて開発し、この技術を用いて、HHV-6やHHV-7の遺伝子機能解析や新しい遺伝子治療用ベクターへの応用のための研究を行っている。難治性疾患の治療法として、患者の血液細胞を *ex vivo* で操作して再び患者に戻す細胞治療が有力視されている。HHV-6とHHV-7は、元来リンパ向性のウイルスであり、一般的に病原性も低いので、上記のような問題を解決できる良いベクターとなると期待される。我々は、さらにHHV-6やHHV-7の特定の遺伝子領域を破壊することにより通常の細胞で増殖不能な非増殖性ウイルスを作成し、安全性をさらに向上させる研究を行っている。

HHV-6及びHHV-7は、CD4陽性T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージに効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低い。またHHV-6は、ナチュラルキラー(NK)細胞に高率で遺伝子導入が可能である。HHV-7は、マクロファージに高率で遺伝子導入できる。これらのウイルスベクターを具体的な遺伝子治療法につなげるために、HIV遺伝子や宿主のターゲット分子CD4などに対する治療遺伝子(干渉RNAなど)を組み込んだ遺伝子作成し、具体的な治療効果を検討している。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

ウイルス実習に関しては、学生が自主的に考えて行うことを重視する形をとっているが、実習を要領良くこなし、内容も良く理解することができた。ウイルス学実習では、血清検査に対する目的となるため、採血も行なっているが、この際、貧血で倒れる者がいるなど、100人体制の実習の短所も明らかとなったため、今年度からは、健康診断時に実習用の採血も行なってもらう体制とすることとした。また、学生の講義に関しては、ウイルスによって生じる疾患の発症病理、臨床ウイルス学的な検査法、ウイルスの利用法などの重要な部分が理解できることを目

的とし、多くの学生に十分は知識と考え方を身につけてもらえたものと考えている。

### 2. 研究など

当教室では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明を目的に研究を行なっている。当教室ではこれまで、ウイルス学や分子生物学の研究が行われていなかったため、本格的な実験を行なうためには設備や研究者の教育など多くの問題があったが、最近、ようやく研究が可能となり、研究成果も社会的にも注目を集めつつある。このような研究は、疲労の研究など本学が歴史的に得意とする分野と、ウイルス研究を結びつけた、新たな研究領域となるものと考えている。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 近藤一博. 【疲労の科学と疲労克服】疲労とウイルス再活性化. *Med Bio* 2008; 5(4): 49-53.
- 2) 近藤一博. 【ウイルス感染とアレルギー】HHV-6の潜伏感染および再活性化の機構と関連疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 2008; 50(3): 307-13.

### III. 学会発表

- 1) 鎌田美乃里, 近藤一博. HHV-6感染SCID-huマウスを用いたHHV-6潜伏感染細胞の同定. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 2) 嶋田和也, 近藤一博. スプライシング関連因子SART3のアンチセンスによるヒトヘルペスウイルス6(HHV-6) *ie1/ie2* mRNAの選択的スプライシングに対する影響. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 3) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 遺伝子治療を目的としたヒトヘルペスウイルス6ベクターの性状解析. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 4) 小林伸行, 嶋田和也, 清水昭宏, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス(HHV)-6潜伏感染中間状態特異的タンパクによる気分障害の発症機序. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 5) Kondo K, Kobayashi N, Shimada K, Kuratsune H, Matsunaga H. Identification of novel HHV-6 latent protein associated with mood disorders in CFS, depressive disorder, bipolar disorder and HHV-6 encephalopathy. *International Symposium on Viruses in Chronic Fatigue Syndrome*. Baltimore, June.

#### IV. 著 書

- 1) Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus infection. In: Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H eds. Fatigue Science for Human Health. Tokyo: Springer Japan, 2008. p.137-52.

#### 細菌学講座

教授：水之江義充 細菌学，分子生物学  
教授：関 啓子 細菌学，細胞生物学  
講師：進士ひとみ 細菌学，細菌感染学

#### 教育・研究概要

##### I. *Staphylococcus epidermidis* の分泌するバイオフィーム破壊因子の解析

黄色ブドウ球菌は健常人の鼻腔から約30%の割合で検出される。検出されない残りの約70%はその定着を免れている。一般的に、常在性細菌の存在により病原細菌の定着が阻止されていると考えられているが、その詳細は不明である。我々はこの常在性細菌による黄色ブドウ球菌に対する定着阻害を明らかにするため、以下の検討を行った。88名の健康成人男女の鼻腔の常在細菌を、遺伝学的手法を用いて調べた。その結果、我々は被験者の98%に常在性のブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* が存在することを明らかにした。また *in vitro* 試験により、これらの単離された *S. epidermidis* の性質を解析した。その結果、我々は単離された *S. epidermidis* の50%が黄色ブドウ球菌の定着を阻害することを見出した。これらの結果から、*S. epidermidis* には黄色ブドウ球菌の定着を阻害する株（阻害性 *S. epidermidis*）と阻害しない株の2つのタイプがあることが明らかになった。また、阻害性 *S. epidermidis* が鼻腔に存在するヒトでは、黄色ブドウ球菌の検出率は有意に低いことを疫学調査によって明らかにした。さらに、阻害性 *S. epidermidis* から黄色ブドウ球菌の定着阻害を引き起こす因子を単離したところ、本因子はセリンプロテアーゼファミリーに属する27 kDaのタンパク質であることが判明した。本因子は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害するだけでなく、既に形成された強固なバイオフィームをも破壊する作用を有していた。

##### II. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成

ブドウ球菌によるバイオフィーム感染症は、血管内留置カテーテルや人工関節などの医療用デバイスに関連して生じることが多い。治療に難渋し、デバイスの温存は困難となる。臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成に関する詳細な検討は、バイオフィーム感染症の予防と治療法の確立に役立つと考えられる。慈恵医大附属病院の患者から分離されたブドウ球菌について、*in vitro* におけるバイオフィーム