

- 5) 鷹橋浩幸. 病理における効果的なプレゼンテーション. 病理と臨 2010; 28(4): 446-7.

## ウイルス学講座

教授：近藤 一博 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、ウイルス感染症の病態、診断、治療、予防など、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ことを重視した。さらに、最近の本学入学者の研究者指向に合わせるべく、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。「感染免疫テュートリアル」も担当し、テュートリアル形式を通して学生の感染症学への理解を深めることに努めた。

##### 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

ヘルペスウイルスの研究を通してウイルスの生体に与える影響を明らかにすることで、疾患の成立機構や生命機能を理解することを研究目的としている。また、ウイルスの治療用ツールとしての応用も研究課題としている。具体的には、ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)が関係すると考えられる、気分障害などの精神疾患の研究、HHV-6やHHV-7を利用したウイルスベクターの開発、ヘルペスウイルスの再活性化研究を通しての疲労の測定法やメカニズムの研究など、臨床応用を見据えた基礎研究を中心にこなっている。また、来るべきメディカルイノベーションの時代に対応できることも視野に入れ、発明を作り出せる研究体制の構築や知的財産の獲得にも力を入れている。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、うつ病との関係に関する研究

HHV-6は、慢性疲労症候群(CFS)との関係が疑われているウイルスである。CFSは強い疲労を

中心に、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り、うつ症状などの精神症状が高頻度に見られる疾患である。原因ウイルスとしては、この様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、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てきた。我々は、HHV-6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を疑い、研究を進めてきた。

潜伏感染と疾患との関係は、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。そこで我々は、HHV-6の潜伏感染遺伝子を同定し、潜伏感染そのものと疾患との関係を検討した。我々が見出した潜伏感染遺伝子は複数種類あるが、潜伏感染遺伝子SITH-1はHHV-6の脳内の潜伏感染において特異的に発現し、CFSのうつ症状や、うつ病などの精神疾患との関係が疑われた。

SITH-1をマウスの脳内アストロサイトで発現させたところ、躁うつ病様の行動異常が観察された。また、SITH-1に対する抗体を測定したところ、CFS患者やうつ病患者などのうつ症状を呈する患者において有為に高い抗体価が観察された。これらのことから、脳内における潜伏感染が、潜伏感染遺伝子SITH-1を介して、うつ病やCFSの精神症状の原因となることが示唆された。

## 2. HHV-6潜伏感染研究による、疲労のメカニズムの研究

疲労は重要な生体アラームの一つであり、身体の健康上の危険を表わしている。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。しかし、疲労を我々に知らせる「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。また、疲労が健康に悪影響を及ぼすことは経験的に知られているが、疲労が健康を障害するメカニズムや、どの程度の疲労が身体に悪影響を及ぼすのかなど不明な点が多々ある。

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。我々は、この様な状況を解決するために、HHV-6潜伏感染研究を通じた、疲労のメカニズムの研究を行っている。疲れるとヘルペスウイルスの再活性化が生じることが知られており、「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。

我々は、唾液中に再活性化するHHV-6とHHV-7を利用して、疲労を客観的に測定する方法を開発した。この方法を用いることで、運動疲労、精神疲労、急性疲労、慢性疲労など各種の疲労を完全に客観的に測定することができた。さらに、疲労がHHV-6の再活性化を誘導する際の分子機構を検討することで、疲労因子 (FF) を発見することができた。FFは、疲労負荷によって体内で増加し、FFをマウスに*in vivo*でトランスフェクションすることによって疲労を誘導できた。このことから、FFは疲労という現象を司る分子であることが判明した。

## 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。HHV-6及びHHV-7は、CD4陽性のT細胞、マクロファージ、樹上細胞に効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低い。また、HHV-6の場合は、これらに加えてナチュラルキラー細胞やCD8陽性T細胞への遺伝子導入も可能であることが分かった。これらの性質は、ガンの細胞療法や、AIDSの遺伝子治療において、これらのベクターが非常に有利な性質をもっていることを示している。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。また、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、AIDS治療に利用可能であることを示すことができた。

## 「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。最近の学生は、実習を要領良くこなし良くこなすが、内容をさらに良く理解することができる様に工夫が必要かもしれない。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る様に工夫している。最近、研究者指向の強い学生も多いので、教科書的な知識がどの様な研究の過程を経て得られたのか、問題意識とともに伝える様に心がけた。

昨年度から多くの部門からテューターの応援を得て行う方式に改変された、感染免疫テュートリアルは、学生から、学習に身が入るなどの肯定的な評価を得ている。しかし、単なる症候に関する演習では、範囲が感染症に限られている分、深みがなくなるため、基礎的な内容も盛り込んだテュートリアルを行う工夫も必要であると考えられる。

## 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、ヘルペスウイルスのベクターへの応用を目的に研究を行なっている。上記の様に、本研究室の研究は、実際に治療に貢献することを第一の目標にしており、知的財産の獲得と実際の製品の開発研究も含めた研究を行っている。知的財産の獲得と研究発表には互いに矛盾する面も多く、その点は研究の障害となる可能性もあるが、多くの研究成果とノウハウの蓄積に成功している。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 近藤一博. 【疲労を科学する】免疫・ウイルスと疲労病態. アンチ・エイジング医 2010; 6(3): 343-7.
- 2) 近藤一博. 【潜伏感染と再活性化】ヒトヘルペスウイルス6, 7 (HHV-6, 7) の潜伏感染, 再活性化と病態. 化療の領域 2010; 26(6): 1211-7.

### III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の細胞特異性とスプライシング関連因子 SART3 の発現量に関する解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 11月.
- 2) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の増殖感染におけるスプライシング関連因子 SART3 が前初期遺伝子 ie1/ie2 の発現調節に与える影響. 第25回ヘルペスウイルス研究会. 浜松, 5月.
- 3) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 組み換え human herpesvirus 6B (HHV-6B) のヒトゲノム DNA への integration 機構の解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 11月.
- 4) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 組み換え HHV-6B のヒトゲノム DNA への integration の解析. 第25回ヘルペスウイルス研究会. 浜松, 5月.
- 5) 小林伸行, 嶋田和也, 清水昭宏, 近藤一博. 新規ウ

イルス精製法を用いた, ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 再活性化機構の検討. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 11月.

- 6) Kondo K, Kobayashi N. Identification of a novel HHV-6 latent-protein associated with CFS and mood disorders. Neuro2010 (Joint Conference of the 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, the 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, and the 20th Annual Meeting of Japanese Neural Network Society). Kobe, Sept.

## IV. 著書

- 1) 近藤一博. ヘルペスウイルスと疲労, うつ症状との関係. 上畑鉄之丞編. 疲労の医学: からだの科学 primary 選書. 東京: 日本評論社, 2010. p.170-80.