ウィルス学講座

教 授:近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学 講 師:小林 伸行 ウイルス学, 精神医学

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応えるべく、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。また、研究不正に関する内容も講義に盛り込んだ。「研究室配属」、「感染免疫テュートリアル」、「Early research exposure」も担当し、研究やテュートリアル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

疲労や疲労によってもたらされるうつ病などの疾患は社会的に大きな問題となっている。本研究部では、これらの問題に対し、ヘルペスウイルスの研究を通して解決することを目的としている。ウイルスは、寄生する宿主に完全に依存しているため、他の微生物よりも宿主との相互作用が強く、これまでにガン研究や遺伝子研究に多くの知見をもたらした。我々も、この様なウイルスの性質を利用して、メカニズムが殆ど解明されていない疲労や疲労による疾患にアプローチを図っている。

特に我々が研究対象としているのは、ほとんどのヒトに潜伏感染するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) である。特に、我々が見出した HHV-6 潜伏感染タンパク SITH-1 は、うつ病の大きな危険因子となっていることに加え、脳のストレス応答に強い影響を及ぼすことが判って来た。このため、その解析

によってうつ病などのストレス関連疾患の発症機構 や予防法が見いだされることが期待される。

また、疲労による HHV-6 と HHV-6 の近縁のウイルスである HHV-7 の再活性化は、疲労に関する多くの情報をもたらす。これらを利用した研究により、疲労の発生する機構の多くを明らかにするとともに、客観的な疲労の測定法を開発することができた。さらに、これらの成果を利用して、各種の疲労を生理的な疲労現象(生理的疲労)と病的な疲労感の亢進(病的疲労)とに区別することが可能であることを示し、疲労の予防法・治療法に新たな局面を開くことに成功した。個々の研究の具体的内容を以下に示す。

1. うつ病の発症の素因となる因子の解明

うつ病は疲労やストレスが引き金となって発症す るが、うつ病になりやすいかそうでないかの素因に は個人差がある。通常、疾患のなりやすさに関する 素因には染色体 DNA 配列に起因する遺伝因子が大 きいとされる。しかし、うつ病は遺伝的要因が非常 に小さい疾患であることが知られており、うつ病の 素因がどの様にもたらされるかは謎であった。この 様な素因を解明するために、我々は、一生ヒトに潜 伏感染する神経向性ウイルスである HHV-6 に着目 した。HHV-6 は疲労によって再活性化し、唾液中 に大量に出現する。この唾液中の HHV-6 は嗅上皮 のアストロサイトに感染し、潜伏感染状態となる。 我々は、HHV-6がアストロサイトでの潜伏感染時 に特異的に産生する潜伏感染タンパク SITH-1 を発 見した。SITH-1の産生は、血中の抗 SITH-1 抗体 の有無で検出することが可能であった。抗 SITH-1 抗体陽性者は, うつ病患者に特異的に存在し, 陽性 率は。約60であった、対象的に健常者での陽性率 は2.5%であり。オッズ比は50以上であった。この ことは、SITH-1 が陽性であることにより、うつ病 発症の危険性が約50倍上昇することを意味してい る。この素因のメカニズムを解明するために, HHV-6 SITH-1 の嗅上皮での発現が、うつ病を誘 導し得るかどうかを、動物実験によって確認した。 ウイルスベクターをマウスの鼻腔に注入し、嗅上皮 アストロサイトで、ヒトで想定される程度の量の SITH-1を発現させた。その結果, SITH-1によっ て嗅球細胞がアポトーシスを生じ、脳内での副腎皮 質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 産生が異常 に上昇した。また、このマウスは、ストレスに非常 に弱くなり (ストレス脆弱性), マイルドなストレ スによって, うつ病様の行動を生じた。嗅球の細胞 死と CRH の異常産生は、ヒトのうつ病患者でも良

く知られている現象であり、この機構はヒトにおけるうつ病発症機構を良く再現していると考えられた。また、この結果は、嗅覚系や嗅球をターゲットとした、新規うつ病予防・治療薬の開発の可能性を示唆している。

2. 疲労の分子機構の解明

ストレス応答機構としては、視床下部-脳下垂体-副腎軸 (HPA axis) が良く知られており、通常の 場合、ストレス応答というと HPA axis の反応によ る副腎皮質ホルモンやアドレナリンなどの放出を指 す場合が多い。この反応は、生体の過剰な炎症を抑 えるとともに、脳に「ストレスに対抗して頑張れ」 という意識を生じさせる。これに対し疲労は、生体 の炎症反応である炎症性サイトカインの産生を促し. 脳に「ストレスが蓄積したので休め」という感覚を 生じさせる。疲労の分子機構は、筋肉疲労でその一 部が示されている以外は、ほとんど不明である。我々 は、疲労による HHV-6 の再活性化機構を詳細に検 討し疲労とサイトカイン産生の関係を検討した。こ の結果、運動や不眠といった疲労負荷によって、疲 労因子 (FF) が誘導され、FF による炎症性サイト カイン産生の誘導を介して脳に疲労のシグナルが伝 達されることが判明した。FFは、トランスアクティ ベーターとして働き、AP-1 および NF-κB を介し てサイトカイン産生を促すとともに、HHV-6と HHV-7の再活性化も促進することが判った。また、 FF はアポトーシスを促進する作用もあり、疲労に よる疾患の増悪や過労死に関係する可能性が示唆さ れる。

運動や不眠といった、疾患と関係のない原因で生じる疲労は生理的疲労と呼ばれ、その特徴として回復しやすいことが挙げられる。生理的疲労の原因となる FF は、疲労回復因子(FR)によって速やかに回復する。FF は、FR によって抑制され、細胞内では、両者のバランスで疲労の発生と回復がバランスをとると考えられた。FF は類似の分子が 2種類、FR は 4 種類同定することができ、それぞれの分子機能の異動については現在解析中である。

3. 唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労測定法 を利用した生理的疲労と病的疲労の鑑別

疲労は、運動や労働によって生じる生理的疲労と、特に疲労の原因となる負荷がないにも関わらず脳が疲労を感じてしまう病的疲労とに大別される。生理的疲労が休息によって容易に改善されるのに対し、病的疲労は長期化、慢性化することが多く、治療に長時間を要する。うつ病や慢性疲労症候群(CFS)などの脳の慢性疾患によって生じる疲労が病的疲労

の代表である。両者は本質的に異なった疲労と考えられ、その対処の仕方も異なるべきである。しかし、従来の疲労測定は、個人が疲労をどの程度感じているかによって疲労を測定することによっており、生理的疲労と病的疲労とを区別することができなかった。

そこで、唾液中 HHV-6、HHV-7 を利用した疲労測定法によって客観的疲労測定を行った。残業や運動による生理的疲労では、唾液中 HHV-6、HHV-7 の有意な増加が観察された。これに対し、CFS 患者やうつ病患者では、自覚的な疲労感が強いにも関わらず、唾液中 HHV-6、HHV-7 の増加は見られず、HHV-7 はむしろ低下傾向にあった。これにより、自覚的疲労感が強いにも関わらず唾液中 HHV-6、HHV-7 が増加していない人では、病的疲労である可能性が高いことが判った。また、病的疲労はうつ症状に一つと考えられるため、この判定法は、うつ病の早期発見にも貢献できるものと考えられた。

これまで、末梢臓器の慢性疾患による疲労は、特 に根拠なく病的疲労ととらえられており、この様な 疾患による疲労に対する正しい対処法は確立されて いなかった。そこで我々は、唾液中 HHV-6、HHV-7による疲労測定法と、CFS 患者で異常が見られる ことが多い自律神経機能異常とを、慢性腎不全患者 に適用することにより、慢性腎不全による疲労が上 記の生理的疲労と病的疲労のどちらに近いかを検討 した。この結果、慢性腎不全の疲労は唾液中 HHV-7と有意に相関し、唾液中 HHV-6 とも相関する傾 向があることが判った。これに対し、自律神経機能 異常は慢性腎不全の疲労とは全く関係せず、慢性腎 不全の疲労は生理的疲労と同様の機構によって生じ ていることが示唆された。さらに、多種のビタミン やミネラルを含む栄養剤によって慢性腎不全患者の 治療を行ったところ、疲労の減少とともに、唾液中 HHV-6, HHV-7による疲労指標が回復した。この 検討によっても、自律神経機能異常に変化はなく、 慢性腎不全の疲労が生理的疲労に近いことを示すと ともに、この様な栄養剤による治療が可能であるこ とが示された。このことからも、唾液中HHV-6、 HHV-7による疲労測定法を利用した生理的疲労と 病的疲労の鑑別は、疲労の分類を再構成し、治療法 の選定に大きな影響を与えるものであることが示唆 された。

「点検・評価」

1. 教育

本年度のウイルス学の講義は非常に出席率が良く,

学生から受ける質問も質、量ともに向上していた。 学年によってばらつきがあるため、一概に言うこと はできないが、3年生の教育の質の向上に、多くの 先生方が協力して取り組んでいる成果が出ているの ではないかと感じている。また、Early research exposure の影響もあって、研究に興味をもって講 義を聴く学生が増えてきたことも良い影響を与えて いると考えられる。

ウイルス学実習に関しては、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。しかし、例年よりは数は減っているものの、出席さえすれば良いという習慣がついてしまっている学生も多く、自ら学ぶ力は明らかに低下している。個々の学生が内容をさらに良く理解することができる様にさらなる工夫の必要性が感じられた。

感染免疫テュートリアルは、学生が予習をした後に、講義によって考えをより深めるという、講義重視の方法をとることで、学生の学習意欲が向上したと考えられる。科目の特性を考慮したテュートリアルの工夫は、継続的に行なう必要があると考えられた。

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、ヘルペスウイルス研究を通した疲労のメカニズムの解明を目的に研究を行なっている。上記の様に、研究は具体的な臨床効用も十分可能である水準まで進みつつある。特に、脳科学分野の研究では、独自な研究の方向を得ることに成功しつつある。また、知的財産の獲得も進みつつある。うつ病の発症機構や、疲労のメカニズムに関する研究も進み、予防法や治療法の開発研究が可能な段階に入りつつあると考えている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Suzuki $A^{1)}$, Shibata $N^{1)}$, Kasanuki $K^{1)}$, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma $T^{1)}$, Takeshita $Y^{1)}$, Kawai $E^{1)}$, Takayama $T^{1)}$, Nishioka $K^{1)}$, Motoi $Y^{1)}$, Hattori $N^{1)}$, Nakayama K, Yamada H, Arai $H^{1)}$ (1 Juntendo Univ). Genetic association between presenilin 2 polymorphisms and Alzheimer's disease and dementia of Lewy body type in a Japanese population. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2016; 6(1): 90–7. 2) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata $N^{1)}$, Ohnuma $T^{1)}$, Kasanuki $K^{1)}$, Arai $H^{1)}$

(¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K, Kondo

K. Development of biomarkers based on DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promoter region for diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. PLoS One 2016; 11(1): e0146449.

Ⅱ.総 説

- 1) 小林伸行,近藤一博.【透析患者の疲労感】疲労研究の最前線 疲労の尺度と疾病. 臨透析 2015; 31(12):1447-52.
- 2) 永田智行, 品川俊一郎, 小林伸行, 中山和彦. 【精神神経疾患のゲノム研究: 失われた遺伝率の謎を求めて】アルツハイマー病におけるゲノミクスでわかったこと. 臨精医 2015; 44(10): 1385-92.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 嶋田和也,小林伸行,岡 直美,玉井将人,近藤一博. HCMV 潜伏タンパク質 ORF152 が神経機能に与える影響. 第29回ヘルペスウイルス研究会. 長崎,6月.
- 2) Kobayashi N, Aoki R, Sshimada K, Tamai M, Yamadera W, Iwashita M, Ito Y, Nakayama K, Kondo K. (Poster) Investigation of mechanism for human herpesvirus (HHV-) 6 and HHV-7 reactivation in sleep apnea syndrome (睡眠時無呼吸症候群を対象とした, HHV-6, HHV-7の再活性化メカニズムの検討). 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡, 11月.
- 3) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Tamai M, Takahashi M, Kondo K. (Workshop: DNA viruses: Pathogenesis) Human cytomegalovirus (HCMV) latencyassociated protein ORF152 induces calcium influx and inhibits gene expression in central nervous system (ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 潜伏感染タンパク質 ORF152 が神経機能に与える影響). 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡, 11月.