

エボラウイルス病や ジカ熱を制圧へ

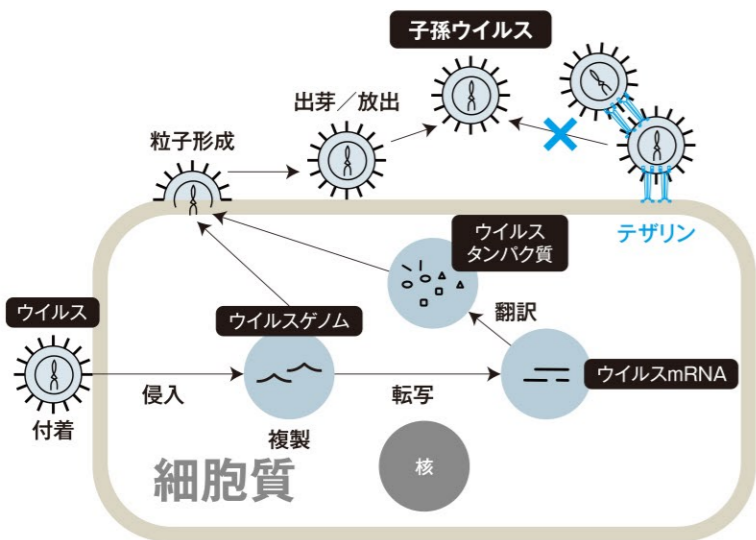
ウイルス感染症は、人類誕生から今日に至るまで人間にとって常に大きな脅威であり、現在も多くのウイルス感染症が世界中で人々の命や健康を脅かしています。

ウイルスは直径が数十から数百nm(ナノメートル。1nmは1ミリの百万分の一)非常に小さな粒子で、基本的な構造はウイルス遺伝子の本体である核酸(DNAあるいはRNA)と、それを包むタンパク質の殻で構成されています。ウイルスの種類によっては、タンパク質の殻の外側を「エンベロープ」と呼ばれる脂質膜で覆っているものもあります。これらは「エンベロープウイルス」と総称されます。

このように、ウイルスは細菌や他の微生物と異なり、「細胞の形態をとらない」非常に単純な微粒子であるため、ウイルス単独では増殖できません。ウイルスが増えるには、生きた細胞に附着して自分の遺伝子を細胞内に取り込ませ、細胞内に存在する物質や酵素などを利用して遺伝子の複製やウイルスタンパク質の合成を行います。そして、これらをもとに多数の子孫ウイルスを細胞内で作り、細胞の外に放出します。つまり、ウイルスは生きた細胞がないと自己複製できないという特徴をもっています。

は、ヒトや動物が感染防御のために本来持っている免疫システムを利用することも有効です。たとえば、ワクチンは感染によって誘導される「獲得免疫」と呼ばれる液性免疫(抗体など)や細胞性免疫を利用したもので、一定の効果を上げています。獲得免疫とは別に、ヒトや動物が生まれながらに持っている感染防御機構もあり、これらを「自然免疫」といいます。

ウイルスの細胞内増殖機構と「テザリン」のウイルス放出阻害作用



テザリンはHIVが宿主細胞から放出される際に子孫ウイルスを細胞表面につなぎとめる因子として見つかったが、私たちの研究でエボラウイルスや、マールブルグウイルス、ラッサウイルスの増殖も抑制すること、ヒトだけでなくシヤブタ、ネコなど、多くの動物にも存在することが明らかになった。

ウイルスをよく知ること
そこから、防御法が生まれる

ウイルス感染症を制圧するためには、まず病気を起こすウイルスが「宿主となる細胞に、どのように取りついて、細胞の中で増えるのか？」を明らかにする必要があります。

私の研究室では、特に、細胞内でウイルス遺伝子やタンパク質が作られた後、子孫ウイルスがどのように組み立てられ細胞外に放出されるのかについて、分子レベルでの解析を行っています。これらの過程は、それぞれ①粒子形成、②出芽、③放出——と呼ばれますが、この二連の過程において、ウイルス遺伝子やタンパク質は細胞内のさまざまな因子(宿主因子)と相互作用します。

これまでに明らかになったことは、①ヒトに重篤な病気を起こすヒト免疫不全ウイルス(HIV)やエボラウイルス、ラッサウイルスを含む多くのエンベロープウイルスにおいて、「マトリクスタンパク質」と呼ばれるウイルスを形作るタンパク質に共通のアミノ酸配列(Lドメイン)が存在する

たのですが、最近では、生体内でさまざまな因子の発現を誘導することがわかってきました。インターフェロンによって発現が誘導される因子群は「インターフェロン誘導性因子(ISG)」と呼ばれ、それらが直接あるいは間接的にウイルスに作用し、ウイルス増殖を阻害することもわかってきています。

私たちはISGの中でも「テザリン」という因子に注目して研究を行っています。テザリンは、HIVが宿主細胞から放出される際に子孫ウイルスを細胞表面につなぎとめることでウイルスの増殖を阻害する因子として

見つかりましたが、私たちは更に、①テザリンがHIVだけでなく、エボラウイルスやマールブルグウイルス、ラッサウイルスの増殖も抑制すること、②ヒトだけでなくウシやブタ、ネコなど、多くの動物にも存在すること——を明らかにしました。さまざまなウイルスに抗ウイルス作用をもつ因子は、新たに出現するウイルスに対しても効果が期待できると考え、テザリ

こと、②Lドメインは子孫ウイルス粒子の出芽に重要な役割を担っていること、③Lドメインは細胞内で「ESCRT」と呼ばれる複合体を形成する因子と相互作用すること、④ESCRTは、「エンドソーム」と呼ばれる細胞内小器官における小胞形成(多胞エンドソームの形成)や細胞質分裂(細胞分裂の際、最後に二つの細胞が二つの細胞にくびれ切れる過程)に関与すること——などです。

これらのことから、HIVなど多くのエンベロープウイルスでは、宿主細胞から子孫ウイルスが出芽・放出される際に、ESCRTを利用して子孫ウイルスが細胞膜からくびれ切られることにより宿主細胞から切り離されていることがわかりました。

現在は、これらの成果をもとに、ウイルス粒子が形成される時のタンパク質同士の相互作用や、出芽・放出の際のウイルスタンパク質と宿主因子の相互作用を阻害する化合物の探索を行っており、見つかった化合物を基にした抗ウイルス薬の開発を進める予定です。

ウイルス感染症から身を守るために
の発現誘導機構や抗ウイルス作用機構の解析を現在進めています。

研究室だけでなくフィールドへ ウイルスを総合的に理解する

最近、研究室で実験しているだけでは感染症の実態は理解できないという思いもあり、西アフリカのエボラウイルス病のアウトブレイクの際にはギニア共和国を4度訪問して、我々が開発した検査法の評価と現地での導入支援を行いました。また、中南米を中心に問題となっているジカウイルス感染症に対しては、ブラジルに赴き迅速簡便な検査法の開発と現地導入を進めています。

新興ウイルス感染症の多くは「人獣共通感染症」です。野生動物の間で病気を起こすことなく存在しているウイルスが、ヒトでは重篤な病気を起こします。エボラウイルス病やラッサ熱などは、まさにこの典型例であり、多様な感染症が発生するアフリカにおけるウイルス感染症の調査も、今後のウイルス感染症対策を講じるうえで非常に重要であると考え、現在、ガボン共和国におけるウイルス感染症の実態調査やナイジェリアにおけるラッサ熱の調査も行っています。

「木を見て森を見ず」にならないように、ウイルスの生活環やウイルス感染症を細胞、生物個体レベル、そして地球環境の中で総合的に理解できるよう、今後も研究を進めていきます。

ウイルスの特性を見極め、 対処法を探る

Text by Jiro Yasuda



エボラ対策でギニアに行ったときに現地の子どもたちと撮った一枚。



安田 二郎 教授

長崎大学熱帯医学研究所新興感染症学分野教授。北海道大学獣医学部卒業。総合研究大学院大学生命科学研究科遺伝学専攻博士課程(国立遺伝学研究所)を修了後、米国アラバマ大学博士研究員、東京大学医科学研究所助手、北海道大学遺伝子制御研究所助教授、警察庁科学警察研究所室長を経て2010年より現職。専門ウイルス学。