

遺伝子からワクチンまで、 インフルエンザウイルス研究で世界をリードする

河岡義裕

東京大学医科学研究所の河岡義裕教授は、インフルエンザウイルスの研究で世界をリードしている。1999年にインフルエンザウイルスの人工合成法を開発し、つい最近では、インフルエンザウイルス増殖時の内部構造について発表した。日本とアメリカ、カナダを股にかけて活躍する河岡教授に、インフルエンザ研究の現状と今後についてうかがった。



河岡 義裕 (かわおか・よしひろ) / 東京大学医科学研究所感染免疫部門ウイルス感染分野教授、同感染症国際研究センター長。D.V.M., Ph.D., 獣医学博士。1955年、神戸市生まれ。1978年、北海道大学獣医学部を卒業、1980年、同大学大学院修士課程修了。鳥取大学農学部助手を経て、1983年、北海道大学大学院博士課程修了後、米国セント・ジュード・チルドレンズ・リサーチ・ホスピタルに留学、1996年、同リサーチ・ホスピタル教授研究員。1997年、ウィスコンシン大学獣医学部教授、1999年より現職。

インフルエンザウイルスを人工合成するリバーシ・ジェネティクス法という技術を開発して世界の注目を集め¹、続いてA型インフルエンザウイルス強毒株が病原性を示すメカニズムの解明^{2,3}にも成功。A型インフルエンザウイルス増殖時の内部構造を詳しく観察し(図参照)⁴、小児患者におけるタミフル耐性香港ウイルスの出現を証明⁵するとともに、鳥インフルエンザH5N1型のタミフル耐性株を確認した⁶。

* 1 DNAウイルスとRNAウイルス

ウイルスは、ゲノムにDNAをもつかRNAをもつかで2種類に大別される。DNAウイルスのもつポリメラーゼは、宿主細胞の核でほぼ正確に自分のDNAを転写・複製するが、RNAウイルスのもつポリメラーゼは、RNAを転写・複製する際にDNAウイルスの1000~1万倍も高い割合で間違いを起こすため、変異ウイルスが生まれやすい。

* 2 赤血球凝集素 (hemagglutinin:HA) とノイラミナーゼ (neuraminidase:NA) インフルエンザウイルスの表面にある接着タンパク質で、赤血球凝集素は15種類(HI~HI16)、ノイラミナーゼは9種類(NI~N9)の亜型がある。例えば、HAがH3、NAがN2のA香港型ウイルスはH3N2のように表される。

* 3 P4実験室

P4のPは“physical containment”(物理的封じ込め)の略で、4は4段階中最高レベル。対象となるウイルスの種類とレベルは異なるが、海外ではBSL(biosafety level)の4段階で表されることが多い。日本には1981年にP4レベルの実験室が作られたが、現在まで実際には稼働していない。鳥インフルエンザウイルスの研究にはWHOの勧告にしたがって、P3実験室で行われている。

変異を繰り返し、ヒトに感染しやすくなるA型インフルエンザウイルス

Nature Digest — 高病原性鳥インフルエンザの大流行が懸念されています。このインフルエンザウイルスはどのように誕生するのですか？

河岡 — インフルエンザウイルスには核タンパク質の抗原性の違いによって、A型、B型、C型に分類されますが、ヒトで大流行する新型インフルエンザはA型だけです。インフルエンザウイルスは、もともと水鳥に常在していて、水鳥には病原性を示しません。しかし、ニワトリで、あるいはニワトリから感染したブタで増殖を繰り返したり、ヒトのウイルスとハイブリッドウイルスを作ったりすると、新型インフルエンザウイルスとなって流行を起こします。

私たちは遺伝子の解析から、鳥のウイルスとヒトのウイルスのハイブリッドウイルスが1983~85年の間にヨーロッパのブタで生まれ、93年にオランダの子どもに感染したことを証明しました。ブタに感染した鳥ウイルスはハイブリッドウイルスを作るだけでなく、増殖するうちにヒトの細胞の受容体を認識するようになり、ヒトに感染しやすくなることも明らかにしています。

ND — なぜA型ウイルスは流行しやすいのですか？

河岡 — もともとインフルエンザウイルスはヒトの上気道で増加し、咳やくしゃみで飛散するとともに、空気中でも生き残るため、感染が広がりやすい特徴があります。特に、A型ウイルスは8種類のRNA分節をもつRNAウイルス^{*1}で変異しやすく、変異したウイルスに対して、ヒトは抗体をもっていないために大流行が起きるのです。

ND — 先生のグループでは、A型ウイルスが増殖するときの遺伝子の動きも解明されましたね。

河岡 — これは、私たちの研究所の感染症国際研究センターの野田岳志特任助手が行った研究です。ウイルスの8種類のRNA分節は、それぞれが核タンパク質および3種類のRNA転写酵素(ポリメラーゼ)複合体と結合してリボヌクレオタンパク質(RNP複合体)として存在しています。それが宿主細胞の核内に移動してRNA分節を転写・複製し、新しく合成された核タンパク質やポリメラーゼ複合体と結合して新たなRNP複合体を形成します。これが核外に出て宿主細胞の細胞膜直下に運ばれ、8種類そろって細胞膜から出芽し、新たなウイルス粒子となるのです。このとき、RNP複合体は1種類を中心にその周りを7種類が取り囲み、垂直に並んで移動することを最近、野田博士が発見しました(図参照)。

アミノ酸配列が変異することで強毒化する

ND — インフルエンザウイルスの弱毒株と強毒株の差はどこにあるのですか？

河岡 — A型インフルエンザウイルスの表面には、赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) という2つのタンパク質でできた突起があります*²。HAはウイルスが細胞に感染するとき、宿主細胞にウイルスをくっつける役目を果たします。感染するためには、HAが宿主細胞のタンパク分解酵素によって2つのユニットに分かれ、活性化される (開裂活性化される) 必要があります。弱毒株のHAは呼吸器や腸管の細胞がもつタンパク分解酵素によって開裂活性化されるために、局所でしか増殖しません。一方、強毒株のHAは開裂部位のアミノ酸配列が弱毒株とは異なり、全身の臓器にあるタンパク分解酵素で開裂活性化されるため、全身で増殖することがわかったのです。また、NAに変異が起こっても別々のメカニズムで、ウイルスが強毒化することも報告しました。

1997年に香港で鳥インフルエンザが初めてヒトに感染しましたが、そのとき分離されたウイルスの中に哺乳動物に対して強い病原性を示すウイルス株と、そうではないウイルス株が見つかりました。強毒株の8本のRNA分節を1本ずつ弱毒株のものに組み換えたところ、あるRNA分節の作るタンパク質がグルタミン酸からリジンに変わっただけで強毒性をもつことも明らかにしました。

ND — 開発されたインフルエンザウイルスの人工合成法であるリバーシ・ジェネティクス法は、どんな技術なのでしょう？

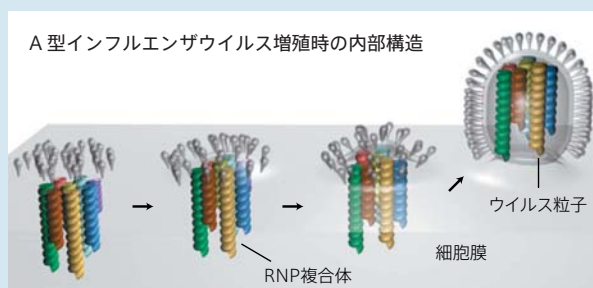
河岡 — インフルエンザウイルスは、8種類のRNA分節と11種類のタンパク質をもっています。私たちは8種類のRNA分節をDNAに置き換えてプラスミド (環状DNA) に挿入し、またタンパク質のうち9種類を作るプラスミドも作って、1つの培養細胞に入れることにより、インフルエンザウイルスを人工合成する系を作ることに成功しました。この方法は、将来的にはワクチンの作製のみならず、遺伝子治療などでウイルスをベクター (遺伝子の運び屋) にする際にも役立つのではないかと考えています。

ND — それが強毒なH5N1ウイルスのためのワクチン株を作る、唯一の方法になったわけですね。

河岡 — インフルエンザウイルスのワクチンは発育鶏卵にウイルスを接種して、ウイルスを増やし、それをワクチンにするのですが、強毒株は発育鶏卵を殺してしまうために、そのままではワクチン株として用いることができません。そこで、HAに存在する強毒性を発揮する部分を少し変換し、弱毒型にしたウイルスをリバーシ・ジェネティクス法で作製するのです。これによってH5N1ウイルスの弱毒ウイルスができ、これがワクチン株として世界保健機関 (WHO) を通して世界に配られています。

日本のウイルス研究の体制について

ND — 遺伝子の研究から新しいタイプのワクチンデバイスの開発まで、広い分野で研究をされていますが、どのように情



A型インフルエンザウイルスの8種類のリボヌクレオタンパク質 (RNP) 複合体は、1つが中心になり、その周りを残りの7種類が取り囲む形でウイルス粒子に取り込まれ、出芽する。上のイラストは、その動きを横から見たものである。

報を集め、研究をコントロールされているのですか？

河岡 — 私の研究室では、さまざまなバックグラウンドをもつ人たちが集まっていて、各自が好きなテーマで研究しています。学生たちは、最初はテーマを私といっしょに決めますが、それが学位論文のテーマにならないことも多く、自分でテーマを見つけています。それが研究室全体のテーマの広さにつながっているのかもしれない。

ND — 日本だけでなく、海外でも研究をされているのはどんな理由からですか？

河岡 — 研究の拠点は日本ですが、日本でできない研究をアメリカやカナダで行っています。日本では文部科学大臣の承認が必要な遺伝子組み換え実験が多く、許可が出るのに2か月もかかります。また、もう一つの研究テーマであるエボラウイルスやスペイン風邪ウイルスの人工合成は、日本にP4実験室*³がないため、カナダのP4施設で行っているのです。

ND — ウイルス学者になられたきっかけは、どんなものだったのですか？

河岡 — 北海道大学の獣医学部に入学しましたが、微生物学の授業で私がした質問を当時の教授にほめられたのがきっかけで、微生物学研究室に入りました。ウイルス研究の恩師である喜田宏先生ともそこで出会いました。喜田先生の「サイエンスをするのは人である。自分が正しいと思うことを発言し、実行せよ」という教えを忘れずにいたいと思っています。

ND — ありがとうございました。 ■

聞き手は小島あゆみ (サイエンスライター)。

1. Neumann, G. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 9345-9350 (1999)
2. Hatta, M. *et al. Science* **293**, 1840-1842 (2001)
3. Kobasa, D. *et al. Nature* **431**, 703-707 (2004)
4. Noda, T. *et al. Nature* **439**, 490-492 (2006)
5. Kiso M. *et al. Lancet* **364**, 759-765 (2004)
6. Le Q M *et al. Nature* **437**, 1108 (2005)