

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「ウイルス性脳障害の発症機構の解明と治療法の開発」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者 長嶋 和郎（北海道大学大学院医学研究科教授）
主たる研究参加者
澤 洋文（北海道大学大学院医学研究科助教授）
高橋 秀宗（国立感染症研究所室長）
望月 直樹（国立循環器病センター部長）
大場 雄介（大阪大学微生物研究所助手）

3. 研究内容及び成果：

JC ウイルス（JCV）はヒト中枢神経系に特異的に脱髄を起こす疾患である進行性多巣性白質脳症（PML）の原因ウイルスである。成人の 70-80%は抗体保有者であるが、免疫不全を契機に活性化して、中枢神経系に特異的に PML を発症すると考えられている。脳をウイルス疾患から守るため JCV をモデルとして中枢神経系で増殖するメカニズムの解明を行った。その結果 JCV の細胞接着から細胞膜を介しての細胞内侵入、細胞内移送、核でのウイルス増殖の機構、ウイルス粒子の細胞核から細胞質への移送、細胞質から細胞膜への移送経路のほぼ全容が明らかになった。さらにこれらの研究により得られた基礎的事実に基づいて JCV を利用し、脳組織に種々の分子を発現させ得るウイルスベクターの作成を行った。JCV の外殻蛋白を試験管内で発現させ作製したウイルス偽粒子（感染の危険性は無い）が外来遺伝子、蛍光物質等を細胞内に取り込み、細胞内に外来遺伝子を発現させることを確認し、遺伝子ベクターとしての作用を有する事を確認した。また糖脂質、さらに JCV の siRNA、中和抗体を作製して、JCV 感染を抑制する事に成功し、PML 治療への基礎的事実を確立した。

共同開発により、HIV 脳症の原因となる HIV の増殖の機構の解明、それに基づく治療法の開発、インフルエンザウイルスに対する予防法の開発を行った。さらにウイルス感染による細胞応答を解析する基礎として、神経系細胞の分化誘導時に重要な因子を単離し、ウイルス感染により生じる DNA 傷害時の機構を解析し、シグナル伝達物質の分子間相互作用の可視化を行った。また北海道大学実験生物センターとの共同研究により、当初ウイルス感染症の可能性も考えられていた外的刺激により異常行動を示すラットを単離し解析した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表（論文、口頭発表等）、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

論文発表は海外で 107 件掲載された。中には研究主題から外れた文献も散見されるが、それにしても膨大な成果の積み重ねである。このチームは CREST 課題の発足と共に、新たな研究員の雇用、新鋭機器の導入に伴って研究室のレベルが向上し旺盛な発表意欲につながったものと考えられる。JC ウイルスの細胞膜への接着、細胞質内及び核内への侵入、ウイルスゲノムの複製、ビリオンの形成と細胞外への輸送の全貌について多くの新知見が

得られた。しかしウイルス増殖にキーとなるファクターがもう少しで解明されるところで終了となったのは惜しまれる。臨床への応用として JCV を利用したベクターの開発、agnoprotein を標的とした SiRNA や JCV 中和抗体を用いた JCV 感染抑制、HIV 増殖抑制法は有望であるが、今後に期待したい。これらにつき 5 件の国内出願、1 件の海外出願を行い、更に関連特許として 4 件出願する予定である。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究では、ウイルスによる脳の障害から“脳を守る”ことを目的として、ウイルス性脳障害の発症機構を解明するために、PML の原因ウイルスである JCV を対象として研究を行った。まず、JCV が中枢神経系でのみ増殖を行う機構を解明するために、1) 細胞膜側のウイルス受容体の単離・同定、2) 細胞内侵入後のウイルスの細胞内移送経路の解明、3) ウイルスゲノムの複製の場である細胞核におけるウイルスゲノムの転写・複製調節の解明、4) JCV 感染モデル動物の作製を行った。さらにこれらの研究により得られた基礎的事実に基づいて JCV を利用し、脳組織に種々の分子を発現させ得るウイルスベクターを作成することにより、ウイルス性脳障害の治療法を開発することを試みた。得られた成果は国際学会で多数発表され、この分野では高い評価を受けた。また、共同研究を行う機会も増えており今後の成果が期待できる。

4-3. その他の特記事項（受賞歴など）

特になし。