

第1編

第9章

エイズ学研究センター



第1節 沿革

第1項 エイズ学研究センター設立までの経緯

HIVウイルスが発見されて約30年の年月が過ぎ、その間多くのAIDS研究が行われ、HIVに対する薬剤も数多く開発されてきた。先進国ではその恩恵にあずかり、AIDSは直ちに命に関わる病気ではなくなりつつある。しかし、その恩恵にあずかれない国では、今もまだAIDSは死に至る病であり、薬剤耐性ウイルスの出現や薬の副作用等の問題から、先進国でもやはり死を意識せざるを得ない病気であることに変わりはない。国連がAIDS撲滅を目指した特別総会を開催しその制圧に傾倒していることは、この病気がいまだ人類に対する大きな脅威であり続けていることを意味している。アフリカやアジアの国々では、HIVの感染を予防するワクチンの開発の期待が大きく、一方、先進国では薬剤以外の新たな治療法の開発が強く望まれている。

熊本大学エイズ学研究センターは、1997(平成9)年に日本の大学では初めてのエイズ専門の研究センターとして設立された。熊本大学は、HIVと同じヒトのレトロウイルスであるHTLV-1の研究拠点として知られており、また炎症や免疫の研究が極めて盛んであったことが、センター設立の基盤になった。このような現状と熊本大学医学部での研究の歴史的背景を踏まえ、本センターは免疫学を主とした研究を中心に、ワクチンをはじめ新たな治療法や予防法の開発を目指すこととした。そのようなAIDSとの戦いを続けていくことで、熊本から独創的かつ有用な研究成果を世界に発信することを目標に掲げている。

第2項 組織概要

本センターは、日本初のエイズ研究を専門とする研究センターとして1997(平成9)年4月に設立された。医学部感染防御学講座の原田信志教授をセンター長とし、常設2分野(ウイルス制御分野・病態制御分野)、客員1分野(流行阻止分野)体制でスタートした。設立時は常勤教員6名(教授2名、助教授2名、助手2名)、客員教員2名(客員教授1名、外国人客員教授1名)と少数の教員による研究体制であり、また、固有の研究施設を持っていなかった。2000(平成12)年3月にエイズ学研究センター研究棟が竣工し、本格的な研究活動を行う基盤ができあがった。その後、3つ目の常設分野として予防開発分野が2002(平成14)年4月に開設された。2003(平成15)年4月からはセンター長にウイルス制御分野の滝口雅文教授が就任し、現在に至っている。一方、医学部と薬学部の部局化に伴い医学薬学研究部が発足し、また大学院教育機関として医学教育部と薬学教育部が組織された。エイズ学研究センターの教員は医学教育部での博士課程・修士課程の大学院教育に参加している。

第2節 各分野の歩みと研究活動

第1項 ウイルス制御分野

1 沿革

ウイルス制御分野は、1997(平成9)年9月に滝口雅文教授が赴任してから本格的な研究が開始された。以下に述べるように細胞性免疫を中心としたエイズ研究を行い、成果をあげてきた。

2 研究の概況

ウイルス制御分野では、HIV-1の逃避機構の解明を行い、エイズの免疫的治療法やエイズワクチン開発を目指した研究を行っている。具体的には、(1)HIV-1感染症におけるHIV-1特異的細胞傷害性T細胞の役割に関する研究、(2)エイズの免疫療法とエイズワクチン開発のための基礎研究、(3)HIV-1特異的CD8T細胞の分化異常の解明やワクチン開発を念頭に置いたヒトT細胞の分化・成熟機構の解明を柱に研究を行っており、これによりHIV-1の逃避機構を解明し、エイズの免疫的治療法の開発、更にエイズワクチンを含めた難治性ウイルス感染症のワクチンの開発を目指している。

(1) HIV-1感染症におけるHIV-1特異的細胞傷害性T細胞の役割

①HIV-1の細胞性免疫からの逃避機構の解析

HIV-1の細胞性免疫からの逃避機構としては、ヘルパーT細胞の減少による特異的CTLの誘導障害、HIV-1エピトープの変異による認識障害、Nef蛋白によるHLA-A, B抗原の細胞表面からのdown regulationによる抗原提示の障害などが報告されている。そこで、HIV-1感染CD4T細胞のCTLの認識を調べるために、wild typeのNefを持ったHIV-1と、HLA-A, B抗原のdown regulationを起こさない変異Nefを持ったHIV-1をそれぞれ感染させたCD4T細胞に対するCTLの解析を行った。その結果、HIV-1特異的CTLは、NefによるHLA class Iのdown regulationの影響を受けHIV-1感染CD4T細胞に対する細胞傷害活性を欠損しているが、HLAクラスI抗原によって提示されるHIV-1エピトープの認識能を低いながらも維持し、HIV-1の増殖を部分的に抑制していることを明らかにした。

②HIV-1特異的CTLによるHIV-1の排除

HLA-B*5101は、唯一日本人が高い頻度で持っているAIDS発症遅延と相関が見られるHLAクラスI抗原である。そこでHLA-B*5101拘束性のHIV-1特異的CTLクローンをを用いて解析を行ったところ、HLA-B*5101拘束性CTLのうち2つのPolエピトープ特異的CTLは、NefによるHLA class Iのdown regulationの影響を受けず、強いHIV-1増殖抑制能とHIV-1感染CD4T細胞に対する強い細胞傷害活性を持っていることを明らかにした。一方、HIV-1(特にR5ウイルス)は、マクロファージにも感染をすることがよく知られている。そこでHIV-1特異的CTLクローンのHIV-1感染マクロファージに対する細胞傷害活性とHIV-1増殖抑制活性を調べ、HIV-1感染CD4T細胞と比較検討したとこ

ろ、明らかにHIV-1感染マクロファージに対する細胞傷害活性、HIV-1増殖抑制活性の方が高いことが判明した。また、この強いHIV-1抗原提示能は、HIV-1特異的CTLの増殖を促進させた。以上のことから、HIV-1感染マクロファージからの抗原提示が、HIV-1に対する細胞性免疫の維持に極めて重要と考えられた。

③HIV-1特異的T細胞の分子認識に関する研究

本センターウイルス制御分野は、HIV由来抗原とT細胞レセプター（TCR）の相互作用がヒトT細胞の抗HIV機能に与える影響について解析してきた。まず、HIV感染者由来のCD8T細胞から、HIV抗原に特異的なTCR遺伝子をクローニングし、TCRを他の細胞上に再構築することにより、これまでに知られていなかったHIV特異的TCRの交差反応性とTCRレパートリーを見出した。加えて、同一の抗原に対して特異的なCD8T細胞集団には、抗ウイルス機能が異なるサブセットの存在を発見し、それがTCRと抗原の相互作用に依存することを明らかとした。こうした機能的に優れたTCRを健常人から調製したT細胞に遺伝子導入することにより、抗ウイルス機能に秀でたHIV特異的CD8T細胞をex vivoで作製することに成功した。更に、抗原変異はHIV特異的CD8T細胞の単純な逃避に関わるだけでなく、抗原特異的TCRレパートリーの選択を通じてCD8T細胞の抗ウイルス機能の減弱化に寄与することを見出した。

(2) エイズワクチン開発のための基礎研究

10年以上にわたる長年のCTLエピトープの同定とその解析に関する研究成果を基に、強いCTLを誘導できる新たなエイズワクチンの作製を、オックスフォード大学のAndrew McMichael教授のグループと共同で行っている。

(3) ヒトT細胞の分化・成熟機構とその機能に関する研究

本センターウイルス制御分野はヒトのCD8T細胞でのケモカインレセプターの発現を解析し、CCR5がmemory及びeffector memory CD8T細胞に発現し、これらの細胞の遊走に寄与していることを明らかにした。更にこれらの発現と機能解析を行い、memoryからeffector CD8T細胞への分化成熟過程を示した。またCD27・CD28・CD45RAとパーフォリンの発現及びCCR7・CCR5の発現と細胞傷害活性を測定することによって、naive CD8T細胞からeffector CD8T細胞までの分化過程は、少なくとも6～7段階に分かれていることを明らかにした。更に、他のケモカインレセプターも、CD8T細胞の分化成熟に関連して発現していることを明らかにした。

3 今後の研究計画概要

HIV-1感染症におけるHIV-1特異的細胞傷害性T細胞の役割に関する研究では、逃避エピトープに対するCTLの認識の研究を引き続き行い、これらのエピトープに対する新たなCTLの誘導が可能であるかを明らかにしていく。一方、HIV-1特異的CD4ヘルパーT細胞のエピトープの同定を行い、役割を解明する研究を展開する。

エイズワクチン開発のための基礎研究では、我々が発見した強いHIV-1増殖抑制能を有したCTLのエピトープを組み込んだワクチンの開発をオックスフォード大学のグループと共同で行い、現在作成しているヒトの免疫系を確立したマウスでのCTL誘導能を調べる。

ヒトT細胞の分化・成熟機構とその機能に関する研究では、引き続きヒトのCD8T細胞の分化・成熟過程を明らかにする研究を進展させ、更にCD4T細胞の分化・成熟機構とそ

の機能に関する研究を開始する。これらの成果からHIV-1感染者でのT細胞の分化成熟を調べ、どのように患者が障害を受けているかを明らかにする。

4 人員構成

表1 ウイルス制御分野在籍者一覧

■現在職者			
氏名	在籍期間	備考	
教授			
滝口 雅文	1997年9月～		
准教授			
上野 貴将	1999年10月～ 1999年10月～2004年3月 2004年4月～2007年6月	助手	講師
非常勤研究員			
阪井 恵子	2007年8月～		
端本 昌夫	2008年4月～		
成戸 卓也	2008年10月～		
佐藤 義則	2008年11月～		
小柳 円	2009年2月～		東京連携ラボ勤務
斎藤 益満	2009年4月～		
Zheng Nan	2005年4月～ 2005年4月～2009年3月		大学院博士課程
客員研究員			
村越 勇人	2004年4月～ 2005年8月～2006年3月	技術補佐員	東京連携ラボ勤務
大学院博士課程			
本園 千尋	2004年4月～		
本田 一貴	2005年4月～		
Mwimanzi Philip Makayanswi	2006年11月～		
久世 望	2006年4月～		
赤星 智寛	2006年4月～ 2006年4月～2010年3月	技術補佐員	
MD Hasan Zafrul	2008年10月～		
大学院修士課程			
近田 貴敬	2009年4月～		
教務補佐員			
田村 美子	2008年11月～		東京連携ラボ勤務
永田紗矢香	2008年6月～		
長谷川真理	2009年9月～		
技術補佐員			
徳永美知代	2009年3月～		
リサーチサポート・アソシエイト			
酒井 幸子	1998年4月～		

氏名	在籍期間	備考
技能補佐員・教務助手		
浦田 桂子	2003年4月～	
高田 幸依	2009年7月～	
事務補佐員		
Ngo Thi Bich Thuy	2009年12月～	
■元勤務者		
氏名	在籍期間	備考
助手		
富山 宏子	1997年10月～2003年12月	
有海 康雄	2005年4月～2006年4月	
助教		
高田比呂志	2002年4月～2010年2月 2002年4月～2008年3月	大学院生
非常勤研究員		
Mohamed Ali Borghan	2004年4月～2006年3月	
深田 勝彦	2002年4月～2004年3月 1998年4月～2002年3月	大学院生
小林 直樹	2006年4月～2008年11月	
宮崎 幸造	2006年4月～2007年8月	
大学院生		
藤原 守	2001年9月～2007年3月 2005年4月～2007年3月	日本学術振興特別研究員
佐藤 愛美	2002年4月～2006年3月	
泉 泰輔	2003年4月～2005年3月	
岡田 紘幸	2003年4月～2005年3月	
川島 夕佳	2003年4月～2008年3月	
近藤 孝昭	2003年4月～2008年3月	
小泉 寛和	2003年4月～2009年3月	
矢崎 博久	2005年4月～2009年3月	
蜂谷 敦子	2005年4月～2009年3月	
北野 光崇	2005年4月～2007年3月	
岩谷 知美	2005年4月～2007年3月	
岡田 良	2005年4月～2007年3月	
松木 郁親	2006年4月～2008年8月	
馬場 慶秀	2006年4月～2008年3月	
八木田悠一	2006年4月～2008年3月	
坂本 修平	2006年4月～2008年3月	
下川 周子	2007年4月～2009年3月	
技術補佐員		
井手上結香	2001年4月～2005年9月	
茶床 春菜	2002年4月～2004年1月	
瀧 明子	2005年8月～2009年7月	
教務補佐員		
道木 佐知	2002年4月～2009年5月	
小泉由香子	2006年10月～2009年4月	

氏名	在籍期間	備考
事務補佐員		
山下久美子	2000年4月～2003年3月	
太田 淑子	2009年6月～2009年11月	

第2項 病態制御分野

1 沿革

病態制御分野は、1997(平成9)年8月に松下修三が教授として赴任し、中和抗体を中心とする液性免疫を主な研究対象としてAIDS治療用の中和抗体の開発などで成果をあげてきた。以下に、その概要を述べる。

2 研究概要

病態制御分野では、(1)HIV感染症例の病態と治療の研究、(2)治療ワクチン及び中和抗体の研究、(3)小動物モデル開発の基礎研究を柱に研究を進めている。

(1) HIV感染症例の病態と治療の研究

HAART療法は、AIDSの発症率や死亡率を低下させたが、治癒を達成するのは困難であることと、さまざまな長期毒性が明らかとなったことから、いかにして副作用を抑えつつ長期間服薬を継続できるかという課題が残されている。その解決のためには、抗ウイルス剤の組み合わせと最適な薬剤量の研究が、新規薬剤の開発と同様に極めて重要である。

①抗ウイルス療法の最適化とプロウイルスの動態に関する研究

抗ウイルス療法の最適化を考える上で抗ウイルス薬のpotencyの問題は、重要であるにもかかわらず、これまで必ずしも評価が十分でなかった。本研究ではリアルタイムPCR法にてプロウイルスDNA (pDNA) の高感度測定を行い、HIV RNAの測定よりも鋭敏にウイルスプールの増減の評価を可能にした。その結果、HAART開始1～2年でpDNA量は約10分の1に低下し、その後の3～4年間は緩徐な低下若しくはほとんど一定の値を示した後、測定感度前後(10-20copies/10⁶PBMC)まで緩やかに低下をしていくことが明らかとなった。また、系統樹解析の結果から、治療初期に見られたウイルスの多様性(高diversity)がpDNAの低下に伴い減少し(低diversity)、先祖ウイルスからの遺伝的な距離は遠くなる(高divergence)ことが示唆されている。

②HAART療法下に残存するウイルスと残存メカニズムの基礎研究

本研究では、HAARTにより血中のウイルス量が長期間測定感度以下のHIV感染例のHIV-1組み込み部位を解析し、多くの残存しているHIV-1はresting CD4+Tcellでも発現している遺伝子のイントロンに入っていることが明らかとなった。すなわち、ほとんどのHIV-1は転写に対して抑制的とはいえない場所に存在していた。解析を行っている中からB細胞の分化に関与するBACH 2遺伝子領域にインテグレーションが集中している症例を発見した。これほどの強いクラスターは、これまでに報告されていないため、この症例の進行の遅延との関連を強く示唆している。

(2) 治療ワクチン及び中和抗体の研究

①中和抗体の臨床応用に向けた基礎研究

病態制御分野ではヒト型化中和単クローン抗体KD-247の臨床応用に向けた基礎研究を財団法人化学及血清療法研究所と共同で展開している。KD-247はgp120のV3-tip部分に反応し、強力な中和活性を持つ単クローン抗体であり、クワシスピーシスが保存されている感染症例のウイルスに対しても有効である。一方、本研究では、実験室R5ウイルス株や臨床分離株がどのように中和逃避を起こすかを、このKD-247を用いて検討し、中和抵抗性獲得のメカニズムを解析した。その結果、gp120-V3のtip部位の-GPGR-が-GPER-に変異した中和逃避ウイルスが誘導された。また、興味深いことに抗HIV剤の1つであるCCR5阻害剤に対しては、この中和逃避ウイルスは有意に感受性になった。このことは、V3-tipの1アミノ酸変異がエンベロープの三量体構造を変化させ、CD4やコレセプターとの相互作用に大きな影響を与えることを示唆する。また、KD-247とCCR5阻害剤との組み合わせにより強力な相乗効果を認め、臨床応用への可能性を示した。臨床分離株でも同様の中和エスケープの誘導を行い、V2領域、V3領域、C3領域のどの領域の変異が中和抵抗性に重要であるか調べたところ、低濃度の抗体からの逃避にはV2領域の変異が重要であり、高濃度の抗体からの逃避にはV3領域の変異が重要であることが明らかとなった。

②臨床分離株の中和抵抗性を克服する小分子NBD誘導体の研究

HIV-1感染症の治療は、既存の薬剤の長期使用によるさまざまな問題を抱え、HIV生活環の阻害ばかりでなく、HIV-1感染細胞を標的にする新規治療法が求められている。病態制御分野では、中和抗体の臨床応用に向けた研究の過程でHIV-1gp120のCD4結合部位に作用してエンベロープ三量体の立体構造を変化させ、中和抗体の反応性及び中和活性を飛躍的に増強する低分子化合物、NBD-556を同定した。生体内では、多くの中和抗体において、エンベロープに抗体反応エピトープが保存されているにもかかわらず、中和能が見られない。これは、エンベロープが三量体を形成し、その立体構造によりエピトープを遮蔽しているためと考えられている。この立体遮蔽を解除し中和抗体が中和エピトープに到達可能となれば、既に体内に存在する抗体でウイルスを中和できるようになる。病態制御分野ではNBD誘導体を検討し、その1つであるYYA-021 (NBD-559) がNBD-556とほぼ同等の活性を持ち、細胞毒性が低いことを見出した。病態制御分野では財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の支援を受け、更に多くの誘導体を探索し、より有効なNBD誘導体を作出することと、このような新しい治療戦略がin vivoでも有効かどうかを、動物モデルで検証する研究を展開している。

(3) 小動物モデルの開発及び治療の新たな標的の基礎研究

HIV感受性マウスあるいはラットの作製が試みられたが、十分なHIV複製の報告はなく、それを規定している宿主因子には、依然不明な点が多い。これまでの解析からHIV複製の後期過程、特にGag蛋白の成熟及び細胞質膜分画への移行、粒子放出に必要な因子がマウスに欠損していることが示唆された。十分なHIV感受性を持ったトランスジェニックマウスの開発には、HIV-1複製、特に後期過程に関与する未知のヒト特異的な因子(群)の同定が必須であることを示した。複製阻害が複数、顕著に認められるげっ歯類の細胞と異なり、アメリカミンク由来の細胞においては、HIV-1の遺伝子発現、粒子形成及び放出

が、効率良く起こることを明らかにした。またミンク由来Mv.1Lu細胞株にヒトCD4,CCR5を発現させると、HIV増殖がヒト細胞とほぼ同等に起こることを明らかにし、報告した。HIVの標的細胞に発現したシチジン脱アミノ酵素APOBEC3がHIV粒子に取り込まれ、その感染性を負に制御することが明らかにされ、マウスのいくつかの系統由来APOBEC3にも強力な抗HIV活性があることが報告された。本研究は、このHIV抑制活性がマウスのみならずラットなどのげっ歯類に個体レベルでは広く存在すること、更にラットC端側ドメインのみでHIVを抑制しうることを見出した。

3 今後の課題及び研究計画概要

(1) HIV感染症例の病態と治療の研究

HAARTの最適化の研究やKD-247の臨床応用に向けた基礎研究を継続的に行う。特に、KD-247は、米国で単剤での臨床試験が進行中である。合わせて、他のエントリー阻害剤などとの併用効果の検索から、分子メカニズムの解明を行う。HIV-1エンベロープは三量体構造の柔軟性により、中和抗体からたくみにエスケープする仕組みを持っているが、この研究はそのメカニズムを解明し克服する糸口となると考えられる。

(2) 治療ワクチン及び中和抗体の研究

現在、最も力を入れているのは新規中和単クローン抗体に関する研究である。感染症例の中には、一般の症例とは異なり、ごく少数ではあるが強力な中和抗体を持ち、生体内でのウイルスの進化が抑えられているように見える長期非進行症例が存在する。このような症例では、暴露され増殖しているウイルスとはかなり異なる株に対しても交叉中和活性が認められる。病態制御分野は現在、この長期非進行症例から多数の中和単クローン抗体を樹立し、その性質を決定している。また、中和エスケープをカバーする抗体の組み合わせを明らかにすることにより、人における交叉中和の標的を特定でき、中和抗体誘導型ワクチンの開発につながると考えている。

中和抗体はウイルス膜上の機能的エンベロープに結合できるばかりでなく、感染細胞の表面に結合し、ADCCなどの作用でこれを攻撃する。これらの効果がin vivoでも検証できれば、体内の感染細胞を減少させることが可能となり、長期間継続しなければならない現在の抗ウイルス療法とは異なる治療法の開発が可能となる。更に、新たに開発した中和単クローン抗体パネルとNBD誘導体を併用し、必要な抗体の解明を検討中である。

(3) 小動物モデルの開発及び治療の新たな標的の基礎研究

げっ歯類など小動物由来のAPOBEC分子は、個体内での生理的機能を含めて、解明されるべき興味深い問題が多く残されている。これらAPOBEC分子の種々のレトロエレメントに対する活性は、今後、詳細に解析していく必要があると考えている。

4 人員構成

表2 病態制御分野在籍者一覧

■現在籍者		
氏名	在籍期間	備考
教授		
松下 修三	1997年8月～	
講師		
吉村 和久	1999年8月～2010年3月 1999年8月～2008年3月	助教
GCOEリサーチアソシエイト		
原田 恵嘉	2008年2月～ 2008年2月～2008年3月 2008年4月～2010年3月	学術研究員 特定事業研究員
技能補助員		
河波 陽子	2006年5月～	
教務補佐員		
月足 美樹	2000年4月～	
■元在籍者		
氏名	在籍期間	備考
助手		
松見信太郎	1997年12月～1999年1月	
准教授		
小糸 厚	1998年11月～2007年5月 1998年11月～2006年1月	講師
非常勤研究員		
木村 哲也	2002年4月～2004年3月	
重兼 弘法	1998年4月～2001年3月	
客員研究員		
王 鳳香	2002年4月～2002年10月	
外国人客員研究員		
許 小侠	2001年1月～2002年11月	
鄧 国華	2001年1月～2002年2月	
劉 沐桑	2009年7月～2010年3月	
技能補佐員		
吉田(西原)久美子	1998年4月～2003年3月	
白井(富永)教子	2002年4月～2004年3月	
本田 晃子	2004年5月～2008年8月	
研究支援推進員		
阿座上友葵	2005年4月～2006年1月	
大学院生		
木村 哲也	1998年4月～2002年3月	
金 正蘭	2001年4月～2003年3月	
岩田 隆一	2003年4月～2005年3月	
祁内 梓	2003年4月～2005年3月	

氏名	在籍期間	備考
柴田 潤二	2003年4月～2008年3月	
池田 輝政	2004年4月～2008年3月	
高濱宗一郎	2005年4月～2006年3月	
松永 雄亮	2005年4月～2006年3月	
畑田万紀子	2006年4月～2010年3月	
西田 吉辰	2006年4月～2008年3月	
檜原 知里	2007年4月～2009年3月	
石川 哲也	2008年4月～2010年3月	
森園 舞	2008年4月～2009年9月	
毛利 昌平	2009年4月～2010年3月	
森山 良太	2009年4月～2010年3月	

第3項 予防開発分野

1 沿革

予防開発分野は、エイズ学研究センターの3つ目の常設分野として2002(平成14)年度に新設され、同年9月に岡田誠治教授が赴任した。設立目的(ミッション)として、①小動物(マウス)によるHIV感染・エイズ発症モデルの確立、②マウスモデルを用いた治療法開発(ワクチン・薬剤・免疫療法)とエイズの病態解析(免疫学的・ウイルス学的)が挙げられていた。年度途中での赴任のため、当初は岡田と田端一恵(技術補佐員)の2名でスタートし、2003(平成15)年2月に鈴木伸也講師が赴任した。2003年4月より原田英樹(研究機関研究員)と修士課程学生1名が、2005(平成17)年4月より日吉真照が研究室に参加した。鈴木は2006(平成18)年9月に助教授に昇任した。原田研究員は2007(平成19)年に三菱化学安全科学研究所に転出した。同年4月から1年間牧瀬直子が研究機関研究員として在籍した後、米国に留学した。教室の事務は岡村志保、遠藤優佳、徳永京子が担当した。

予防開発分野では、「エイズモデルマウスの開発と応用」と「HIV-1と血液細胞の相互作用の解明とその制御による新たな治療法の開発」を2つの大きなテーマとして研究を行った。当時は、ヒトの造血・免疫系を構築するのに適当な高度免疫不全マウスの供給が困難であったため、NOD/Scidマウスに抗IL-2抗体を投与したり、ジャクソン研究所から入手したNOD/Scid/b2micro KOマウスを用いたりしたが、これらのマウスでは造血幹細胞からヒトT細胞の誘導は極めて困難であった。そこで、新規高度免疫不全マウスの作成に着手し、NOD/ScidマウスとJak3欠損マウスを交配することにより、NOD/Scid/Jak3欠損マウス(NOJマウス)を樹立した。マウスの遺伝子背景をNOD系統にするためには、少なくとも10世代の交配が必要であり、当初はマウスの妊娠出産に一喜一憂し、Tail check(マウスのしっぽを用いたPCRでの遺伝子解析)を行う日々であった。そしてヒトのT細胞が誘導可能な高度免疫不全マウスの樹立に成功したことは、既に世界中の複数のグループからヒト化マウスの報告がなされた後であったが、大きな喜びであった。その後、NOJマウスを用いた抗HIV-1薬の評価系の確立、エイズリンパ腫治療モデル系の確立を報告し、更に新たな高度免疫不全マウスの樹立を試みている。また、HIV-1と血液細胞

の相互作用の研究では、特にマクロファージとNK細胞に注目して研究を行った。HIV-1のアクセサリー蛋白の1つであるNef蛋白がマクロファージの機能障害を引き起こすことを示し、Nef蛋白の機能阻害分子2cを同定した。また、免疫不全マウス体内でのヒトNK細胞増殖系を樹立し、in vitroでヒトNK細胞にHIV-1を感染させる系を確立した。

国際交流にも積極的に関わり、特にスエズカナル大学(エジプト)とコンケン大学(タイ)とは、C型肝炎・肝吸虫症を原因とする胆管細胞癌・エイズに関する共同研究を行い、学生や研究員を受け入れた。また、岡田はタイ国The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program Overseer Adviserとしてコンケン大学学生の研究指導を行った。大学院学生教育では、2003(平成15)～2010(平成22)年の7年間に医学修士課程9名、医学博士課程4名(2名がエジプトからの留学生、2名は社会人大学院生)が卒業した。また、特別研究学生としてタイ国コンケン大学から3名、崇城大学から1名の博士課程学生を受け入れた。特別研究学生は各々出身大学で博士号を取得した。

2 研究概要

(1) ヒトの造血・免疫系を構築したマウスの作成とHIV-1感染モデルの樹立

①新たな高度免疫不全マウスの作成

ヒト細胞が効率よく生着するために、高度の免疫不全状態のマウスの作成を試みた。NOD/ScidマウスとJak3欠損マウス(千葉大学斉藤隆博士より譲渡された)を10世代交配することにより、NOD/Scid/Jak3欠損マウス(NOJマウス)を樹立した。本マウスは、すべてのリンパ球(T細胞・B細胞・NK細胞・NKT細胞)が欠損するとともに補体低下、マクロファージ・樹状細胞機能低下を伴う高度の免疫不全状態にある。NOJマウス新生仔肝にヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植することにより、T細胞を含むヒト造血・免疫系を構築したマウスの樹立に成功した。また、Balb/c-Rag2/Jak3二重欠損マウスを樹立し、ヒト化マウスを作成した。現在、可視化したHIV-1をマウス体内で同定するためにin vivo imagingに最適化された高度免疫不全マウスを作成中である。



写真1 予防開発分野の教室員(2009年)

②HIV-1が感染するマウスモデルと抗HIV-1評価系の樹立

放射線照射したNOJマウス腹腔内にヒト末梢血由来単核球を移植し、ヒトT細胞が生着・分化する系を作成した。この系にHIV-1を攻撃接種し、更に抗HIV-1薬を投与することにより、本マウスモデルは、抗HIV-1薬の効果判定やワクチン開発、HIV-1の病態解析に有用なツールとなることが期待できる。

(2) HIV-1の血液系への影響の病態解明とその制御による新たな治療法の開発

①HIV-1のマクロファージ機能に及ぼす影響の病態解析

HIV-1の主な標的細胞の1つであるマクロファージにおけるHIV-1の影響を、そのアクセサリー蛋白でありHIV-1の病原性に深く関与しているNef蛋白に注目して解析した。その結果、Nef蛋白が非受容体型チロシンキナーゼHckと複合体を作ることによりM-CSF受容体のシグナル伝達を攪乱することを証明した。また、Nef蛋白の存在によりERKを介したM-CSFシグナル伝達系も変化し、マクロファージの分化にも影響を及ぼすことを示した。一方、Nef蛋白が活性化することにより細胞表面のM-CSF受容体量が減少することを見出し、その原因がゴルジ体におけるM-CSF受容体の成熟障害にあることを示している。また、エイズ発症を助長する重要な病原性因子であるHIV-1 Nef蛋白に注目し、Nef蛋白を分子標的とした抗HIV-1薬の開発を目指している。新たな抗HIV-1薬のスクリーニング系を開発し（特開2006-129726）、スクリーニングを行った結果、低分子物質2cにNefの機能阻害作用があることを見出した。

②HIV-1感染におけるNK (Natural Killer) 細胞の役割

HIV-1感染において、NK細胞は減少しNK活性が低下することが知られている。しかし、HIV-1とNK細胞についてはそれほど多くの知見は得られていない。そこで、in vitroでNK細胞が増殖する系を用いて、活性化によりNK細胞の一部にCD4を発現し、HIV-1が感染しうることを証明した。今後NK細胞が特異的に増殖するマウスモデルなどを用いて、HIV-1感染におけるNK細胞の役割について更に詳細な検討を加える予定である。

(3) エイズ関連悪性リンパ腫に関する研究

抗HIV-1の多剤併用療法導入後、HIV-1感染症は慢性疾患化しており、エイズリンパ腫をはじめとする悪性腫瘍の合併は、HIV-1感染者の長期予後を規定する最重要因子の1つとなっている。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、標準的治療法は確立していない。そこで、厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）「HAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究」班において、エイズリンパ腫に関する基礎的・臨床的研究を行った。

3 人員構成

表3 予防開発分野在籍者一覧

■現在職者		
氏名	在籍期間	備考
教授		
岡田 誠治	2002年9月～	
准教授		
鈴木 伸也	2003年2月～	
	2003年2月～2006年8月	講師
研究機関研究員		
日吉 真照	2005年4月～	
	2007年4月～2008年3月	エイズ予防財団リサーチレジデント
大学院博士課程		
Omar Dessouki	2005年4月～2010年3月	
Ranya Hassan	2005年4月～2010年3月	
白石 善興	2005年4月～2010年3月	

氏名	在籍期間	備考
Nopporn Chutiwitoonchai 千原 隆	2008年10月～ 2009年4月～ 2007年4月～2009年3月	修士課程
服部真一郎	2009年4月～ 2007年4月～2009年3月	修士課程
大隈 浩一	2009年4月～	
笹本 賢一	2009年4月～	
石毛 真行	2009年4月～	
Pattaravadee Srikoon	2009年10月～	
大学院修士課程		
後藤久美子	2008年4月～2010年3月	
淵上 典子	2008年4月～2010年3月	
坂本 彩乃	2009年4月～	
刈谷 龍昇	2009年4月～	
特別研究学生		
砥綿 知美	2008年4月～2010年3月	
外国人客員研究員		
Kulthida Vaeteewoottacharn	2009年10月～2010年3月	
技術補佐員		
鈴 郁子	2005年6月～	
事務補佐員		
徳永 京子	2009年6月～	

■元在職者

氏名	在籍期間	備考
研究機関研究員		
原田 英樹	2003年4月～2007年5月 2004年11月～2007年3月	エイズ予防財団リサーチレジデント
牧瀬 直子	2007年4月～2008年3月	
大学院博士課程		
山本 和巳	2003年4月～2007年3月	
大学院修士課程		
松本 貴博	2003年4月～2005年3月	
後藤 優美	2004年4月～2006年3月	
岩永寿満子	2006年4月～2008年3月	
小野 歩	2006年4月～2008年3月	
吉富 友香	2006年4月～2008年3月	
小川 純	2007年4月～2009年3月	
特別研究学生		
Wunchana Seubwai	2007年10月～2008年9月	
Chutima Subimerb	2008年10月～2009年1月	
Prasong Khaenam	2009年6月～2009年10月	
外国人客員研究員		
Manthana Mitchai	2009年10月～2009年11月	
技能補佐員		
岡村 志保	2002年12月～2004年3月	

氏名	在籍期間	備考
技術補佐員		
田端 一恵	2002年9月～2004年3月	
中村 香織	2005年4月～2006年3月	
事務補佐員		
嶋村 蘭子	2004年7月～2005年5月	
遠藤 優佳	2004年6月～2009年5月	

第4項 流行阻止分野

1 沿革

客員部門である流行阻止分野は、国内客員教授と外国人客員教授からなる。国内客員教授には、国立感染症研究所の副所長及び国立国際医療センター研究所の所長を迎え、これらの研究施設との共同研究を積極的に行っている。また、外国人客員教授には、米国・エジプト・タイから研究者を迎え、これらの研究者との共同研究を熊本で行い、その後も引き続き共同研究を展開している。

2 客員教授、准教授

表4 流行阻止分野客員教授・准教授一覧

氏名	在籍期間	所属
蟻田 功	1997年度	(財)国際保健医療交流センター
吉倉 廣	1998～1999年度	1998年：国立感染症研究所 1999年：国立国際医療センター
倉田 毅	2000～2003年度	国立感染症研究所
木村 哲	2004～2005年度	国立国際医療センター
木村 哲	2006年度	国立国際医療センター
岡 慎一	2006年度	国立国際医療センター
岡 慎一	2007年度	国立国際医療センター
岡 慎一	2008年度～	国立国際医療センター
潟永 博之(准教授)	2008年度～	国立国際医療センター

3 外国人客員教授、助教授

表5 流行阻止分野外国人客員教授・准教授一覧

氏名	在籍期間	研究課題名
Dr. Mohamed El-Farrash (Mansoura University, Egypt)	1999年度	エジプトにおけるエイズウイルス(HIV)感染の疫学的研究
Prof. Danuta Kozbor (Temple University, USA)	2000年度	HIV-1に対するT細胞機能の研究
Dr. Busarawan Sriwanthana (National Institute of Health, Ministry of Public)	2000～2001年度	HIV-1に対するT細胞機能の研究
Dr. Martin Phillip Mbonde (Muhimbili University College of Health Sciences, the University of Dar es Salaam, Tanzania)	2001年度	エイズの神経病理学

氏名	在籍期間	研究課題名
Dr. Fouda Mohamed Bahaa (Abbassia Fever Hospital, Egypt)	2002年度	①エジプトにおける32塩基欠損CCRの検出及びHIV/HCVとの関連について ②DC-SIGNとの結合に関与する HIVエンベロープ領域の決定
Dr. Mohamed Ali Borghan (Department of Biological Sciences & Chemistry College of Arts and Sciences, University of Nizwa, Oman)	2009～2010年度	HIV感染症における細胞傷害性T細胞の研究

4 活動内容

国立感染症研究所、国立国際医療センターからの客員教授招聘により、共同研究が進展した。特に国立国際医療センター・エイズ治療開発センターとの共同研究は多くの成果をもたらした。2006（平成18）年度からは臨床医学疫学機関連携事業を推進する目的で、客員教授を1名増員した。また東京連携ラボを拠点とした共同研究、大学院生の指導も開始した。2007（平成19）年度からは岡慎一客員教授による医学教育部の「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」に参加する博士課程大学院学生の指導が開始された。

第3節 拠点化等の指定・選定

第1項 臨床医学疫学機関連携事業

2005（平成17）年度より、文部科学省の戦略的研究推進（特別教育研究経費）新興・再興感染症研究ネットワークの一環として、感染症研究に対する基盤施設の強化を目指した23大学の連携事業が開始された。熊本大学は、エイズ学研究センターと医学薬学研究部が「臨床医学疫学機関連携事業」として本事業に加わった。エイズ学研究センターは、4分野が本事業に参加している。本事業では主にエイズを中心とした新興・再興感染症研究を行う11分野が参加しており、国内外の研究機関と主に治療と診断の開発を目指した連携研究を行っている。エイズ学研究センターは、国内では国立国際医療センター・国立感染症研究所・東京大学・京都大学・大阪医療センターなどと連携し、また海外ではオックスフォード大学・ニューヨーク州立大学・ロンドン大学等とエイズに関する共同研究を行っている。また国立国際医療センター・国立感染症研究所など東京の医療機関・研究機関との連携を深めるために、2005（平成17）年8月に東京連携ラボを開設し、エイズの共同研究を推進している。

第2項 熊本大学拠点形成研究A「エイズ等新興再興感染症に対する新たな治療開発を目指した研究教育拠点」

熊本大学では世界レベルの研究拠点形成を目指した研究組織の形成を行うために、大学院先導機構に2段階の拠点形成研究(拠点形成A及びB)を設定して、研究費等の補助をしている。エイズ学研究センターの4分野は、医学薬学研究部の6分野の教員と連携し、「エイズ等新興再興感染症に対する新たな治療開発を目指した研究教育拠点」(研究リーダー:医学薬学研究部満屋裕明教授、研究サブリーダー:エイズ学研究センター滝口雅文教授)を組織し、2005(平成17)年度より拠点研究Aとして採択されている。現在この拠点では、主にポスドクなどの若手研究者・大学院学生の研究、教育活動を支援している。

第3項 魅力ある大学院教育イニシアティブ「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」

文部科学省が大学院教育の改革を目指して行っている魅力ある大学院教育イニシアティブに、2006(平成18)年度「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」(プログラム実施責任者:滝口雅文教授、副責任者:原田信志教授及び満屋裕明教授)で応募し、採択された。本プログラムは、国内外から大学院生(博士課程)を受け入れてエイズに関する組織的な大学院教育を実施し、トランスレーショナル研究を推進する能力を有した研究者・エイズ専門医、HIV-1などの高病原性微生物を取り扱う能力を備えた研究者の育成を行い、次世代のエイズ・新興再興感染症に対する研究者の育成を目指したものである。2007(平成19)年度よりエイズ学研究センターを中心に本プログラムが実施され、教育拠点としての役割も増してきている。

第4項 グローバルCOE「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」

文部科学省において開始された「グローバルCOEプログラム」に2008(平成20)年度「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」が採択された。国際的人材養成は、大学院博士課程における留学生を含めた競争的環境下での組織的・体系的な教育システムである「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」(英語による授業・実習、複数の教員による研究指導、熊本エイズセミナーや国際学会での英語での発表の義務化など)と、「AIDS Research Expert Training Program (AREP)」(自ら研究を企画し実行していく能力、海外の研究者と議論し研究内容を磨き上げる能力等の向上を目指した)の2つのプログラムにより、国際的に活躍できる次世代の研究者(エイズ基礎分野の研究者及びエイズのトランスレーショナル研究分野でのPhysician Scientist)の育成を行っている。

第5項 熊本エイズセミナー

熊本大学エイズ学研究センターでは、全国の研究者・大学院学生に活発な研究の討論の場を提供することと、若手研究者と大学院生に最新の研究成果を知る機会を与えるために、2000（平成12）年度から熊本エイズセミナーを毎年9月～10月に開催している。毎年約100名の研究者・大学院生が参加し、2日間活発な議論を繰り広げている。2009（平成21）年度は10周年記念及びエイズグローバルCOEと合同の国際シンポジウムとして熊本市内と阿蘇において3日間開催され、国内外から招聘した研究者との議論が特に大学院生と外国人研究者を中心に積極的に行われた。このように、研究だけでなく教育面でも大きな成果をあげている。2007（平成19）年度からは大学院博士課程の「エイズ制圧を目指した研究者養成プログラム」の正式な授業にもなっている。

第4節 将来構想

第1項 課題と今後の取り組み

エイズ学研究センターの設立時から13年間の活動状況は、年々発展してきている。特記すべき点は、①魅力ある大学院教育イニシアティブに採択され、大学院生博士課程の教育が高く評価されている、②中期目標計画の達成度が非常に高く、その内容も熊本大学の他の部局では中期目標計画に挙げられていない革新的な内容も含んでいる、③研究成果も伸びてきており、特にエイズの免疫分野の研究は国際的にも評価され、国内では中心的な成果をあげている等である。しかしながら、以下のような課題もあり、解決に向けて取り組んでいる。

1. 教員の流動的配置・特任教員の採用による研究活動の活性化
2. 外国人客員教員（外国人客員教授・客員助教授）の採用による国際共同研究の推進
3. 研究教育支援体制の強化

第2項 センター改組への取り組み

熊本大学は、グローバルCOEの中核をなすエイズ学研究センターの改組を2010（平成22）年度より行う予定である。この改組は、①研究分野制を廃止し、柔軟な人事運営ができる研究プロジェクト制に変えることにより、センターを1つの研究単位とすること、②大学内のポスト供与により教授を2名増員し、エイズ研究分野の活性化を図ること、③准教授、助教にテニユア・トラック制度を導入し、若手・中堅研究者の活性化を促すことをその骨子としており、グローバルCOEプログラムによる事業終了後の展開を見据えて行

う。この改組により、若手や中堅の研究者が研究分野に縛られることなく、自由な発想で研究に取り組むことができるようになり、新しい視点からの研究の創出が期待される。

第3項 おわりに

HIV/AIDSに苦しむ人々の数は、世界的にはもとより、我が国においては先進諸国の中で唯一右肩上がりに増加してきており、研究体制の強化の必要性は年々増してきている。つまり、熊本大学エイズ学研究センターの存在意義はますます大きくなっていくといえる。しかし、実験研究スペースは、機器の増加や更に若手研究者の増加（外部から70名以上）で、年々手狭になってきている。今後、学内連携分野の若手が共同して研究を推進できる施設の設置も視野に入れ、施設の充実にも力を入れていきたいと考えている。そして、この人類史上最大の難敵に対抗する手段を、ここ熊本の地から世界に向けて1つでも多く発信していけるように、センター全体の力を結集していかねばならないと改めて実感している。