

分子ウイルス学

(旧・微生物学第一講座)

白澤 浩

ウイルス学は微生物学の中では日の浅い学問領域であるが，千葉大学医学部においては，細菌学教室の時代にすでにウイルスの研究が行われ，現在に引き継がれている。本稿は，細菌学教室から現在の分子ウイルス学領域に至るまでの90年に亘る歴史の概要である。細菌学教室から微生物学講座第一に至るまでの詳細は，桑田次男名誉教授が記された「千葉大学医学部八十五年史」および「千葉大学医学部百周年記念誌」を参照されたい。

【細菌学教室から微生物学講座第一に至るまで】

現在の分子ウイルス学領域は，千葉医学専門学校より千葉医科大学に昇格（1923）した時に，衛生学教室から分かれて独立した細菌学教室（1923～1969年）に始まり，微生物学講座（1969～1981年），微生物学講座第一（1981～2001年）を経て2001年の大学院大学化に伴い，分子ウイルス学領域となり現在に至っている。ウイルス学の研究は，細菌学教室の初代緒方規雄教授（1921～1941年）が在外研究員としてロベルト・コッホ研究所，ウィーンの血清研究所にて行ったバクテリオファージ研究に端を発する。

緒方教授の時代には，恙虫病の病原体であるリケッチア・ツツガムシ同定の業績に代表されるリケッチア研究が中心であった。第二代の羽里彦左衛門教授時代（1941～1949年）にも，リケッチア研究が継続され，戦後には発疹チフスワクチン製造の委嘱を受け，後に第四代教授となった桑田次男博士は恙虫病の新たな流行地の富士山麓でツツガムシの新種であるフジツツガムシを発見・同定した。

第三代の川喜田愛郎教授（1949～1968年）は日本脳炎ウイルス研究および「濾過性病原体」の著者として広く知られており，この時代に本格的なウイルス研究が教室の中心テーマとなり，後に放射線医学研究所所長となった寺島東洋三博士らによってファージ研究も行われた。川喜田教授は，1968年に千葉大学学長を務め，「生物と無生物の間」，「ウイルスの世界」等のウイルス学・病理学に関する著書を数多く著し，医学史の分野では「近代医学の史的基盤」により日本学士院賞を受賞した文化人でもあった。同時代には，国立感染症研究所所長を務め

た山崎修道博士，弱毒種痘ワクチンを開発し，後に千葉大学看護学部教授となった橋爪壮博士，独協医科大学教授となった安村美博博士，後に第五代教授となった清水文七博士等も教室にいた。

この時代に安村美博博士によりVero細胞が樹立された。名前の由来と洒落た名前の故か，Vero細胞が日本の一地方大学医学部で樹立されたことはあまり知られていない。安村博士は，千葉県血清研究所でポリオワクチン開発に関わりながら，アフリカミドリザルの腎臓細胞を分けて貫い継代培養を試み，数年の歳月を費やし執念を傾け，Vero細胞を樹立した。Vero細胞は，今や世界中の研究室で使われている細胞となり，特にポリオワクチンの製造に無くてはならない存在となった。“vero”はエスペラントで「真理」を意味し，エスペラントで「緑の腎」を意味する“Verda reno”のアクロニムでもある。

後に，安村博士が森の生活者ソーローの言葉，「真理を宣べるにはふたり必要だ。ひとりでは語るが，それを聞き入れるもうひとりがいなければ」を借りて述べているように，Vero細胞が世界中で使われるようになるには，もう一人の立役者が必要だった。日本脳炎ウイルスがこの細胞で良く増殖することを知っていた清水文七博士が米国NIHにこの細胞を持って行き，当時インビトロでの培養が困難であった出血熱ウイルスがこの細胞で良く増殖することを見つけて以来，この細胞は新興感染症のウイルス分離に活躍した。近年では，SARSウイルスの分離にVero細胞が使われたことは記憶に新しい。

Vero(ヴェーロ)細胞株の樹立

安村美博は川喜田愛郎教授のもとでSV40の宿主としてヴェーロ細胞株を樹立した(日本臨床21,1201-1215,1963)。清水文七はこの細胞株がウイルスの有力な宿主であることをNIHにて明らかにした(1969)。また大腸菌毒素の検出系となることもわが国で検証された(1974)。寺島東洋三と共にヴェーロ細胞の樹立を英文化し、国際的利用に寄与した(VERO CELLS 1983; ISBN 4-9900092-0-703047)。

2010年3月 千葉大学医学部 分子ウイルス学教授 白澤 浩

写真1: 分子ウイルス学領域廊下壁面に設置された銘板

Vero細胞樹立の記録およびVero関連の文献は清水分七博士，寺島東洋三博士によって「Vero Cells-Origin, Properties and Biomedical Applications (B. Simizu, T. Terasima, 1988, ISBN4-9900092-0-703047) にまとめられた。現在も世界中で使われ，医学の発展に貢献し続けているVero細胞の功績を称えるため，2010年3月，「Vero（ヴェーロ）細胞株の樹立」の銘板（写真1）が分子ウイルス学領域廊下壁面に設置された。

安村博士がVero細胞を樹立する際に用いたクリーンベンチは，学生実習でも使っており，教室の液体窒素タンクには，現存するVero細胞中最も若い111代のVero細胞が保管されている。

1968年に川喜田教授が学長に就任され，桑田次男助教授が第四代教授に就任し，1969年に実態に即して教室名が微生物学教室と改められた。1981年の微生物学講座第二の新設に伴い，旧微生物学講座は微生物学講座第一となり，第四代の桑田次男教授（1968～1983年）から第五代の清水文七教授（1983～1997年），第六代の白澤（1997年～）に引き継がれ，2001年の大学院大学化に伴い分子ウイルス学領域となった。

【微生物学講座第一の時代】

本項では，八十五周年記念誌「微生物学講座」に記された小史以降（1975～2001年）の微生物学講座第一の時代について述べる。

1981年に，細菌学を担当する微生物学第二講座（現病原分子制御学領域）が設置され，旧微生物学講座は，第一講座として従来通りウイルス学を担当

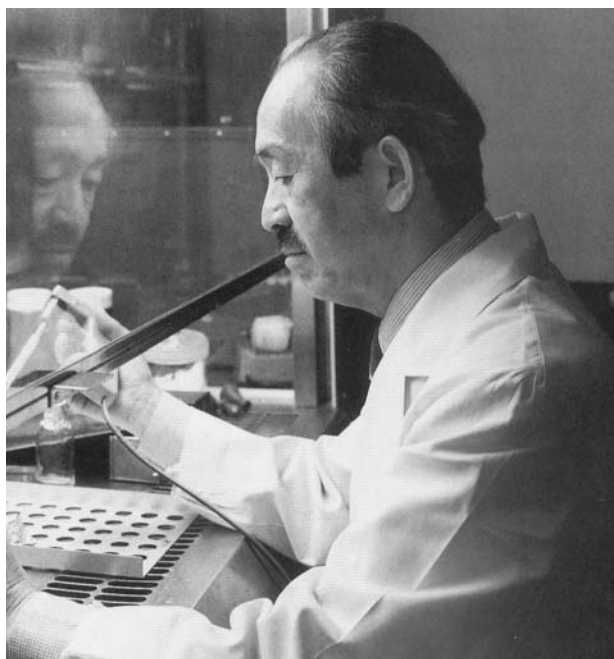


写真2: 桑田次男教授

することとなった。

桑田次男教授（写真2）時代は，腫瘍ウイルスによる悪性変換およびインターフェロン研究が行われ，インターフェロンによる腫瘍細胞の増殖抑制効果の発見へと導いた。この間の研究は，「インターフェロン研究10年」として，1993年に桑田次男名誉教授によりまとめられた。

1983年9月，清水文七博士（写真3）が国立予防衛生研究所（現国立感染症研究所）ウイルス・リケッチャ部室長から第五代教授に着任した。教室スタッフには三木隆助教授，富田善身講師，布施晃助手，鈴木信夫助手，山本友子非常勤講師（現千葉大学薬学部教授）がいたが，鈴木は1984年，本学部生化学第二講座に講師として転出し，後に生化学第二講座教授となった。三木は1987年，東京都立衛生研究所の微生物部部长に赴任し，富田が助教授に昇任した。布施は，ベルギーへの留学を経て，1989年に国立予防衛生研究所の免疫部に主任研究官として転出した。その後大学院（産婦人科学）を修了して，学術振興会がん特別研究員として教室で研究を続けていた白澤が助手に就任した。なお，清水教授在任中にウイルス学専攻の大学院を修了した西牧淳一，西牧（高橋）富久美は東亜燃料工業・総合研究所に，関根大正は東京都立衛生研究所に，多田章夫は千葉市衛生研究所にそれぞれ就職した。



写真3: 清水文七教授

清水教授は，着任後まもなく研究テーマとしてDNA腫瘍ウイルスのひとつであるパピローマウイルスの遺伝子発現と腫瘍原性をとりあげ，教室をあげてこ

の問題に取り組んだ。

産婦人科学教室との共同研究で，子宮頸癌のみならず子宮頸部前癌病変において既にHPVゲノムが組み込まれていること，組み込まれたHPVゲノムのエンハンサー・プロモーター領域とその下流の遺伝子E6，E7は常に保存され発現していること等を見出し，子宮頸癌発癌にHPVゲノムの組み込みと，組み込まれたゲノムからのE6，E7遺伝子発現が発癌に重要であることのエビデンスを世界に先駆けて報告した。当時は，HPVの子宮頸癌発癌への関与には多くの議論があったが，HPVによる子宮頸癌発癌のキーイベントとしてのHPVゲノム組

第2章 医学研究院・医学部、附属病院の歩み

み込みと、E6、E7発現の重要性は、現在では教科書的事項として述べられるようになった。

その後も、多くの臨床教室の大学院生が微生物学第一教室でパピローマウイルス研究に参加した。動物実験施設助手の伊勢川直久、産婦人科学大学院生の清水久美子、門智史、歯科口腔外科学大学院生の土屋晴仁、丹澤秀樹（現臨床分子生物学教授）、耳鼻咽喉学大学院生の仲野公一、鈴木敏幸、外科学第二大学院生の坪尚武、黄田光博、内科学第三大学院生の志賀孝、皮膚科学の江口奈緒美がパピローマウイルス研究に参加した。伊勢川は、イヌ口腔パピローマウイルス（CoPV）のクローニングに成功し、その全塩基配列を世界に先駆けて決定した。坪は、白澤と受託研究生の金明鎬（現ルイジアナ州立大学医学部准教授）が見出したHPV16型E6の転写調節活性がp53非依存性であることを明らかにした。更に、大学院生の篠論司は、この活性がRasシグナル経路を介して転写因子JUNのリン酸化に関与することを見出し、整形外科大学院生の木下知明はE6の転写調節活性にはE box 依存性の経路も存在することを見出した。

また、初期のHPV疫学研究においては、HPVの多様性が考慮されていなかったため、子宮頸部病変におけるHPV検出率は70～80%前後とされていたが、多様なHPV型を考慮した複数のPCRプライマーセットを組み合わせると、検出率はほぼ100%であることを世界に先駆けて大学院生の門が報告した。

教室で行われた癌研究はパピローマウイルス関連のみならず、がん遺伝子研究にも及び、学内外の教室との共同研究が行われた。独協医科大学外科学第一教室からは原信寿、佐々木欣郎、小児科学の角南勝介、泌尿器科学大学院生の古谷雄三、佐藤直秀、呼吸器外科学の柿澤公孝、精神科学大学院生の清水栄司（現神経情報統合生理学教授）が、がん関連遺伝子研究を行った。小児外科学大学院生の松永正訓は、神経芽腫においてN-src 遺伝子スプライシングが予後因子であること等の新知見を見出し、小児悪性腫瘍における分子生物学的研究を展開した。

千葉県衛生研究所とは親密な関係にあり、インフルエンザウイルスの実習に非常勤講師を派遣して頂く一方で、共同研究も行われ、衛生研究所の篠崎邦子が教室で学位を取得した。

この間、事務補佐員として木内多栄子、技術補佐員として阿部幸恵、鈴木茂子、技能補佐員として、国井イク子、沖永脩子、臨時用務員として深田利江が教室の教育・研究を支えた。

1997年3月、清水文七教授が定年退官し、白澤浩

講師が同年7月に第六代教授に就任した。同年に大学院（微生物学第一）を修了した篠論司が助手に就任した。

【分子ウイルス学領域の時代】

2001年の大学院大学化に伴い、微生物学第一講座は分子ウイルス学領域となった。研究では、従来からのテーマであったパピローマウイルス16型（HPV16）E6の転写調節機構、およびHPV16による不死化・癌進展機構の研究が外科学第二大学院生の指山浩志、呼吸器内科学大学院生の坂尾誠一郎、産婦人科学大学院生の川又靖貴、歯科口腔外科学大学院生の林幸雄によって行われた。更に、HPV16 E6の転写調節機構解明の過程で得た分子生物学的知見およびウイルスベクター技術を肝臓癌、肝臓癌、神経芽細胞腫、腎臓癌等に敷衍した研究が、内科学第一大学院生の平野達也、菰田文武、奥富善之、小児外科学大学院生の永竹エレナ、泌尿器科学大学院生の大隅信幸、精神科学大学院生の岡本英輝、耳鼻咽喉科学大学院生の石井友季子、熊原恵一郎、磯山恭子、歯科口腔外科学大学院生の小河原克訓、精神科学大学院生の熊切力によって行われた。

一方で、大学院生の小川知子（千葉県衛生研究所）と助教授の富田善身は、ウシパピローマウイルス（BPV）の分子疫学研究により、新規のパピローマウイルスBPV7、BPV8を同定・分離し、大学院生の金忠日、修士課程大学院生の亀山雄樹によりBPV E5蛋白質のMHCクラスI抑制機能等の新知見が明らかにされた。

また、小児外科学大学院生の齋藤武は、胆道閉鎖症とレオウイルス感染との関連性を研究・報告した。分子ウイルス学領域におけるRNAウイルス研究は、このレオウイルス研究に始まるが、2000年頃より、千葉県がんセンター消化器外科の浅野武秀博士（後に帝京大学肝胆膵外科教授）とレオウイルスを腫瘍融解ウイルス（オンコリティックウイルス）として応用する共同研究を開始した。この研究過程で、清水文七博士が米国留学中に研究し教授就任時に持参し学生実習に用いていたSindbisウイルスを対照として用い、Sindbisウイルスがオンコリティックウイルスであることを助手の篠が偶然発見した。

Sindbisウイルスの腫瘍特異的融解能の発見以降、Sindbisウイルスの腫瘍特異的アポトーシス誘導能の研究が、外科学第二大学院生の須ノ内康太、呼吸器内科学大学院生の橋本友博、五十嵐夏彦、志村龍飛、産婦人科学大学院生の海野洋一、小児外科学大学院生の武之内史子、八幡江里子、歯科口腔外

科学大学院生の今井将雄アルベルト，大学院生の王剛，元清華，修士大学院生の山端渚，武藤利彦により行われた。Sindbis ウイルスの研究は，平成18年に開業のため退官した篠の後任となった歯科口腔外科学出身の齋藤謙悟助教に引き継がれた。齋藤は，Sindbis ウイルスのエンベロープ蛋白の腫瘍特異的吸着能に着目し，Sindbis のエンベロープ蛋白リポソームを用いた癌組織を標的とするドラッグデリバリーシステムを歯科口腔外科との共同研究で開発した。

平成16年から3年間，千葉県衛生研究所，動物施設の伊勢川直久助手と共に教室を挙げて千葉県血清基金によるコロナウイルスのサーベイランス事業に取り組み，呼吸器内科学大学院生の河野正和，家里憲，修士大学院生の榎原裕子，藤原浩明により，無症候性にイヌ，ネコ等の10%前後にコロナウイルス感染が存在し，イヌ・ネコ間で種を超えた感染があること等の新知見を明らかにした。

分子ウイルス学領域になってからも，千葉県衛生研究所，東京都衛生研究所に学生実習の支援をお願いし，千葉県衛生研究所の岡田峰生，東京都衛生研究所の森功次が各研究所で行った研究により学位を取得した。平成22年に，准教授の富田善身が退官し，腫瘍内科学出身の中本晋吾が助教として加わり腫瘍内科学とC型肝炎ウイルスの共同研究を開始した。

この間，技術補佐員として鈴木茂子，小湊文，大貫和子，小堀志保子，技能補佐員として関谷章子，武田章子，加賀彰，辻村恭子が教室の雑事を支えた。

大学院大学発足時に教員3，非常勤職員3であった分子ウイルス学領域スタッフの構成は，国立大学法人化等の影響により，現在は教授1，准教授振替助教1，助教1，技術補佐員（非常勤職員）1名となっている。

（しらすわ ひろし）