

## 25. ウイルス研究所

- I ウイルス研究所の研究目的と特徴 . . . . . 25- 2
- II 分析項目ごとの水準の判断 . . . . . 25- 4
  - 分析項目 I 研究活動の状況 . . . . . 25- 4
  - 分析項目 II 研究成果の状況 . . . . . 25- 5
- III 質の向上度の判断 . . . . . 25- 7

## I ウイルス研究所の研究目的と特徴

ウイルス研究所は、1956年に「ウイルスの探究並びにウイルス病の予防及び治療に関する学理及びその応用の研究」を目的として設立された。設立当初は病理・物理部門という2部門からなる小さな研究所であったが、現在では23のグループが活発な研究活動を行っている。ウイルスは遺伝子の本体である核酸とそれを包み込む殻とから構成されるが、それ自身では増殖することはできず、宿主に感染し、宿主の様々な生体装置を利用して初めて増殖が可能となる。このためウイルスを根本的に理解するには、その宿主の生命機能を分子レベルから細胞・個体レベルまで様々な視点で理解する必要がある。このような考えに基づき、ウイルス研究所では、病気の原因としてのウイルスの研究とそれを基盤とした幅広い生命科学を両輪として最先端の研究を推進している。

ウイルス研究所では、マウス白血病ウイルスやマウス乳癌ウイルスの研究に始まり、成人T細胞白血病の原因ウイルスHTLVの発見という輝かしい業績をあげてきた。HTLVは、ヒトに悪性疾患を引き起こすレトロウイルスとして世界で初めて同定されたものであり、一連の研究によって成人T細胞白血病の診断方法が確立するとともに、予防が可能となった。この研究は、その後のエイズ研究にも大きな影響を与えている。その後、HTLVだけでなくエイズウイルスや肝炎ウイルスの研究を行っており、サルを用いた感染実験やワクチンの開発を積極的に進めている。生命科学分野ではウイルス研究所は分子生物学研究の日本における嚆矢となっており、創立当初から現在に至るまで、大腸菌から高等生物まで幅広い材料を対象として、遺伝学・生化学・細胞生物学・発生学・免疫学等の多様な分野で先導的な研究を行い大きな成果を上げると共に、数多の人材の育成に貢献してきた。ウイルス研究所は、5つの研究科（医学研究科、生命科学研究科、理学研究科、人間・環境学研究科、薬学研究科）の協力講座からなり、多くの異分野の研究者が交流するという非常にユニークな学際的研究環境を特徴としている。4つの研究科から常に100名以上の大学院生を受入れ（添付資料1 ページ①）、次代を担う世界トップレベルの研究者を育成し、社会に輩出してきた。これまでにウイルス研究所で大学院生として研究を行った27名とウイルス研究所で教員となった24名が全国の大学・研究施設等で教授相当の研究者として活躍している。また平成19年度においては9カ国から15名の留学生を受け入れ国際的な教育研究環境が形成されている（添付資料1 ページ②）。

20世紀には天然痘の撲滅が宣言され感染症は制圧されたという楽観論が広がるようになった。しかし、急速な都市化、温暖化、輸送手段の発展は新興感染症の急速な蔓延という新たな問題を引き起こすようになった。エイズウイルスの感染爆発、新型肺炎SARS、トリインフルエンザ、エボラ出血熱の出現など新興ウイルスは人類にとって大きな脅威となっている。特にエイズウイルスの世界的な蔓延は人類にとって大きな脅威となっており、その制御に向けた研究の推進は社会的にも喫緊の要務である。これに対処するため1988年に免疫不全ウイルス研究施設を設置し、1998年にエイズ研究施設として改組した。エイズ研究施設ではエイズウイルスの複製機構、動物モデル開発、治療薬の開発を推進している。またウイルス研究における動物モデルの重要性を鑑み2002年に感染症モデル研究センターを設置している。多くの新興ウイルス感染症は、本来他の動物を自然宿主としていたものが、ヒトに感染し重篤な疾患を引き起こしたものであり動物由来の未知ウイルスに感染する危険性が増大している。このような事態に対応するべく、2005年ウイルス研究所に新興ウイルス感染症研究センターが設置され、新たな研究を開始している。以上のように、感染症の勃興に即応し、かつ先見的視野を取り入れた感染症研究の推進もウイルス研究所が担う重要な社会的責務の一つとなっている。

ウイルスは最小の生命単位であるため宿主細胞の機構を巧みに利用し複製している。特にエイズウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、C型肝炎ウイルスなどの慢性ウイルス感染を引き起こすウイルスでは宿主免疫系からの逃避機構も巧妙に発達させている。このようなウイルス感染の機構を理解することは治療法開発にも必須であり、そのためにはウイルス・宿主両者の視点からの広い視野を持った研究が不可欠である。ウイルス研究所は異

なる研究領域の研究者が最先端の研究を展開しており、その相互作用が新たな研究の展開を促進している。

### [想定する関係者とその期待]

ウイルス研究所に対しては国内外の研究者コミュニティからウイルス学と生命科学・医学との先端的融合研究が求められている。

ウイルス研究所は霊長類を使った P3 実験が大規模に行える施設を有しており、その共同利用による研究推進が期待されている。既に国内外の研究者と多くの共同研究を行っており（添付資料 2 ページ参照）加えて意欲的な共同研究提案の公募も昨年度より開始している（添付資料 3 ページ①参照）。エイズウイルスの感染爆発やトリインフルエンザの脅威から一般国民のウイルス感染症研究に対する期待は極めて大きい。我々は最先端の基礎研究だけでなく個体レベルでの研究を通じて抗ウイルス剤の開発も行い、これまでエイズウイルス、C 型肝炎ウイルスに対する薬剤の開発に成功している（添付資料 4 ページ①③参照）。このような抗ウイルス剤の開発は安全・安心な社会の構築に貢献するだけでなく、日本が目指す知的立国にも極めて重要である。

大学院生・研究科からはウイルス研究所に対して融合的研究・教育組織として大学院生の教育への期待がある。ウイルス研究所は 5 つの研究科の協力講座としてこれまで多くの優れた人材を育成してきた。

## II 分析項目ごとの水準の判断

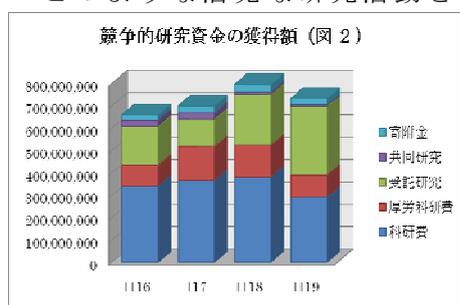
## 分析項目 I 研究活動の状況

## (1) 観点ごとの分析

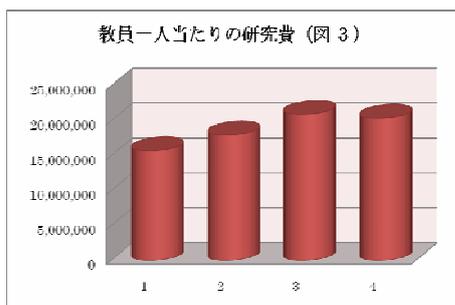
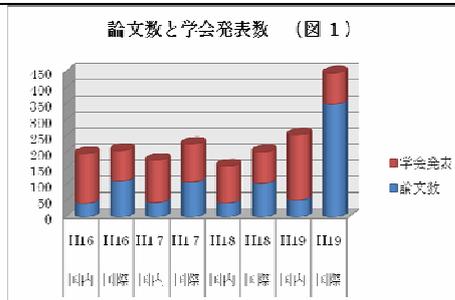
## 観点 研究活動の実施状況

(観点に係る状況) ウイルス研究所では最先端のウイルス研究とその基盤となる生命科学の融合的研究推進を使命としている。平成 16 年 4 月から平成 19 年 12 月までに発表した論文数、学会発表を図 1 に示す。Cell, Science, Nature Genetics, Molecular Cell, Nature Cell Biology, Genes and Development, PNAS 等の雑誌も含めて 1,584 編もの論文が掲載されている。

このような活発な研究活動と相まって競争的研究資金



の獲得は増加している (図 2)。平成 16 年度と比較し平成 17 年には 40,379 千円 (6%)、平成 18 年度は 135,688 千円 (21%) 増加している。平成 19 年度は教授 2 名の退職があったため若干の減少があるが、教員一人当たりの研究費 (図 3) は殆ど差が認められないことから平成 16 年度からの増加基調は継続している。これに伴い間接経費は平成 16 年度 11,519 千円から平成 19 年度には 46,942 千円へと増加している。また感染症連携研究事業に対して特別教育研究経費から平成 17 年 225,476 千円、平成 18 年度 206,000 千円、平成 19 年度 153,200 千円がウイルス研究所に支出され、感染症研究推進に使用されている。



### 観点 大学共同利用機関、大学の全国共同利用機能を有する附置研究所及び研究施設においては、共同利用・共同研究の実施状況

(観点に係る状況) ウイルス研究所は文部科学省関連施設としては唯一、大規模な霊長類 P3 感染実験が可能な施設を有しており、平成 17 年には 15 件、平成 18 年、平成 19 年には各々 20 件の共同研究を国内外の研究者と行い成果を上げている (添付資料 2 ページ参照)。平成 19 年度からホームページで共同利用研究を公募し外部委員を含む審査委員会での審査を行い、共同研究を行う体制を構築し一層の共同研究推進に努めている。

## (2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準) 期待される水準を上回る

(判断理由) ウイルス研究所は卓越した研究活動を継続しており、ウイルス・生命科学の融合的研究の推進により新たな展開が認められている。競争的資金獲得額も平成 16 年度に比べ増加した水準を保っており、増加する間接経費によって一層の研究推進・環境整備が可能となっている。また、国際学術雑誌に発表した論文数は平成 16 年の 199 から平成 19 年度には 349 へと増加している (図 1)。

## 分析項目Ⅱ 研究成果の状況

## (1) 観点ごとの分析

<b>観点</b>	<b>研究成果の状況(大学共同利用機関、大学の全国共同利用機能を有する附属研究所及び研究施設においては、共同利用・共同研究の成果の状況を含めること。)</b>
-----------	---

(観点に係る状況) ウイルス研究所が、その発見に貢献したヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであるが、発症機序は不明であった。松岡雅雄らは HTLV-I のマイナス鎖にコードされる遺伝子が白血病細胞で発現しており、発がんに重要であることを初めて証明した (添付資料 4 ページ②参照、PNAS 2006)。今まで不明であった発がん機序解明に突破口が開かれただけでなく治療上の標的が明らかとなった。

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者は日本でも増加の一途を辿っている。複数の抗ウイルス剤を組み合わせた治療法により感染者の予後は著しく改善されたが、ウイルスの根絶は不可能であり、長期に亘る薬剤の服用により耐性ウイルスの出現が新たな問題となっている。松岡雅雄らは新規抗 HIV 剤の開発に成功し、その薬剤は実際の感染者に対して大きな効果を示した。霊長類はエイズの貴重なモデル動物であるが HIV が感染できないという問題点から薬剤評価などで大きな障害があった。ウイルス研究所は霊長類 P3 レベル感染実験が可能な国内最大規模の施設を有し、国内外の研究者と共同研究を行い、薬剤効果を検証できるシステムの構築や、個体を用いた病態解析で大きな成果を上げている。サルを使った感染実験から腸管免疫の重要性が明らかとなった。その成果は 16 編の論文として報告している。

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者は長期の経過の後に肝癌を発症する危険が非常に高く、治療法開発が焦眉の急である。下遠野邦忠らはシクロスポリン A という免疫抑制剤が HCV のウイルス遺伝子複製を抑制するという発見ならびにその分子機構の解明を通じて、シクロフィリン B という分子が HCV の RNA 遺伝子複製に関与することを明らかにした (添付資料 4 ページ①参照、Molecular Cell 2005)。この研究は、その後抗 HCV 剤開発に繋がり、実際に有効な薬剤が開発されつつある。さらに下遠野邦忠らは HCV が細胞内脂肪滴で感染性のあるウイルス粒子を形成するという新たな感染機構を明らかにした (添付資料 4 ページ③参照、Nat Cell Biol 2007)。この研究は不明な点が多い HCV 複製機構の解明に繋がるだけでなく、新たな治療薬開発への基盤ともなる研究成果である。

細胞にウイルスが感染した場合、細胞はウイルスを感知してインターフェロンを産生しウイルス感染を抑制する。この感知機構に関しては不明であったが、藤田尚志らは RIG-I がウイルス RNA を感知しインターフェロン産生を誘導することを初めて明らかにした。この研究は HCV などのウイルス感染症の治療法開発にも繋がる研究成果として高く評価されている (添付資料 5 ページ②参照、PNAS 2007)。

以上のウイルス研究以外に、生命科学分野においても以下のような顕著な発見があった。発生過程の進行を制御する生物時計の実体はよくわかっていなかったが、影山龍一郎らの一連の研究によって、転写因子 Hes1 や Hes7 がネガティブフィードバックによって自律的に発現振動して 2 時間周期のリズムを刻むこと、この生物時計によって体節形成、細胞増殖、細胞分化のタイミングが制御されること、この因子以外にも自律的にリズムを刻む遺伝子がいくつかあることを示し、発生過程を制御する生物時計の実体を解明した (添付資料 5 ページ③参照、Nat Genetics 2004)。

村上洋太らは、最近注目されているヘテロクロマチンの形成に RNA ポリメラーゼ II による non-coding RNA が重要であることを初めて明らかにし、Science 誌に報告した。

本研究所ではまた、大腸菌を用いて、細胞内タンパク質動態の視点から基礎生物学的な研究を進めている。伊藤らは、リボソーム A site においてフリーの prolyl-tRNA が新規タンパク質 SecM の翻訳伸長アレストを引き起こし、これにより下流遺伝子の発現を制御する、新規の遺伝子発現調節機構を発見した。また、タンパク質の S-S 結合の形成に働く酵

素 DsbA-DsbB の膜複合体の構造を決定し、S-S 結合の形成に伴う電子伝達の経路について新たなモデルを提唱した（添付資料 5 ページ④参照 Cell 2006）。秋山らは、アルツハイマー病の発症など種々の重要な生体プロセスに関わる膜内部でのタンパク質切断(RIP)に注目し、RIP プロテアーゼの活性を初めて生化学的に示し、ストレス応答調節における役割を明らかにした。

淀井淳司らはヒト T 細胞白血病ウイルス研究で得られた抗酸化効果を有するチオレドキシンの研究を発展させ、ベンチャー企業を通じて社会への還元を目指している（添付資料 5 ページ⑤参照）。

一般に、mRNA前駆体はイントロンが除かれるまで核中に留められているため、異常なタンパク質に翻訳されることはない。大野睦人らは、このmRNA前駆体の核内保持にエキソン内の特定の塩基配列(exonic splicing enhancer、ESE)が関与することを発見した（添付資料 5 ページ④参照、PNAS 2007）。

これらの研究成果を基に 4 件の特許を取得している。

## (2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準) 期待される水準を上回る

(判断理由) ウイルス感染症に対する基盤研究だけでなく、その研究を発展させ実際に治療法開発にまで繋げ社会に対して大きな貢献がある（添付資料 4 ページ参照）。生命科学研究では、新たなパラダイムシフトをもたらす研究を行い、期待された以上の成果を上げている（添付資料 5 ページ参照）。また霊長類 P3 実験施設では国内外の研究者との共同研究によりエイズウイルス研究で大きな成果を上げている。ウイルス研究所における研究成果から設立されたベンチャー（レドックスバイオサイエンス社）ではチオレドキシンの医薬品としての応用、社会への還元を目指し研究を展開している（添付資料 5 ページ①参照）。

### Ⅲ 質の向上度の判断

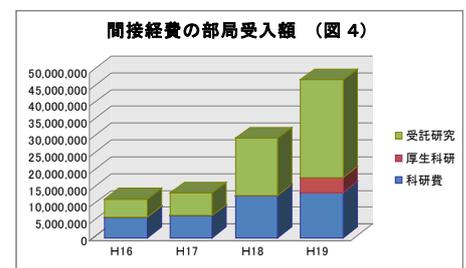
#### ①事例1「新興ウイルス感染症センターの設置と感染症連携研究の推進」(分析項目Ⅰ,Ⅱ:研究活動の状況)

(質の向上があったと判断する取組) 文部科学省特別教育研究経費による連携研究によりウイルス研究所に新興ウイルス感染症センターを設置し、独立准教授3名を雇用し各々に対して研究室の整備、研究費のサポートを行い、感染症研究を推進している。ウイルス研究所に設置されているエイズ研究施設、感染症モデル研究センターと密接な連携の基に、新興ウイルス感染症の基盤研究・人獣共通感染症・海外での調査研究を行っている。また特別教育研究経費により感染症研究に必要な機器の導入、動物実験施設の整備、ウイルス研究所内でのポストドク・支援職員の雇用を行い、研究環境の充実に努めている。さらに、文部科学省関連機関の中では霊長類感染実験が可能な最大の施設を有しており、全国の研究者と共同利用・共同研究を積極的に進めている(添付資料2ページ①参照)。

#### ②事例2「競争的資金獲得」(分析項目Ⅰ)

(質の向上があったと判断する取組)

平成16年度から獲得競争的資金は増加基調にあり、間接経費も大幅に増加している(図4)。この間接経費により研究環境整備・支援が一層、充実したものとなっている。



#### ③事例3「感染症モデル研究の推進」(分析項目Ⅰ)

(質の向上があったと判断する取組) 感染症モデル研究センターでは国内最大規模である霊長類P3実験施設で全国の研究者と共同研究を進めており、更に共同利用体制の充実を図っている(添付資料3ページ①参照)。マウスに関してもトランスジェニックマウス作製・ノックアウトマウス作製支援を行い、所内外の研究者へのサービスにより研究の円滑な推進に貢献している(添付資料3ページ②、6ページ参照)。

#### ④事例4「最先端のウイルス学・生命科学研究推進」(分析項目Ⅱ)

(質の向上があったと判断する取組) ウイルス研究所の使命である最先端のウイルス学・生命科学研究を推進し国際学術雑誌における論文掲載数も平成16年度の199編から平成19年には349編と175%増加している。Science, Cell, Nature Genetics, Nature Cell Biology, Molecular Cell, Genes and Development, PNAS等の雑誌にも多くの論文が掲載されている。