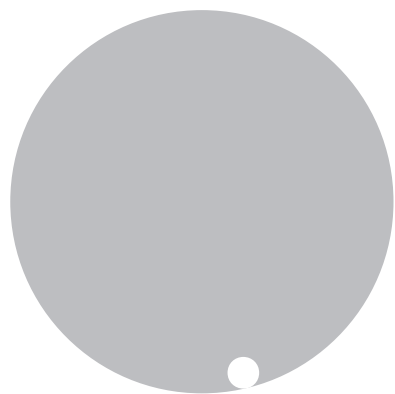




NEO-VIR●LOGY



平成29年度 新学術領域研究

ネオウイルス学

生命源流から超個体、
そしてエコ・スフィアへ

Neo-Virology : the raison d'être of viruses

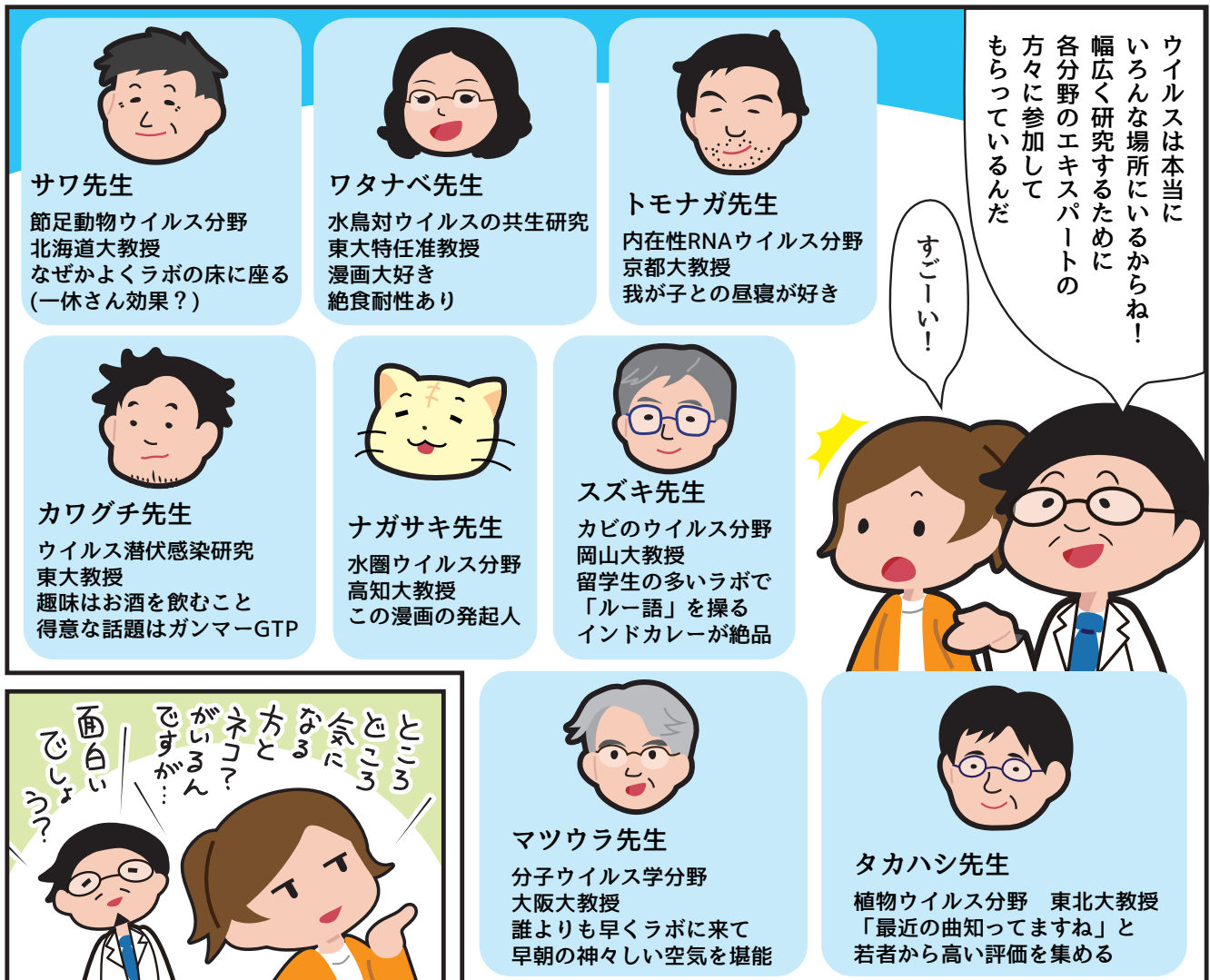
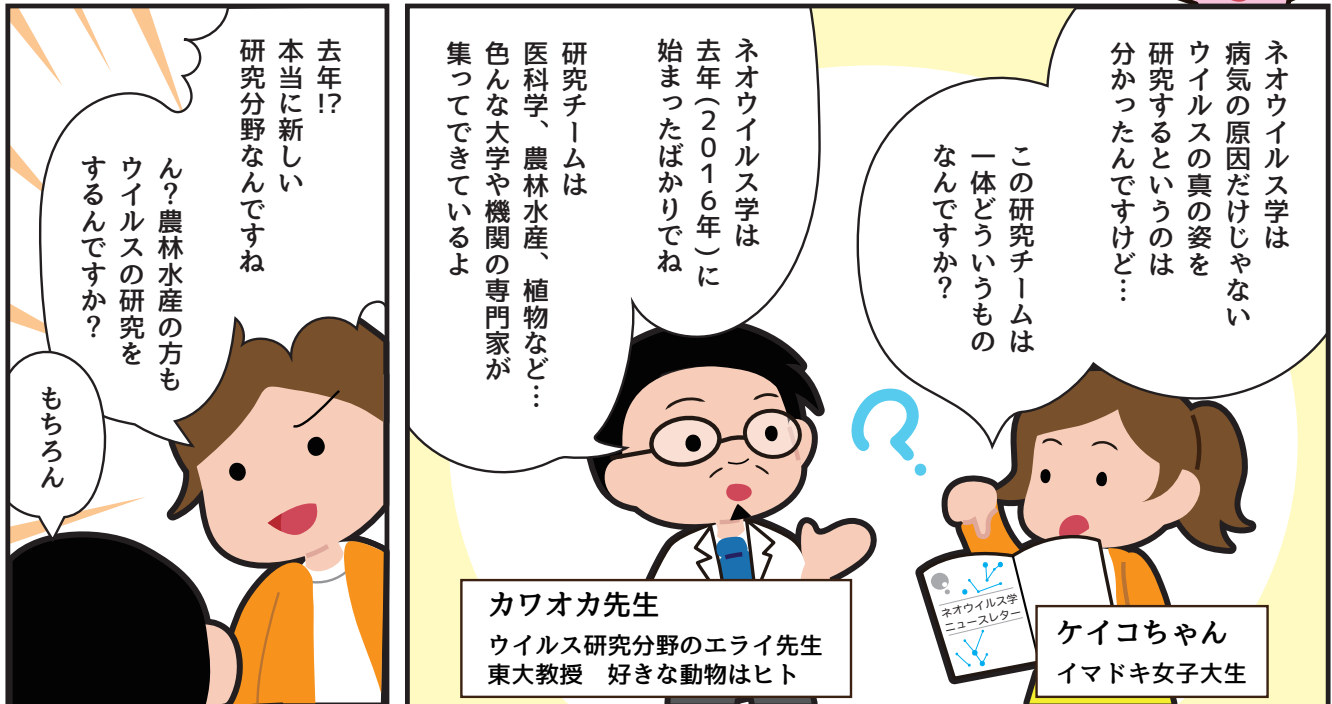


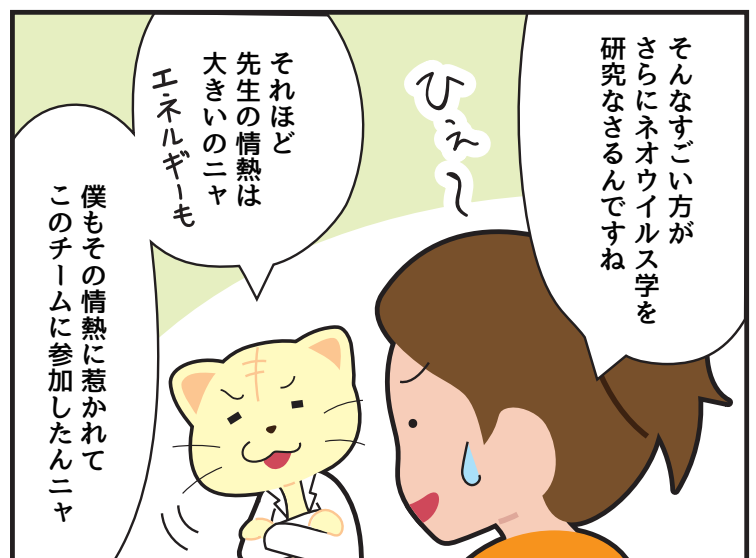
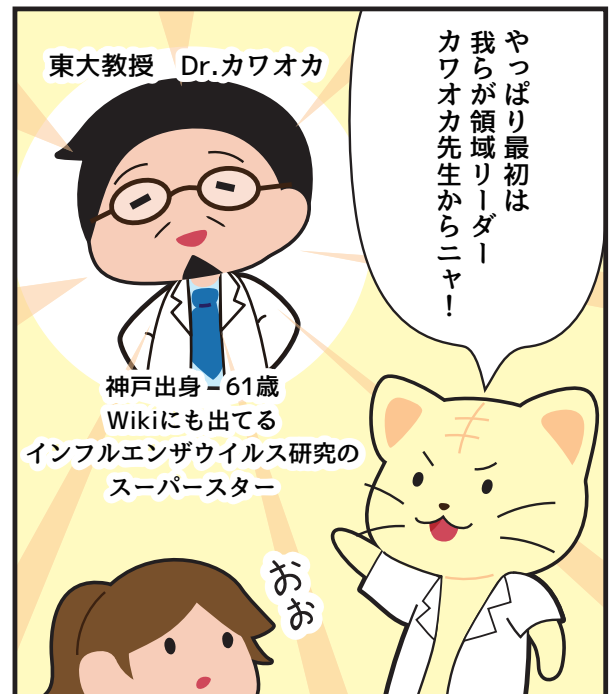
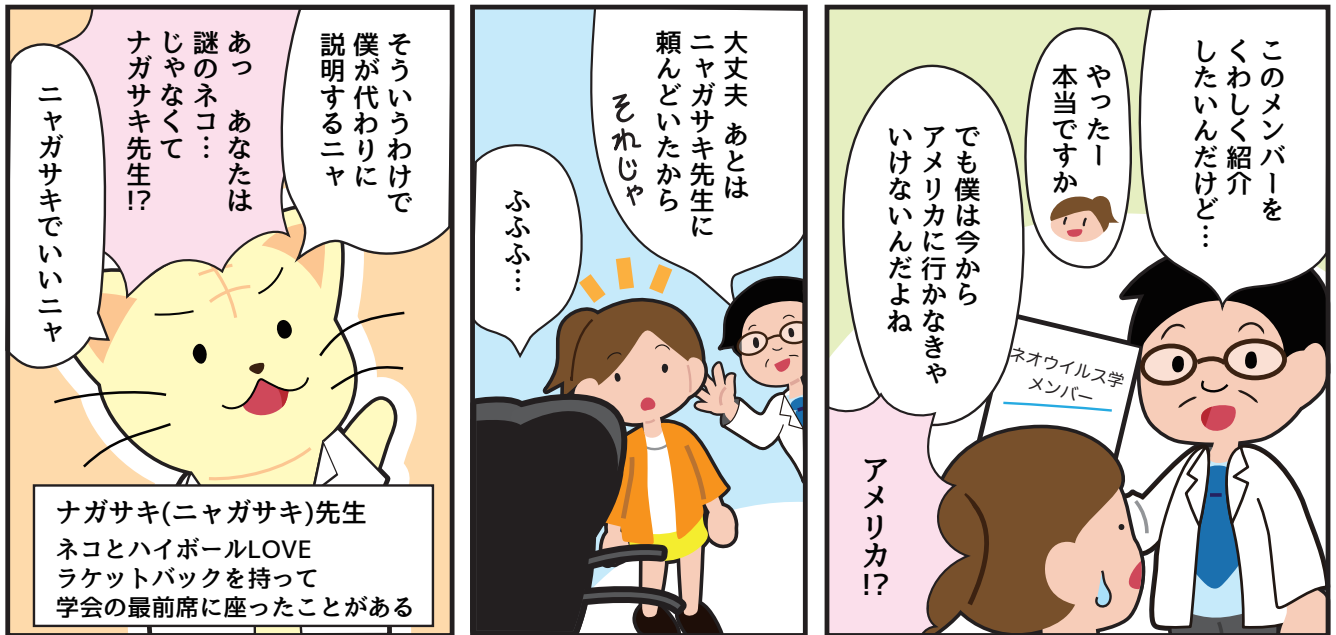
Newsletter No.02

(May 2017)

科学教養漫画シリーズ

第2話 ネオウイルス学～異文化融合物語（前編） by あきのほこ





つづく

私のウイルス研究の原点



京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
教授 朝長 啓造

先日、京都大学附置研究所・センター連携基盤主催のシンポジウムが金沢で開催され、500名以上の一般参加者を前に、やや緊張気味に話をしました。もちろんウイルスの話です。多くは金沢市内の高校生で、大学の講義ではありえない熱心さで聴いてくれます。講演後に彼らに配られた質問用紙は、これも大学生ではありえない純粋な疑問に溢れていました。『将来はウイルスの研究がやりたい』と書いているものもあり、ひどく感動したのですが、ふと振り返ると、自分がいつウイルスを研究したいと思ったのか、まったく記憶がありません。

そこで、ウイルスと出会った話をします。といっても研究の話ではありません。初めて自分がウイルスというものによる病気だと認識したときの話です。おそらく小学2年生。当時、流行していた手足口病にかかり、2-3週間学校を休んで団地の一室で寝ていた記憶があります。もしかしたら1週間ほどだったかもしれませんが。ネットによると70年代の手足口病の流行は'71年とありますので、時期的には2年生頃で間違いありません。「手足の皮がぺろりと剥けた」と母がいまでも言います。よほど印象に残っているのでしょう。

学校を休んでいる私のために、父が「アニマルライフ」という週刊誌を買ってくれました。きれいな写真入りの動物の百科事典です。毎週発刊されて、何冊かたまと別売りのハードカバーのバインダーにまとめます。病欠の間、数冊を何度も何度も飽きずに眺めていました。それほど気に入ったのならばと、病気が治ってからも毎週購読を続けてもらい、全200冊でハードカバーにして12巻の図鑑になりました。

「アニマルライフ」との出会いが、漠然と動物にかかわる仕事をしたいと思うようになったきっかけだったと思います。先日、実家から全巻が送られてきて、ふと、そのようなことを思い出しました。



私のウイルス研究の原点 2

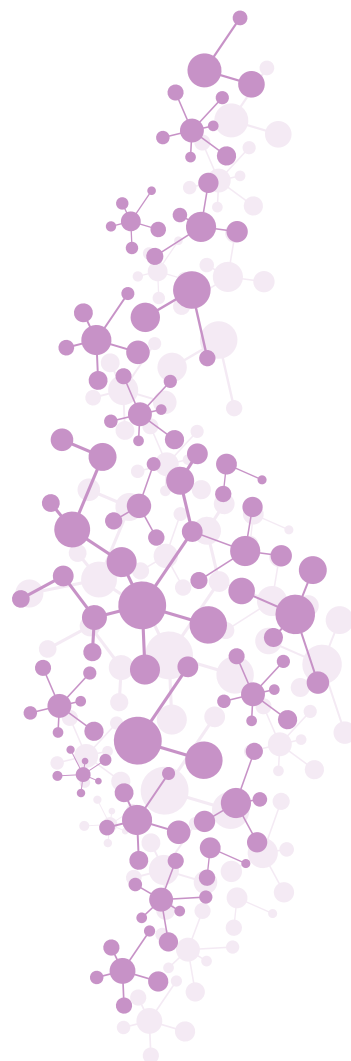
動物にかかわる仕事がしたいと思い、獣医を選びました。大学で所属した研究室は病理学。よく考えると、牛のおしりに腕を入れるより、じっと顕微鏡をのぞいている方が性に合っていたんだと思います。最初に従事した河野猪三郎先生は寄生虫学が専門でした。河野先生の十八番は、お猪口を口にくわえ、広げた傘を使って舞う「肝蛭（カンテツ）」踊り。酔うと披露してくれました。供養のつもりで肝蛭踊りの写真を探しましたが見つかりませんでした。残念！

※（カンテツ＝肝臓に寄生する原虫。その可愛い姿をご覧になりたい方は、インターネットで画像検索してみてください。）

河野先生には、『なんでもいいから楽しいと思ったことをやりなさい』と言われました。退官間際でしたので、おそらく、指導するのが面倒だったのでしょう。何が楽しいかもわからずにただ切片を切る毎日でしたが、ある時、出水のツルに寄生する原虫たちのきれいでも不思議な形態に魅了され、飽きずに顕微鏡を眺めるようになりました。モザイクのように整然と“形”を造る細胞たち。その細胞に寄生する単細胞生物。電子顕微鏡で見るオルガネラの世界。微小な世界に引き込まれた瞬間でした。

「アニマルライフ」で見た野生の王国と顕微鏡で覗いた微生物の社会。どちらも生に満ち、世代をつなぐための狡猾で多様な生き方がもつれあう世界です。小学生の時に憧憬した野生の風景を細胞の中に見たのかもしれませんが。私にとっての研究の魅力は、いまでもただ、その生の諧調を“見る”ことにあるのだと思うのです。原虫からウイルスへと対象は変わりましたが、見えない世界を飽きずに眺め続けています。

さて、京都大学に赴任する以前、私は一年だけ京都で学生生活をおくりました。正確には、学生ではなく研究生。大学院の試験に失敗し、やむなく研究生になりました。でも、今考えるとそのおかげで翌年東京に移ることができ、多くの人たちに出会えたわけですから、ま、人生何が功を奏するかはわかりません。人間万事塞翁が馬。ありきたりですが、好きな言葉です。私のウイルス研究の原点は27年前の京都です。



遺伝子とウイルスと私



東北大学 大学院農学研究科
教授 高橋 英樹

私は、現在ラボで当たり前のように行われているDNAクローニングやシーケンスの技術がまだ一般的に普及する前に、学部学生時代を過ごしました。今の若手研究者や大学院生には、そのような時代があったことすら信じられないでしょうが、私にとって、授業の中に登場する「遺伝子」という言葉は、実態をとまなわないうぼんやりとした存在でした。それでも「遺伝子」という言葉を聞くとなんだかわくわくした気持ちになったことを、今でも鮮明に覚えています。「遺伝子」一つで、生物の形質が変わってしまうとはなんて不思議なものなのだろうと考えると、高ぶる気持ちを抑えられませんでした。

一方、研究室のゼミで遺伝子クローニングの論文が紹介されても、研究室内はおろかキャンパス内のラボを訪ねて回っても、誰も実際に遺伝子を扱ったことがある人は見つからず、学部学生時代の私にとって、「遺伝子」という言葉は、強い興味を掻き立てる魅力的な響きを持ちながら、簡単に手の届くものではない存在だったのです。このような状況の中で、私の好奇心を満たしてくれた書物は、日本語に翻訳された「ワトソンの遺伝子の分子生物学 上・下巻」でした。現在では、この書

籍は版を重ねて分厚くなってしまい、全てを読み込むにはかなりの努力を必要とする大著になってしまいましたが、私が学部生のころの第3版は読破可能な厚さで、当時は分子生物学のバイブルと言われていました。私はこの本をいつも持ち歩き、二度三度と繰り返して読み込んだことが学生時代の思い出になっています。実は、この本が、私とウイルスが出会うきっかけとなったのです。



遺伝子の分子生物学 第3版
(J.D. Watson 著, 三浦謹一郎ほか 訳)

遺伝子とウイルスと私 2

ウイルスは、基本的に低分子の核酸(DNAまたはRNA)と外被タンパク質から構成されているため、この本の中で、度々、扱いやすい遺伝子として登場してきました。生物の全ゲノム構造の解明などまだ夢であった時代に、SV40やT2ファージなどのウイルスのゲノム構造やコードタンパク質の機能解析から導き出される鮮やかな結果は、研究を志す学生に強いインパクトを与えたに違いありません。私の所属していた研究室は植物を扱っていたので、研究するならば植物ウイルスという気持ちは、その頃に芽生えました。

当時は、制限酵素はもちろんのこと、ピペットマンもない時代でした。今振り返れば、その頃、欧米ではすでに自家製の制限酵素を用いてプラスミドの制限酵素地図が作成され、制限酵素断片を切り張りしたクローニングベクターの開発や、Gubler and Hofmann法により作成したcDNAにtailをつけてクローニングするなどの技術革新が始まっており、分子生物学の黎明期が終わって、発展期に突入する前夜といえるタイミングであったと思われます。したがって、私が大学院に進学する頃には、それらの技術が瞬く間に世界に普及し、様々な研究分野で遺伝子組換え技術を用いた研究によるブレイクスルーがもたらされ、ものすごい勢いで新規な知見が蓄積される時代が始まりました。植物ウイルスの研究においても、ウイルスの全ゲノム塩基配列の決定、in vitro感染性RNAを用いた実験系の確立と逆遺伝学的手法によるウイルスゲノムにコードされるタンパク質の機能解析などが、飛躍的に進歩しました。私自身も、その時代の波に乗り、広い宿主範囲を持ち、農業生産上大きな被害を与えていたcucumber mosaic virus(CMV)の病原性について、in vitro感染性RNA実験系を

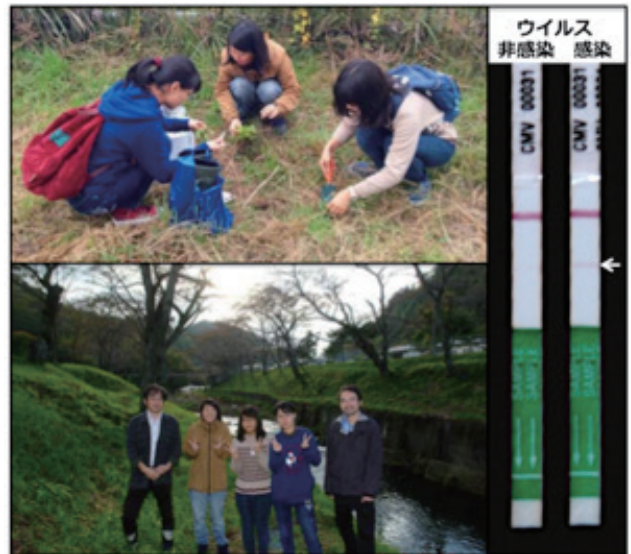
用いて病原性を決定するゲノムRNA領域の解析などを行いました。気がついてみると、遺伝子への興味をきっかけとして植物ウイルス学の研究を生業とするようになっていたのです。実験を始めたころは、塩基配列決定ひとつにしても、Klenow fragmentとアイソトープを用いてダイデオキシ法で反応を行い、手作りのゲルで泳動してX線フィルムでバンドを検出したものです。この技術は人によって技量の差が歴然としており、1回のランで長い塩基数を読むことができると、「自分の腕もまんざらではないな」とニンマリする満足感を得ることができました。

様々な植物ウイルスゲノムの塩基配列決定のブームが終わると、研究の流れは、ウイルスの増殖や宿主応答に関わる宿主因子の単離・同定にシフトしました。1995年ごろからは、RNAサイレンシングによるウイルス防御、NB-LRR型免疫受容体を介したウイルス抵抗性、eIF-4Eが関わるウイルス増殖抑制など、宿主植物がウイルスとの攻防の中で獲得してきた防御システムの分子実態や、ウイルス複製複合体を構成する宿主タンパク質の同定と機能解析が進みつつあります。実験のスタイルも私の若いころとは、大きく変わりました。至れり尽せりのキットやマニュアル本が豊富にありますし、つい最近は、MiSeqの稼働状況を、家でテレビを見ながらiPhoneのアプリでチェックできることも経験しました。技術の進歩には驚かされるばかりですし、それが科学の発展に大きく貢献していることはまぎれもない事実です。ただ、私は未だに、実験に職人芸的なテクニックが求められた大学院生時代を懐かしく思ってしまうのですが、それは、昔話を語るような年齢になったからなのでしょう。

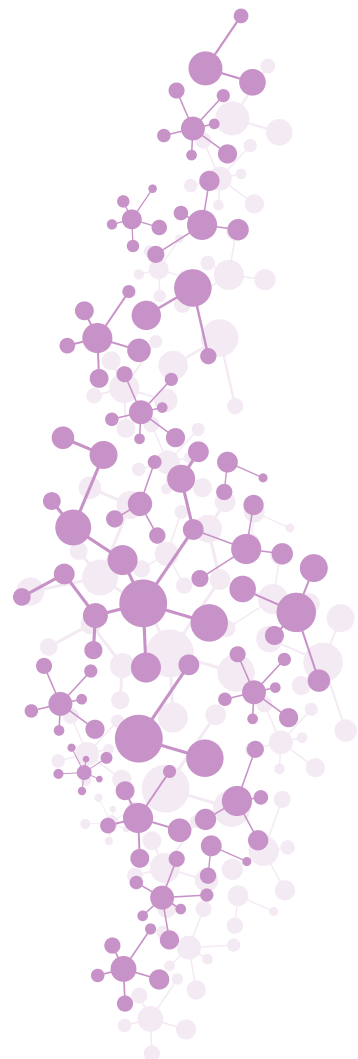
遺伝子とウイルスと私 3

何かが明らかになれば次の疑問が湧いてくる、研究とはそのようなものですが、私のこれまでの植物ウイルス研究の歴史の中で、昨年、新たに登場したのが、ネオウイルス学でした。これまでの研究対象は、病原体としてのウイルスであったため、作物への感染源として雑草のウイルス感染についての多少の研究報告はあったものの、自然界に生息する様々な植物が、無病徴あるいは生育に影響しない程度の軽微な病徴を示しながらウイルスに感染しているらしいことは、植物ウイルスの研究者の暗黙の了解事項であったように思います。ですが、その役割と意義についてはほとんど注目されていなかったのが現状でした。この年齢になって、新しい視点からウイルスを研究できる機会を得たことは、私にとって大変幸運なことです。ネオウイルスの研究に招待してくださった河岡先生はじめ本新学術領域メンバーの先生方には、感謝の気持ちでいっぱいです。

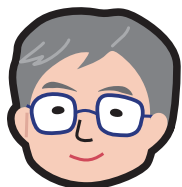
私は、自然界から植物ウイルスをハンティングするには、一般的に新緑の眩しい春から初夏が適していると思っています。植物の成長とともに、不顕性感染していたウイルスが増殖し始めたり、一時的にせよ、マイルドな病徴が現れたりする可能性があるからです。今年も春を迎え、ウイルスを求めて野山を散策しようと思います。この年になって、新しいテーマと出会うことができ、若い頃のわくわくした気持ちを再び思い出すことができたのは、研究者だから味わうことができる幸せなのかもしれません。



野外での雑草からウイルス検出
(植物ごと持ち帰ってウイルスを単離・解析します。)



ウイルスと私



岡山大学 資源植物科学研究所
教授 鈴木 信弘

今では求められることも少なくなりましたが、読者の皆さんは、海外渡航の際に記入する出入国カード、あるいは携帯品・別送品申告書の『職業欄』を埋める際に、戸惑われた経験がありませんか？

「科学者」か、「研究者」か、「大学教員」か。

筆者は、『職業欄』にこの3つのうちのどれを記入するかでしばしば悩むことがあります。

「科学者」というと何となく、立派な研究業績に裏付けられた哲学を持っている学者をイメージが強く、到底そう名乗る気にはなれません。

かと言って、「大学教員」として立派に教育を行い、社会人としても範となるような生活態度でいるかという、自信が持てないような気がします。

以前は迷わず、「研究者」と書いていました。しかし、最近は自分の手で実験する時間がめっきり減り、研究者と書くにはこそばゆい気がして戸惑うようになりました。まあ、研究者としては他にも重要な仕事（予算獲得、研究立案、論文発信…）も多々あるので、迷う必要などないのかも知れませんが…。普段の研究者の集まりでよく尋ねられる類似の質問に、「あなたは何を研究していますか？」というのがあります。この質問には、20代の時分から、迷わず書くことができました。そのウイルス（研究者）との出会いを紹介させてもらいます。

筆者が自分で「ウイルス」という存在を強く意識するようになったのは、大学の学部で卒論研究を始めた時だったと思います。研究テーマは「宮城県に発生する野菜のウイルス病」でした。当時の指導教官兼メンターの白子幸男先生（当時東北

大助手）と一緒に、宮城県内各地の野菜から、ウイルス病に罹っていると思われるサンプルを採集し、ウイルス粒子の遠心分離と電顕観察、ゲル電気泳動による外被タンパク質の同定を片っ端から行いました。勉強が苦手な筆者にとっては、今思うとそのときの自分に非常に適した（力業の？）課題であったと思います。

なかでも、白子先生と一緒に彼の車で、あるいはひとり自分のバイクで県内をサンプリングして回るのはとても楽しい時間でした（このバイクSUZUKI GT250は、購入時より高い値段で売ることができるくらいの、知る人ぞ知るプレミア機種でした！）。

この卒論研究のテーマ、指導教員との出会いが、私にとっての「ウイルスとの出会い」の瞬間だったように思います。

その後、私は進学し、修士・博士課程では、宮城県産のキュウリ、スイカ、メロンなどのウリ科植物に感染するウイルスの研究を行いました。本領域（ネオウイルス学）のメンバーである東北大教授・高橋英樹先生は、修士課程で研究を共に進めた同門の仲間です（当時から優秀な方でした）。

さて、私の最初の赴任地である秋田県立農業短期大・生物工学研では、2本鎖RNAをゲノムに持つイネ萎縮ウイルスのゲノム配列決定を研究テーマとしました。このウイルスは通常「植物ウイルス」として扱われるのですが、実は昆虫宿主との親和性が顕著に高いウイルスでした。こ

ウイルスと私 2

ここでは、分子生物学のイロハを草野友延先生から学ばせていただきました。当時の古典的な方法でウイルスRNAの塩基配列を決めることができた時(サンガー法のオートラジオグラフを見た時)の感動は、今でも忘れることができません。様々な新しい技術が開発され、ノーザン、サザンさえも見かけることがほとんどなくなった現在、当時の伝統的な方法論に少なからず郷愁を覚えるのは筆者だけでしょうか。

またこの時期には、本領域メンバーの阪大教授・松浦善治先生から、正真正銘の昆虫ウイルス(バキュロウイルス)の扱いについて手ほどきを受けることができました。当時のバキュロウイルス発現系は、プラークアッセイを基にした組換えバキュロと野生型バキュロの選別が必要であるなど、なかなか難度の高い技術が求められました。なので、松浦先生の『匠の技』には甚(いた)く感動させられたものです。

程なく最初の赴任地を退職し、メリーランド州立大生物工学研のDonald Nuss教授の門戸を叩きました。思い切った決断だったと思います。そこで始めたのが、現在も携わっている菌類ウイルスの研究です。写真は、クリ(栗)／菌類／ウイルス3者間の相互作用を調べるための生物検定に必要となるクリ枝のサンプリング風景です。

それから何年かして、PI(研究室主催者)のポジションへ応募を始めました。自分の研究室を持てるのであれば、地域へのこだわりはありませんでした。十指に満たないほどのアプライでしたが、米国の研究室からオファーはなく、おそらく落ち込んだとは思いますが、不思議なことにあまり記憶に残っていません。幸いそのうち、アジアの研究所2つからオファーを受けることができました。その中の一つが岡山大学の資源植物科学研究所・植物／微生物相互作用グループ(当時、玉田哲男教授が主宰者)、筆者

が現在もお世話になっている機関です。

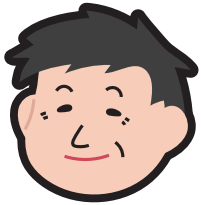
先日出席した学会で、面白いお話を聞くことができました。体内時計研究の権威でNAS会員でもあるダートマス大学・Jay Dunlap教授が、とある基調講演でご自身の経歴や指導してきた後進研究者のお話をされたときのこと。それまでエリートコースを歩まれている方だとばかり思っていた彼ですが、実はポスドク時代に200件以上応募して、インタビュー(面接)に招待されたのはたった1件。しかもそれが彼の現在の所属機関であるとのこと。人の運命というのは面白いものだと感じました。

筆者も30年以上、植物ウイルス、昆虫ウイルス、そして菌類ウイルスの研究に勤しんできました(幸か不幸かヒト病原性ウイルスを材料として扱ったことはありません)。これらのウイルスは、どれも愛おしい存在です。考えてみたら女房より長く付き合ってきているウイルス種もあり、ただならぬ愛着が湧くのも当たり前かと思うこの頃です。



1998年頃、ウエストバージニア州で
実験に使うクリ樹の休眠枝を同僚と採集

アフリカの水を飲みし者



北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター
教授 澤 洋文

2005年4月、私は、北海道大学に新たに設置された人獣共通感染症リサーチセンター（人獣センター）の分子病態・診断部門に教授として就任しました。人獣センターの重要なミッションの一つは、人獣共通感染症病原体の自然界における存続メカニズムを解明し、その出現予測、予防と制圧を目指して全地球規模の疫学調査を展開することです。このミッションに基づいて、私もアフリカのザンビア共和国での疫学活動に深く関わることになりました。

2006年1月には、アフリカ在住の経験を持ち、原虫病の権威でもある杉本千尋先生等とザンビアに渡航しました。私にとっては初めてのアフリカ渡航。また人獣センターに就任してから初めての海外出張でもありましたので、非常に緊張いたしました。渡航前に「昆虫だけは絶対に食べれません。」と宣言したことも鮮明に覚えています。

私が訪問した当初は、ザンビア大学内に未だ実験室も設置されておらず、ザンビア大学の獣医学部のスペースを一部貸して頂き、日本から輸送したアイソレーターを組み立てるところからのスタートでした。また今ではルーチンになっております「げっ歯類動物やコウモリの採集」についても、当時は採集ポイントが分からず、色々な方にコウモリを見たかどうかの聞き取り調査をしたものです。疫学調査は本当に大変だと感じました。

私共のカウンターパートであるザンビア大学

獣医学部と北海道大学獣医学部は、30年間の共同研究の歴史を持ち、JICAの支援でザンビア大学に獣医学部を設置して以来、長年に亘り人的交流を続けております。そのお陰で、共同研究を進めるのも非常にスムーズで、2008年3月にはThe Hokudai Center for Zoonosis Control in Zambia (HUCZCZ、北大ザンビア拠点)が設置され、開所式には初代ザンビア大統領であるカウ ندا元大統領も出席されました。その後、私共はコウモリ、げっ歯類動物、そして現在の対象である蚊、ダニをザンビアで採集する様になりました（図1）。最初にザンビアを訪問した際に、現地の方から「アフリカの水を飲んだ者はアフリカに戻ってくる。」と言われ、それは無いと思っていましたが、気付くとザンビアへの渡航回数は既に50回に達しました。



図1
ザンビアの草原にて。子犬ぐらいの大きさの齧歯（げっし）類動物であるガンビアンラットを捕獲するためのトラップを仕掛けに行く。

アフリカの水を飲みし者 2

ザンビアでの活動は日本とは全く時間軸が異なります。私は割とせっかちなのですが、ザンビアに着いた瞬間に考え方をシフトして、まあしょうがないねと思う様に心がけるようになりました。空港に実験器具が着くので引き取りに着てくださいという連絡が入り、空港に向かう。が、先ず担当部署が判らない。たらい回しにされて、ようやく部署が判ったと思ったら、もうお昼。そのまま昼休みの2時間を待たなければならない、ということもごく日常。時間つぶしをする物を持って行かなかったときには、空港のアスファルトのアリを見て時間を過ごしておりました。日本での時間感覚は通用しません。

また、疫学調査でも大変なことがたくさんあります。特に辛かった思い出は、まだザンビアでの調査の初期の頃、インフルエンザウイルスの調査で野鳥の糞を採集しに行った際に、道が悪く、4WDを降りて現場まで行かなければならなかった時のことです。つなぎを着て長靴を履いて、炎天下の中、はるか遠くの地平線の近くまで半時間の行軍。現場で糞を採集し、再び徒歩で車まで(図2)。戻った際には脱水状態になるかと思いました。これらの経験から、何処に行くにも常に、文庫本と、水のボトル、携帯電話を持参するようにしております。



図2
ザンビアの草原で長い距離を歩いて野鳥の糞を採集しに行く前。はるか遠くにレイヨウの一種のレッチェが見えます。

洞窟でのコウモリ、その糞、ダニの採集もかなり過酷です(図3)。30度に達する高温の中、タイベックを着て、N95 マスク、グローブ、ゴーグル、ヘッドライトを装着し、トーチを持って、洞窟の中で作業をします。時期によっては洞窟の天井に何千匹以上ものコウモリが生息しており、手持ちのトーチライトで上を照らすと、ゴゴゴゴという轟音と共に、夕立の様に彼らの尿が降ってきます(図4)。暑いので中での作業は1時間が限界。作業終了後、外でグローブを脱ぐと汗がコップに半分ぐらい溜まっていることもありました。

これらの苦勞を乗り越え実施した疫学調査の結果、多数の新規ウイルスを発見し、得られた成果をまとめた論文は30報となりました。現在ではザンビア以外の国でも疫学調査を行っております。



図3
コウモリを採集しに洞窟内へ。最後尾は大場講師、その前の1人おいて前が私。ヘッドライトを装着しています。

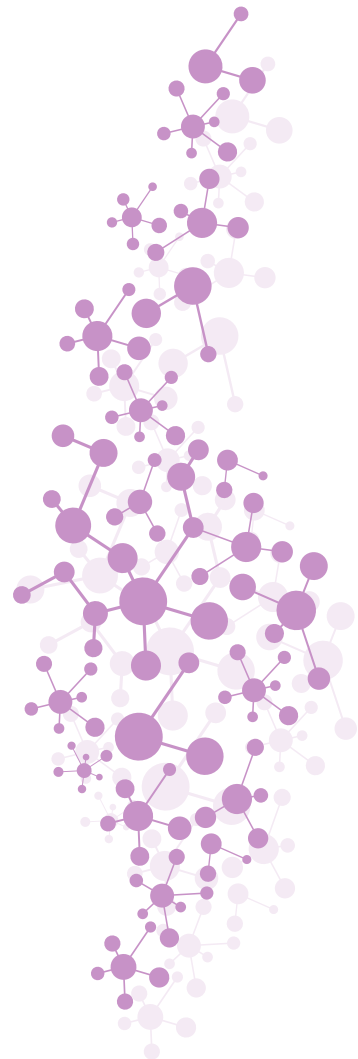


図4
写真を撮ると洞窟の中はホコリやミストが立ち込めています。

アフリカの水を飲みし者 3

今回は、疫学研究をご紹介しましたが、私共の研究室では節足動物媒介性ウイルス、狂犬病ウイルスの基礎研究、ウイルス感染における宿主応答（特にウイルスタンパク質と宿主タンパク質の相互作用）の解析、塩野義製薬会社を初めとする他機関との共同によるウイルス感染抑制化合物の探索等、基礎研究・開発研究も進めております。是非、ホームページもご参照ください (<http://www.czc.hokudai.ac.jp/pathobiol/>)。

早いもので、私も今年で57歳になります。これからも体力と気力が続く限りウイルス研究を続けて行く様努力しようと思っております。皆様方と一緒にウイルスについての新たな事実を見出して、理解を深めると共に、人獣共通感染症の克服に向けて進んでいけたらと思っております。



編集後記

ネオウイルス学ニュースレター第2号、発行が大幅に遅れました。お詫び申し上げます。
この号では、4名の領域メンバーの先生方をお願いし
それぞれの『ウイルスと私』物語を執筆していただきました。
全く違った分野で活躍してきた研究者同士が、類い希なる縁により本領域研究で出会い、
お互いの世界を拡げながら交わっていく。お互いを好きになっていく。高め合っていく。
凄く素敵なことです。4名のエッセイを読み、
彼らの今が、熱い情熱と着実な努力によって築き上げられているのを改めて知り、
編者の立場にありながら甚く感動してしまいました。
第1号に掲載した本領域の紹介漫画、いろんな方からお褒めの言葉をいただきました。
企画者としては嬉しい限りです。今回は豪華カラー2ページ版。
漫画の中でも本領域のメンバーや研究内容を少しずつ紹介していけたらと思っています。
あきのさん、ありがとう。
引き続きご愛読の程よろしくお願い申し上げます。



編集担当 長崎 慶三



新学術領域ネオウイルス学では、
本体ホームページ <http://neo-virology.org/>
の他に、3種類のSNSを用いて情報を発信しています。



Facebookページでは、ホームページ上に載せきれなかった写真を、
文章とともにたくさん掲載しています。
<https://www.facebook.com/neovirology/>



Twitterでは、本領域の活動をコンパクトにお知らせ。
旬な論文の紹介なども行っています。
<https://twitter.com/Neovirology/>



Instagramでは、「研究を語る研究者はかっていい」をコンセプトに、
本領域で活動する研究者達の肖像を発信しています。
<https://www.instagram.com/neovirology/>

ぜひご覧いただき、反応やコメントを入れてみてください！