

人獣共通感染症の防遏に向けた ポストゲノム研究の推進

免疫研究部長
横溝 祐一
YOKOMIZO, Yuichi

はじめに

安全性と信頼性は食をめぐる消費者の最大関心事の一つであり、畜産物商品の市場価値を決定する重要評価ポイントともなる。言うまでもなく、畜産物の安全性を脅かす最大のリスク因子は人獣共通病原体である。一昨年の国内での BSE 発生に端を発した食への不信を打開するために、新年度から農林水産省・生産局所属の衛生課は衛生管理課として消費・安全局に移行し、畜産物の安全性を脅かす病原体や化学物質の汚染防止に向けたリスク管理・監視の業務を重点化する方針を示した。このような新しい行政施策に呼応して、動衛研は本年4月から「BSE 及び人獣共通感染症制圧のための技術開発」と題する新規大型プロジェクト研究を開始する予定である。本稿では後者の人獣共通感染症を対象とするプロジェクト研究の意義と構想について紹介する。


1. プロジェクト研究の目標と意義

本プロジェクトは農林水産省からの委託研究の一つであり、動衛研と大学及び民間研究機関との連携研究により家畜・家禽とヒトの健康を脅かす感染症に対する高感度・迅速診断技術の開発ならびに標的病原体に選択的に作用する増殖抑制物質や次世代ワクチン等の新技術開発を最終目標とする。本研究が標的とする主な病原体候補は鳥インフルエンザウイルス、ウエストナイルウイルス、ニパウイルス、炭疽菌、腸管出血性大腸菌、サルモネラ等であるが、畜産物の安全性を衛るという観点からは、E型肝炎、ボルナ病等の原因ウイルス、リステリア、マイコバクテリア、レンサ球菌等の細菌そして人獣

共通寄生虫等の重要性にも注目している。周知のように病原体が大増殖する場合は感染を受けた家畜や野生動物の体内であり、消化管内で増えた腸管出血性大腸菌やサルモネラは糞便中に大量に排泄される。そして動物体内での病原体の増殖は、選択や変異を経て強毒病原株の出現リスクを上昇させることも知られている。したがって、人獣共通病原体の家畜・家禽への感染は食肉、酪農産物、鶏卵等への汚染を介して食の安全性を脅かすだけでなく、保菌・感染動物からの分泌物・排泄物（堆肥）による牧草、畑地、果樹園・河川環境等の汚染あるいは媒介性節足動物（昆虫やダニ）を介して、ヒトの健康への危害要因となる。人獣共通病原体による感染症の農場段階での制圧を目指す本プロジェクトは、畜産物のみならず果実・野菜の安全性と河川水環境の健全性の向上をもって食品衛生、公衆衛生の改善にも大きく貢献することになる。

2. ポストゲノム研究開始の背景

人獣共通病原体の多くはヒトと動物の両方での増殖を可能にするための利己的な生き残り戦略を備えている。すなわち動物体内に侵入した病原体は自身を変身させたり、宿主の生体防御機能を抑制して、免疫系による攻撃や抗菌物質からの攻撃を回避するための巧妙な遺伝子発現制御戦略を備えている。このような狡猾な病原体を制圧するためには病原体の感染・増殖・潜伏化・変異に係わる病原体・宿主動物の双方の遺伝子発現制御機構とタンパク質の種類・機能の網羅的解明に研究の切り口をおくことが必須であろう。近年、多くの人獣共通病原体のゲノム全塩基配列が決定されつつあり、動衛研が



平成7～12年度に実施した「病原微生物の遺伝子解析と利用技術の開発」プロジェクトでも、いくつかのウイルス、細菌、寄生虫等の病原性に関与する遺伝子の単離と組換えタンパク質の生産に成功した。また平成9～14年度に実施した「組換えサイトカインを利用した家畜疾病防除技術の開発」では家畜のサイトカインやサイトカインレセプター等の遺伝子のクローニングと組換えサイトカインの大量生産技術の開発を達成している。このような病原体及び動物のゲノム情報とタンパク質に関する研究実績をもとに、病原体の環境適応、新形質獲得、毒性発現、攻撃回避、細胞内移動・潜伏、免疫誘導、薬剤耐性等に関係する遺伝子群の構造と発現制御機構ならびに機能タンパク質群を広範に探査するポストゲノム研究へ臨むこととなった。

3. ポストゲノム研究の展開

ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクスなどが本プロジェクトの有力研究手法となる。コンピューターによるゲノム情報の網羅的検索をもとにゲノム構造の解析や未知遺伝子の機能解明を目指すゲノミクス研究により、病原体の変異機構、環境適応機構、そして強毒株や薬剤耐性株の出現機構等をさぐることができる。さらに病原体や感染細胞で転写発現されるmRNAのプロファイルを解析するトランスクリプトミクスは感染や発病に関係する重要遺伝子を特定することに役立つ。一方、プロテオミクスでは、2次元電気泳動、高速液体クロマトグラフィー、質量分析計を用いて細胞や組織の全タンパク質構成プロファイル（プロテオーム）を解析し、ついで注目すべきタンパク質の

構造解明やタンパク質間の相互作用解明へと進み、最終的にタンパク質の機能を明らかにすることができる。プロテオミクスを活用すれば、ゲノム配列情報からは全く予想できない多数の未知タンパク質の発見も期待できる。

病原体のプロテオミクス研究の具体例として、動物体内増殖菌／培養菌、強毒菌／弱毒菌あるいは抗生物質添加培地／非添加培地での増殖菌のプロテオーム比較、そして宿主動物側については感染細胞／非感染細胞あるいは健常組織／病変組織のプロテオーム比較をあげることができる。このようなプロテオームの発現差異分析法を differential analysis と呼ぶが、この中から有意の増減を示すタンパク質をとりだし、構造解析や機能解明にまで発展させられれば、病原体の体内増殖や生き残りに関わる重要タンパク質あるいは宿主側の感染抵抗性や発病に関わる重要タンパク質の同定に到達することができるだろう。

最近のプロテオミクス関連の専門誌上に、「結核菌感染マウスの脾臓由来のT細胞を入れた96穴培養プレートに二次元電気泳動で単離した結核菌の300種類以上のタンパク質スポットを加えた反応系で、T細胞からのインターフェロン γ 産生を強く誘導する30種類のタンパク質が選択できた」という論文を見かけた。その中にはアミノ酸配列からみてたくさんの未知タンパク質が含まれていたという。また、昨年（2007年）の第7回国際パラ結核病研究集会では「パラ結核菌（ヨーネ菌）感染動物の病変部からの回収菌と培養菌との differential analysis から腸管細胞内増殖菌では特定タンパク質の発現



有意差が、また本菌に感染した細胞では非感染細胞に比べて特定 mRNA 転写量に増加がみられた」という報告があった。これらの新規に発現するタンパク質や遺伝子の中から旧来の技術では得られなかった診断用あるいはワクチン用の製剤候補として有用な遺伝子や抗原タンパク質が発見される期待が高まっている。

4. プロジェクト研究の社会的貢献

本研究の推進により、病原体が動物体内での増殖時、免疫系との接触時、あるいは薬剤暴露時に作動する遺伝子や新規発現するタンパク質の本体が解明され、ついでそれらの機能が明らかとなることが期待される。この研究成果は病原体が動物体内で生き残るために繰り出している遺伝子戦略や分子戦略の解読に役立つであろう。そして、その解読情報は病原体の増殖や強毒化あるいは細胞内潜伏を遮断したり制御するための画期的な新技術の開発へと発展させることができるにちがいない。具体的には旧来のワクチン、抗菌剤、駆虫薬、消毒薬の概念をブレークし、かつ生体・環境にやさしく安全な次世代の予防・治療技術開発へと発展することが期待されよう。

高価格ながら消費者に歓迎されるサルモネラフリー鶏卵や SPF 豚肉を引き合いにだすまでもなく、農場段階での人獣共通病原体の清浄化は畜産物の安全性・信頼性という品質面からの付加価値創出にも大きな波及効果をもつと確信する。このように本プロジェクトの成果は、最終的に畜産物の安全性と農場環境の健全性の向上を介して人の健康増進に役立ち、ひいてはわが国の農畜産物の国際競争力の向上と農業経営の改善に貢献できると考えている。

用語解説

ゲノミクス：ゲノムは染色体及びプラスミドの全構成遺伝

子の情報を意味する。ゲノミクスは既知のゲノムデータベースのコンピューター検索によって、解析対象の病原体や細胞のゲノム情報の構造と機能を解明する研究である。

トランスクリプトミクス：トランスクリプトームはゲノムの遺伝子から転写発現される mRNA 全体を意味する。トランスクリプトミクスは動物細胞や病原体の成熟・生理条件・外部刺激に応じた mRNA の質的・量的な変化を DNA チップ (DNA マイクロアレイ) を用いて網羅的に解析する研究である。

プロテオミクス：プロテオームは細胞や体液の全構成タンパク質を意味する。プロテオームの量的・質的変動、タンパク質の構造・機能の解明ならびに各種タンパク質の相互作用 (ネットワーク) を解明し、獣医学分野であれば、そのタンパク質情報を疾病の予防・診断・治療に役立てる総合研究がプロテオミクスである。遺伝子から転写された mRNA は選択的スプライシングを、また翻訳後のタンパク質はプロテアーゼによる限定分解、糖鎖や脂肪酸の付加などのプロセッシングあるいはリン酸化やアセチル化などの化学修飾を受けるので、タンパク質の網羅的解析から切り込むプロテオミクスはゲノム解析では得られない多くの情報を与えてくれる。実際、ヒトでは 3 ~ 4 万個の遺伝子から 20 ~ 200 万種類のタンパク質が作られると考えられている。2002 年から理化学研究所を中心に 1 万といわれる蛋白質の基本構造のうち 3000 種類の構造・機能解析をすすめるの プロテオミクス研究 (タンパク 3000 プロジェクト、予算額 118 億円) が始まった。農水省では農業生物資源研究所がイネの有用タンパク質・遺伝子の単離と構造・機能の解明を目指すプロテオミクスプロジェクトを 2000 年からすすめている。