

## 私のウイルス性下痢症の研究

牛島 廣治 東京大学 名誉教授 (現 日本大学/堀ノ内病院)

今回、新しい企画の「随想」で、「私のウイルス性下痢症の研究」を書く機会をいただき、総務幹事の中山哲夫先生、編集幹事の堤裕幸先生に深謝いたします。同時に長年幹事の一人としてこの学会に参加し、支えていただいた会員の皆様にも深謝いたします。もっとインパクトのある研究や、本学会に貢献された方々もおられます。その方々を差し置いて書かせていただくことは恐縮いたします。なお独り言みたいな感想の部分はイタリック体で書かせていただきました。

はじめに

9月29日、30日に川崎生命科学・環境研究センターで開かれた令和4年度(2022年度)の地方衛生研究所全国協議会 第36回関東甲信静支部ウイルス研究部会で特別講演として「ウイルス性胃腸炎の過去、現在と今後の展望」というタイトルで話をさせていただきました。その会の一般演題は昨今のSARS-CoV-2の分子疫学やゲノムの解析が中心でした。若い地方衛生研究所の方々の遺伝子レベルの発表を聞き、研究の流れがウイルス遺伝子の方向にあると強く感じました。一方、SARS-CoV-2に集中した診断、遺伝子解析に毎日忙しかるこそ、他のウイルスについても知りたかったという話も聞かれ、その役目を果たせられてほっとしました。29日の講演が終わってから自宅に戻る準備をしていたとき、某先生からどうして長年下痢症ウイルス、特に分子疫学の研究をしてきたのかと聞かれました。1981年から研究を始めて約40年になります。特に私の研究に興味をもって聞かれるのは臨床と基礎の橋渡的な研究テーマを長年続けたことによると思います。もともとは小児科医としての立場からの研究でしたが、病因を追及しているうちに必然的にそうなったような気がします。また、理由をこじつければ中学のころか、近所の1,2歳の子どもが1,2日の下痢の後、急に死亡したということもありますし、私自身が小学校に入る前だと思いますが下痢、脱水で入院しました(入院といっても開業医の医院の離れに布団を敷いて寝て、大腿部へ大量の皮下注射であっ

たと思います)。今でも私は胃腸が弱いほうで40歳代を過ぎてからも3,4回ノロウイルス感染がありました(ノロウイルスの遺伝子や抗体を調べて学会発表しましたが、まだデータを論文としてまとめておりません)。

### 胃腸炎ウイルスの分子疫学を始めた経緯

東京大学医学部から始まった大学紛争は教養学部を終え、医学科としての臨床の講義が始まった直後でした。大学紛争中のいろいろな思い出がありますが省略します。臨床実習を駆け足で終え、1972年小児科に入局しました。当時は大学で1年間初期研修をし、その後は地域の拠点病院の小児科、特に先輩がいる病院を回って研修することになっており、それに従って都立築地産院新生児科(今は統合され廃院)と東京通信病院小児科を1年ずつ回りました。東京通信病院小児科では渡邊悌吉先生がウイルス性発疹症、ウイルス性下痢症の臨床研究をされていました。その後、帝京大学医学部小児科に異動しました。そこでは藤井良知先生(小児感染症)のもと、紺野昌俊先生(細菌学)、中村健先生(呼吸器ウイルス)、篠崎立彦先生(消化器ウイルス)、吉野加津哉先生(小児免疫)と感染症の専門家がおられました。現在でも感染症をおもに扱っておられる小児科では専門家がこのように揃っておられると思います。その下に助手の身分で数名いました。そのなかには、海外に留学する医師もありました。米国テネシー州ナッシュビルのヴァンダービルト大学のPeter Wright先生のところで新しく開発されたワクチンの臨床試験研究を行った先生方が多かったのですが、私の場合は別の方面から研究者を求められていたアラバマ州のバーミンハム大学微生物部門のDHL Bishop教授のほうに1979年に留学しました。ヒト、動物の人獣共通感染症で、昆虫が媒介することもあるブニヤウイルス目(旧ブニヤウイルス科)のウイルスです。ハンタウイルス(腎症候性出血熱ウイルス)や最近注目されている重症熱性血小板減少症候群ウイルスも属する目です。そのなかには日本で分離された動物のアカバナウイルスやアイノウイルスが含まれています。ウイルス

My research on viral gastroenteritis

Hiroshi USHIJIMA, Division of Microbiology Nihon University School of Medicine

連絡先: 牛島廣治 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学 医学部 病態病理学系 微生物学分野

Tel: 03-3972-8111 (内線 2263) Fax: 03-3972-9560 E-mail: ushijima-hiroshi@jcom.home.ne.jp

の細胞培養はできていても、ウイルスの分類が十分に確立されていないので蛋白質や遺伝子情報からの分類を求められていました。また当時、インフルエンザウイルスでは、非構造蛋白がウイルスの増殖や宿主細胞の機能抑制に作用していることがわかっていましたが、ブニヤウイルス科では非構造蛋白の存在が知られていませんでした。運よく細胞内でブニヤウイルスの非構造蛋白が作られることを明らかにしました（ブニヤウイルスはマイナス鎖のL, M, S 3分節からなる。感染細胞中のウイルスから産生される蛋白質のなかに精製ウイルスではみられない蛋白質の存在を見出しました。この蛋白質は精製粒子から作った抗体とも反応しなかった。実はこれまでフィルム画像に小さな分子量の蛋白質が存在するのを見落とされていた！）。また、ブニヤウイルス目で3分節の1つの分節において分節の入れ換え（リアソートメント）が自然界で起きることを証明しました（ここではM分節：当時はサンガー法での遺伝子解析法はなくP<sup>2</sup>を使用してウイルスを培養し、培養上清からウイルスを得て各分節を制限酵素で短い核酸にした後、2次元の電気泳動法、すなわちフィンガープリント法で証明した）。一方、奥様でもある Polly Roy 先生はロタウイルス近縁のレオウイルス科ブルータンクウイルスのワクチンを含めた基礎研究をされていました。日本では動物のイバラキウイルスが属します。その後、Polly Roy 先生とは国際 dsRNA 学会でお会いすることになりました。当時席を同じくしブニヤウイルスを扱っていた友達が CDC に移り、ロタウイルスの研究をしていて dsRNA 学会で会ったのも奇遇でした。契約の2年の期間が近づいたころニューヨークから Bishop 教授を通してこちらにこないかとの話がありましたが、2年3ヵ月後の1981年に帰国することにしました（米国では日本人以上に勤勉で優秀な研究者も多く太刀打ちできる自信がもてなかったこと、給料は出るにしてもそう多くはなく日本からもってきた資金も少なくなりニューヨークでは十分な生活ができないだろうと思ったのが本音でした）。1980年代、下痢症ウイルスの研究を長く続けられている長崎大学の中込 治先生や藤田医科大学の谷口孝喜先生も米国におられましたが、私と違って下痢症ウイルス研究の大家のところで研究をされていたと思います。

1981年に帰国し、再度帝京大学の小児科に属しました。外来と研究、若い医師の指導に尽力しました。そのころ小児科では、すでに家畜衛生試験場の先生方の家畜のロタウイルスの細胞培養手技を応用し、ヒトロタウイルスの試験管内細胞培養を可能としていました。ちょうど小児科でウイルス性下痢症の研究が始まったこともあり、米国で培った遺伝子研究分野の知識を生かしロタウイルスの研究をスタートさせました。ロタウイルスの遺伝子診断は始まったばかりで、最初はもっぱらRNA ポリアクリルアミドゲル電気泳動（PAGE）と銀染色を用いたロタウイルスの診断と分子疫学の研究をしていました。11本の分節がきれいに銀染色されました（マッチ棒の先の赤いところ位の便量から検出できます）。私にとつ

て、最も臨床と研究が充実していた時期でした。ロタウイルスに続いてノロウイルス、アデノウイルス、サポウイルス、アストロウイルスの下痢症ウイルスが研究の対象になりました。すなわち「便学」です。

帝京大学と家畜衛生研究所の協力で世界で初めてヒトロタウイルスの培養を可能としたことから、当然ワクチンの開発が試みられたのですが、わが国からワクチンとして世に出すことができなかったことは本当に残念です。世界で広く使われているワクチンですし、途上国においてすら自国でのワクチン開発を進めているのを考えると忸怩たるものがあります。（田島 剛先生と国立予防衛生研究所の鈴木映子先生から分与されたマウスロタウイルスの培養に成功したことも思い出です。残念ながらそのマウスロタウイルスは職場を異動するときなくしてしまいました。また非常に増殖するヒトロタウイルスのオデア株〔正しくはオディリア株〕は、東京にあるオディリア乳児院での流行のときの株でした。たまたまNHKのファミリーヒストリーで乳児院から米国のある夫婦に養子になって今はカリフォルニアにいる人の取材が放映されましたが、オデア株もまたカリフォルニアのGreenberg教授のところに分与されていきました）。ロタウイルスの分子疫学を始めていたころ、当時国立公衆衛生院におられた中島捷久先生から、「分子疫学の研究は10年続けて物がいえるよ」といわれ、その言葉がその後の研究を続ける原動力になったと思います。しかしながら現時点では新型コロナウイルス感染症でオミクロン株のようにいろいろな株の出現が報告されています。分子疫学は一般化されてきており、それほど下痢症ウイルスの分子疫学は珍しい研究分野ではなくなりました。ただ砂利道に宝石をみつけるような今までにない株の発見ができますし、それが流行の推測や、ワクチン株の改良のもとにもなりうると思っております。若い初期の研究者には宝石をみつけるセンスを身につけましょうといっております。ノロウイルス GII.17 Kawasaki もその例です。

#### 国立感染症研究所、国立保健医療科学院時代の下痢症ウイルスの研究

米国留学中の国際感染症、人獣共通感染症のウイルス研究の縁で、1987年、国立感染症研究所（元国立予防衛生研究所）外来性ウイルス室に赴任しました。その他にエイズ研究室や腸内ウイルスの研究室を任せられました。自分の業務や研究とともに感染症研究所および地方衛生研究所の方々と広く付き合う機会を得ました。ポリオウイルスやロタウイルス、ノロウイルス、エイズウイルスなどの遺伝子診断法の開発／改良にも着手しました。腸内ウイルス研究室にいたとき、カニクイザルを用いたポリオワクチンの検定業務があり（カニクイザルには申し訳ないですが）、生の flaccid paralysis をみしました。わが国では現在不活化ワクチンですので in vitro 試験となっていると聞いております。腸内ウイルス室当時、地方の小児科クリニックの先生方には検体採取に

大変お手伝いをいただきました。先生方の健康状態、コロナの影響等々で中止になったクリニックもありますが続いております。続けられたことに感謝しております。ロタウイルスやノロウイルスの検査や研究にRT-PCRが用いられるようになってきて、私たちも新しいプライマーをデザインしたりしました。今では常識になっておりますが、臨床で得た髄液や血清、咽頭ぬぐい液中にロタウイルスの遺伝子を見い出しました。(運よく論文は掲載されましたが、追試の報告がなく気になっていました。10年後ぐらいして一気にロタウイルスの抗原血症と合わせて米国を中心に報告が出てきました)。その後、ノロウイルスでも血清中にウイルス遺伝子を見い出しております。感染症研究所にしながらアイデアを実行に移すことができる研究材料を採取していただいた先生方にあらためて感謝しております。その後、1年余の短期間で国立保健医療科学院(旧国立公衆衛生院)に勤務し、そのときに西尾 治先生にきていただきお世話になりました。食物を介するウイルス感染症について研究を一緒にさせていただきました。また下水など環境との関係についても道筋をつけていただきました。西尾先生は、ご自分の子どもさんの便を何歳までか忘れましたが確か毎週取って保管されていたと思います。貴重な材料です。確か症候性/無症候性の下痢症ウイルスの検出、抗体の測定に用いられたと思います。

#### 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医科学分野での研究

初代の平山宗宏先生は母子保健、ウイルス性感染症、予防接種の厚生行政に貢献されました。また臨床ウイルス学会にも貢献されました。2代目の日暮 眞先生は、遺伝病、特にダウン症患者の成育、支援に勤められました。私が赴任してから母子保健、感染症、特に今までのウイルス性下痢症の研究のフィールドを東南アジアにまで広げました。下痢症でなく呼吸器疾患についても自国の検体で調べたいという大学院生にも応じました。研究のポリシーは日本を含めて大学院生が自国の検体で調べるといことです。また帰国されてからも研究や診断に役立たせてほしいとの思いがありました。現在では、いろいろな制約があり検体の移動は慎重に行わなければなりません。また、母子保健の研究を目的とした国内外の大学院生に応じる研究も続けました。特に国内外の少数民族(在日外国人の子どもも含んで)の母子の健康や母乳哺育など各自の希望に応じたテーマで行いました。それなりに研究が進んだ時期であったと思います。帰国されていろいろの制約があるなかで引きつづいて研究をされている方もおります。また今でも来日して研究を手伝ってくれる方もおります。米国に移られ頑張っている方もいます。その方々が、東京大学を通過してさらに発展することを望んでいます。

研究のなかにはノロウイルスのイムノクロマト法の開発、日本とアジア各国における下痢症ウイルスおよびHIVの分子疫学、そして母乳中の下痢症ウイルス抗体

などがあります。

私自身が米国の留学時代に温かい支援を受けた経験もあり、留学生の受け入れも積極的に行いました。皆さん真面目に研究に取り組んでくれて、現在では自国でリーダーの立場として公衆衛生、臨床と研究を手がけている方々がいることを嬉しく思います。

私の退官後、つぎに赴任されたのは小児神経の第一人者で結節性硬化症、急性脳症を中心として研究されている水口 雅先生でした。教室の発達医科学の名前には合致しております。急性脳症を神経学の立場から研究されました。なお現在はモイメンリン先生です。熱帯ウイルス、特にデングウイルスとワクチンの研究で国際的に活躍されております。教室の発展が望まれます。また、ウイルス性下痢症の分子疫学を一緒に行ってきた高梨さやか先生は現在、国立感染症研究所感染症疫学センターでワクチン等の行政面と研究を行っております。会員の皆様と接する機会がより増えてくると思います。よろしく願います。

#### 東京大学退官後の研究生活

東京大学での大学院生、スタッフとの生活から急に足場を奪われたような気分になりました。最初のころの教育と研究あるいはその後の多くの年は臨床と研究の生活になりました。現在は、臨床の場を埼玉県新座市にある堀ノ内病院で小児科非常勤医と日本大学医学部微生物学教室での生活をしています。臨床では新しい発見?もあります。下痢がなく、嘔吐・脱水で来院し点滴を始めたとき、ふとウイルスの迅速診断キットで血清から診断できないか行ったらところロタウイルス陽性が出ました。後で下痢がみられたと思います。その後ノロウイルスについては血清からまだ確かな結果は得ておりません。抗原血症がロタウイルスでは強いことが分かり短報を出しています。臨床で気になったことを、証明できないかと考えることがあります。うまくいく場合とそうでない場合があります。研究室での多くは臨床の先生からいただいた糞便検体で下痢症ウイルスの分子疫学を行っております(といってもまとめる仕事を中心で、アイデアを若い人について困らせております)。分子疫学と同時に、これまでのロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルスの迅速診断キットに加えサボウイルス、アストロウイルスの迅速診断キットについてもキットができないかと考えておりますが、十分なウイルス抗原を用いてモノクローナル抗体を作る作業がうまく行ってません。このことは私の力量をこえております。5つのウイルスの迅速診断キットの作製が夢でもあります。また下痢症ウイルス感染症に対して食べるワクチン(穀物・野菜、昆虫、乳酸菌など)や不活化皮下注射(他の感染症ワクチンとの混合ワクチンも含めて)も共同で開発を考えております。その途上にあると思っておりますが進みが遅れています。成功することを期待しています。コロナ禍で子どもの患者が一時減りましたが社会活動が復活してきてもとに戻りつつあります。1,2年間の今までにない感染予

防や集団生活の制限により少なくなっていたウイルス性胃腸炎感染症患者が増えています(12月の今、増えています!!)。またウイルス性胃腸炎ではロタウイルスワクチンの定期接種により減少した一方、ロタウイルス以外の胃腸炎が増えてきました。今後しばらくウイルス性胃腸炎の流行、ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アストロウイルス、アデノウイルスの流行疫学を追っていききたいと思います。

堀内内病院の小児科は、他の診療科と比較すると小さいし、患者数も少ないのですが全国の小児感染症あるいは関東地方の感染症の動向がみられます。毎週の感染症動向の提出を行っている立場からウイルス以外にカンピロバクターによる胃腸炎も少なからずみられるのが気になります(元東京大学の大学院生であった大日向美音さんに手伝ってもらい整理しております)。

一方、東京大学退官後、次第にこれらの研究を続けるための研究費の獲得、人材の不足などに苦勞することが多くなりましたが、なんとかこれまでは細々ながら続けることができました。日本の研究費の少なさ、研究費の使い方の縛り、円安の影響による備品・消耗品の値上がり、その他苦勞することが多くなりました。投稿のOpen Accessの意図はよいとしても投稿料の高騰など科学を行う者に対しては負担になったと思います。これまで運よく困ったときに研究の場を含め多くの方に支えてもらいながら進めてきました。しばらく健康でこれらを乗り切りたいと思っています。よろしく願います。

## 腸活と終活

もう10年くらいなるかと思いますが、近所の方に勧められて私が住んでいる東京小平市の「市民プラザ小平」という月一回の集りに参加しています。小平市民活動団体の一つです。特別強い目的はありませんが、参加者20~30名で集まって小平を考えたり健康や生活に関係することを、講師の講演をもとに討議する会です。参加者が講師になることもあります。会員のなかには別に具体的な活動を地域でされている方も多いです。たとえば趣味の活動、ボランティア活動などです。多くは、会社、個人企業を辞められてその後の活動として参加されています。私は「便学のススメ」として1回1時間半ぐらいの講師になりました。便、糞、尿、痢などの漢字の語源、世界の便の言語、糞便尿学(スカトロロジー)、便をテーマとした漢字ドリルから始まり、体・健康と便と

の関係、動物の便、昆虫の糞、エネルギー・肥料と便などくだけた話をしました。色をみただけでも便は黄色、白色、黒色、緑色、さまざまですね。われわれの便は食べ物に腸管内の微生物、体内の成分が混じっておりますのでまさに加工食品だという話。そして腸活で健康を保ちましょうで締めくくりです。

今までの40年あまりの研究生活で集めた便のコレクションがたまっています。職場を異動するとき処分したのもあります。これらの検体はすでに述べました臨床の先生から、もとをいえば患者さんからの物です。これらを有効に利用していただけたいと思いますが、なにかよい方法がありますでしょうか?終活にこのことが頭のなかをよぎります。いかにしてうまく始末をするかです。まだまだ行いたい、気になる研究テーマはありますし、過去の研究でも学会で発表して論文化していないのがあります。また、いくつかの趣味や研究をのぞいての終活もあります。これらをうまく進めて行ければと思います。

臨床ウイルス学会および雑誌臨床とウイルスは質の高い内容が多くあります。これからも発展することを期待します。幹事交代として富山県衛生研究所の谷 英樹先生に幹事をお願いしました。

ちょうど天然痘が撲滅された1989年ごろは感染症が21世紀には減少するだろうと思われていたのが、エイズ、インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症と感染症の歴史上大きな波がきました。ヒトの英知の治療薬、予防薬、診断法の開発で乗り切っていくことを信じております。

## おわりに

文献については省略させていただきます。研究の内容、研究活動にご協力いただいた方々のお名前はPubMedの私の論文をみていただければありがたいです(Ushijima HiroshiあるいはUshijima h)。東京大学の最終講義は[https://ocw.u-tokyo.ac.jp/lecture\\_572/](https://ocw.u-tokyo.ac.jp/lecture_572/)で聞くことができます。また「多民族文化社会における母子の健康」<http://square.umin.ac.jp/boshiken/>にはその他の活動をも含めております。そのなかで退職記念誌「一つの風」には最後に「巷の子どもの像」を付けております。コレクションの一部です。国内外の多くの研究者、大学院生、クリニックの方々のご協力、患者さん等のご協力に感謝いたします。最後にいくつかの図、写真、スケッチをお送りします。

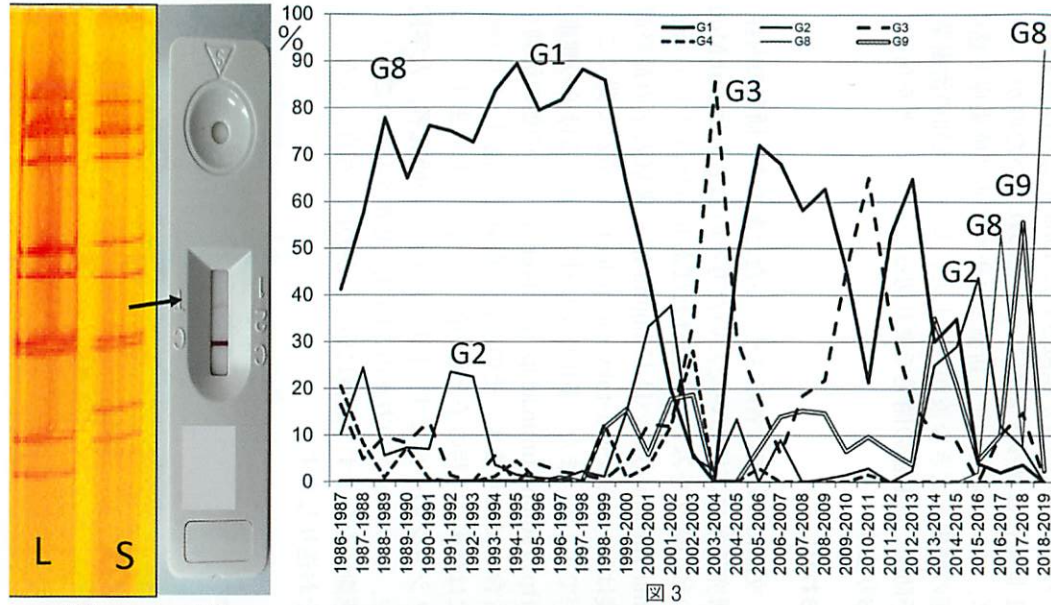


図 1 図 2

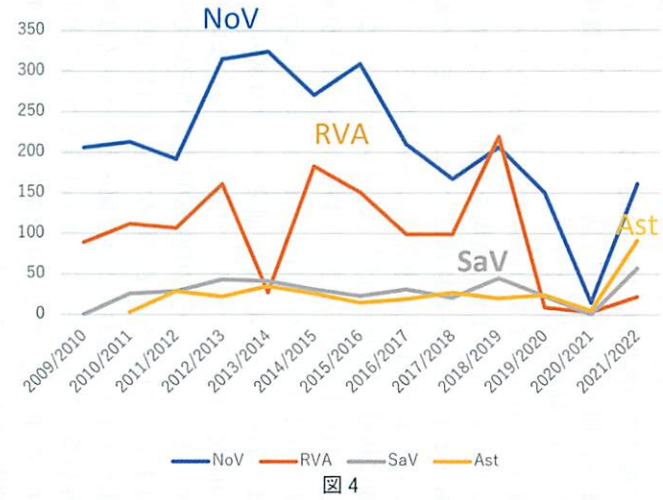


図 4

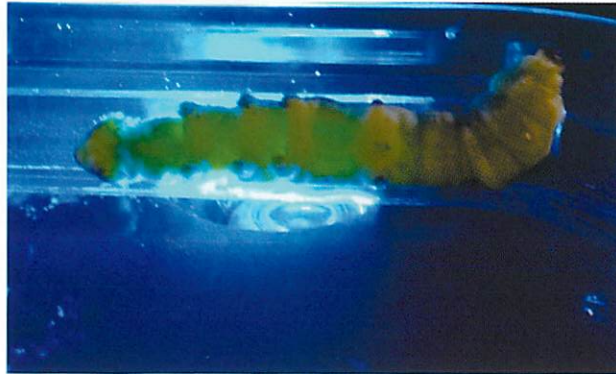


図 5



図 6



図 7

- 図 1 アクリルアミド電気泳動と銀染色によるロタウイルス RNA の電気泳動型  
11 本のゲノム、ここでは L (long) と S (short) の型を示します、S は VP7 (G) の血清型・遺伝子型が G2. 他の 1, 3, 4, 8, 9 型などは L です。
- 図 2 イムノクロマト法による弱陽性の例 (Test line, Control line とともにバンドがみられる、ここでは Test Line が弱く染まります)
- 図 3 経年的なロタウイルス G 遺伝子型の割合 (%)  
2014 年以降 G2, G8, G9 が交互に多くみられます。
- 図 4 調査クリニック全体でのノロウイルス、ロタウイルス、サボウイルス、アストロウイルス患者数
- 図 5 EGFP ノロウイルス組換えバキュロウイルス感染カイコ幼虫  
UV ライトが当たる部位が蛍光を發します (谷 英樹先生からの提供)。
- 図 6 アルベルト・シュヴァイツァー博士の生家 (巷の子どもの像から)
- 図 7 幸せ (平和) の折り (自作)