

特集

「臨床と微生物」と 私の歩み

先駆者による
感染症の診療・検査・研究に携わる次世代への
メッセージ

ウイルス性胃腸炎の臨床・基礎研究

牛島廣治 USHIJIMA HIROSHI
◎日本大学医学部病態病理学系微生物学

アジアおよび日本の各地（グローバル） ◆におけるウイルス性胃腸炎の臨床・基礎研究

私は雑誌「臨床と微生物」の編集委員、そして編集主幹を長きにわたり勤めてきました。その間、読者・執筆者・編集委員・近代出版の皆様のご協力、ご支援を戴きました。休刊にあたりこれまでのご厚意を心から感謝申し上げます。また、何らかの形でいつの日か復活することを期待いたします。

2007年60歳で東京大学を定年退職し、その後2つの大学を経て2011年63歳から日本大学医学部微生物学教室と埼玉県新座市にある堀ノ内病院小児科に勤務しております。幾つかの病気を持ちながらも健康(?)で臨床と研究の二足の草鞋を履いた生活を17年間過ごしています。

先輩方から50歳過ぎたら退職後の生き方について考えておくようにといわれたことがあります。また、ある先輩からは、「退職後の生き方は3つある。どれを選ぶか考えておきなさい」といわれたことがあります。すなわち、(1)仕事の延長上のことを行う、(2)全く新しい仕事に進む、(3)趣味やボランティア活動に進む。私は結果的に(1)の道を進みましたが、研究一筋という環境を作ることができず、研究を続けるためには研究費・活動費を得ることが必要となりました。定年退職後のことは、「多民族文化社会における母子の健康」(<https://square.umin.ac.jp/boshiken/>)の中の「国際協力と研究の歩み」から「あるがままの挑戦」に入りみていただければと思います。すなわち、環境の変化を受け入れながらも、行いたいこ

とを進めております。

私は1979年(臨床医になり7年目)にアラバマ州立大学微生物学教室に留学し、プニヤウイルスの科、現在ではプニヤウイルス目の分子生物学的分類に携わりました。同時にその目の分子疫学の先駆けを経験しました。2年後、日本に帰国した時に属した帝京大学医学部小児科では、ヒトロタウイルスの細胞培養が始められていました。当時ロタウイルス(RV)のワクチンはまだなく、多くの子どもたちがRV胃腸炎による脱水、合併症で死亡していることを思うとこの分野の研究は魅力でした。下痢症研究グループの一員として分子疫学分野で研究を始めました。RVの場合、原理的にはマッチ棒先の赤い部分程度の便をSDS(石鹼の成分)の入った水に入れて混和後に遠心し、その上清をポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)し、銀染色(レントゲンフィルムの原理)するとはっきりと11本のバンドがみられます。すなわちSDSと遠心でウイルスその他の蛋白を除き、11本のdsRNAをPAGEで確認して診断するとともに泳動型が可能でした。その当時、先輩から「分子疫学は長年行うことによってわかることがあるものだ」「また検体を保存することは、必要不可欠」といわれました。現在では(RT-)PCR、遺伝子解析の手法が一般化され時代々々によってより深い研究が進んでいます。この結果は臨床、環境問題にフィードバックされています。

一方、ウイルス抗原・抗体をイムノクロマト法(IC法)で行う技術が開発されました。RVは細胞培養が可能であることから、またその抗体はRVの多くの型と反応するためIC作製は容易な方でした。しかしノロウイルス(NoV)は細胞培養が

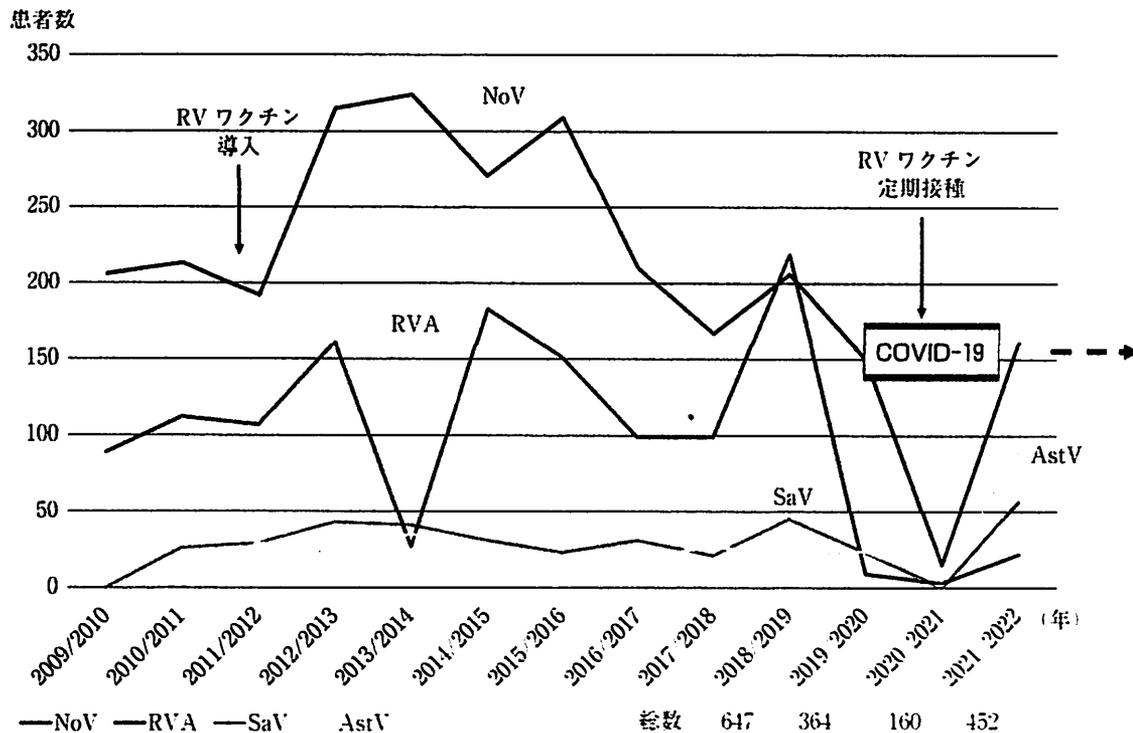


図1 わが国の小児科クリニックにおけるウイルス性胃腸炎の4ウイルス（ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アストロウイルス）の患者数
 一般にノロウイルス（NoV）患者数がロタウイルス（RV）患者数を超えている。ワクチン接種が任意の2013・2014年にRV患者減少、しかし2018/2019年はRVがNoVと同数。これはワクチン未接種者の学童の間でG8P[8]、G9P[8]の流行がみられたことによる。COVID-19パンデミックとRVワクチンの定期接種によりRV感染者は激減し、それが続いている。COVID-19パンデミック後、サポウイルス（SaV）、アストロウイルス（AstV）のアウトブレイクが地域によってみられるが全般的にはNoVが多い。研究としては各ウイルスの遺伝子型の変異についても調べている。

難しく、バキュロウイルス（蛾のウイルスで、蛾の細胞内に大量に産生される）を用いて蛾の細胞でNoV様粒子（VLP）を作製し、その抗体を用いてキットができました。抗体も汎用性のあるMabが求められそれに成功しました。現在は、キットの未開発なアストロウイルス（AstV）、サポウイルス（SaV）について開発を進めています。

ところで、ウイルス性胃腸炎では、ウイルスが糞便中に排泄されると同時に体内にウイルスが入り込むことは容易に推定できます。私たちは、下痢症ウイルスのウイルス血症、ウイルス尿症、ウイルス蛋白・遺伝子血症を報告しております。種々の臓器に急性の障害をきたすことはわかっていますが、慢性疾患・後遺症などについてはもう少し研究が必要と思っております。

RVの細胞培養は世界に先駆けたものの、ワクチンは残念ながら先を越されました。NoVのVLPはカイコに感染します。これを用いて食べるワクチン（VLPの精製あるいは昆虫食）が可能ではと期待しているところです。当然あと残るのは下痢症ウイルスの特異的な治療薬です。栄養状態、衛生環境の改善によって、下痢・脱水などによる死亡は少なくなりましたが、治療薬も視野に入りたいと思っています。

◆若い人への提言
 私は、自然豊かな佐賀から東京の大学を出て、小児科医となりました。途中で大学紛争を経験しました。もともと生物が好きで、特に実験が好きでした。その結果、今でも臨床と基礎研究の両面を持ちながら生活を続けています。ただ私の基礎研究は現在では、下痢症ウイルスの分子疫学や診

表1 胃腸炎ウイルスの検査および分子疫学の流れ
(主にロタウイルス, アデノウイルス, ノロウイルス, サポウイルス, アストロウイルス)

迅速診断	分子疫学 (研究として)
材料 糞便	材料 糞便 (血清 髄液 など)
方法 イムノクロマト法 (IC 法) リアルタイム-PCR 法	方法 PCR 法 (逆転写-, multiplex-, nested-) 遺伝子解析 次世代シーケンス
注意点 ・市販の IC 法はロタウイルス, ノロウイルス, アデノウイルスの抗原検査 ・偽陰性, 偽陽性のこともある ・検査ウイルスが限られている	注意点 ・自分でプライマーのデザインができる ・多種多様なウイルスに利用できる ・一般に検査に時間がかかる
我々の新しい研究 ・ノロウイルス IC キット開発 ・診断法の評価	我々の新しい研究 ・日本, アジアの下痢症ウイルス分子疫学 ・血液, 髄液等中のウイルス抗原, 遺伝子 ・multiplex RT-PCR (疾患別多種のウイルス診断) ・変異ウイルスの発見

断法の開発研究が中心となっています。今の下痢症ウイルスの分子疫学研究の研究材料は帝京大学病院で一緒に研究室にいた方やその時からの付き合いがあった臨床医の先生が長年患者便の採取に協力してくださったおかげです。また、国立感染症時代の研究仲間の方から大きな刺激を受け、特に動物や環境からの感染の研究にも進んでいききっかけになりました。米国での留学は、ブニヤウイルスを通じてウイルスの分子疫学を進めることになり、さらに国際間の共同研究の先駆けとなりました。東京大学では国際保健学専攻の中での発達医科学で、国内外からの大学院生が集まり、特にアジアの感染症に目を向けてくれました。若い方へのメッセージとしては、もう少し詳しく書いたものとして前述の「多民族文化社会における母子の健康」(<https://square.umin.ac.jp/boshiken/>) 中の「NPO 国際健康開発」、さらにその中の「若手ドクターへの提言」に書いております。

若い方への提言として①Health ②Dream ③Challenge ④Together ⑤Step by Step ⑥Develop sense of science (英語として正しく言い表しているかわかりません)をお伝えします。すなわち、①健康であること、研究のアイデア作成、継続

は野外での研究のために必要なことです。また体を壊した場合の対処についても良く知って実行することは健康を取り戻すために必要です。②研究を行う動機があると思います。常に夢を持ち、夢は修正されるかも知れませんが少なくとも向上する気持ちが必要です。③夢を持っていて挑戦する必要があります。一歩でも前に進むことと思います。④最近の研究には、色々な技術・機械・情報・材料などが必要です。より質の高い研究をできるだけ早く出すために共同研究が必要です。⑤格言に「千里の道も一歩から」とあるように身近なところから始めましょう。少しずつ、確実に進めていくということです。⑥科学を行う人はその方面の Sense というのが必要だと思います。例えば砂利道、砂の道を歩いていて、その中からダイヤモンド (貴重なもの) を見出す感覚です。努力は大切ですが、もう一歩進めるためには、新しいものを見出せる力を養うことと思います。

その他、過去の経験から格好良いことを書いているかもしれませんが、どなたにおいてもある決断をしなければならないことがあります。選択が良かったかはわからなくても多くは前向きに進んで行くことと思います。私自身、胃腸炎ウイルス

の研究をまわりから支えていただきながら45年ほど進められたのはありがたいことでした。

◆略 歴

1946年(昭和21年)佐賀県佐賀市で生まれ、佐賀県立佐賀高校卒業。1972年(昭和47年)に東京大学医学部医学科卒業後、同附属病院、帝京大学病院小児科等で勤務(臨床と免疫、ウイルスの研究)。1979年(昭和54年)に米国アラバマ大学微生物学室研究員(プニavirusの研究)。1981年(昭和56年)に再度帝京大学小児科等で胃腸炎ウイルスを中心に研究しました。1987年(昭和62年)から国立予防衛生研究所外来性、エイズウイルス、腸内ウイルスの室長。1993年(平成

5年)に国立公衆衛生院衛生微生物学教室部長・教授としてウイルス性胃腸炎研究と地方衛生研究所微生物学研修事業に従事。1995年(平成7年)に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/母子保健学教授。2007年(平成19年)東京大学名誉教授とともに鹿児島国際大学、藍野大学教授を経て2011年(平成23年)から日本大学医学部客員教授。現在、上席研究員(胃腸炎ウイルスを中心とした研究)と埼玉県新座市堀ノ内病院小児科勤務(専門)小児科、感染症特にウイルス性胃腸炎、母子保健学[社会活動]日本小児感染症学会元理事長、日本母乳哺育学会理事長、日本ウイルス学会・日本感染症学会評議員等を務めています。

* * *