

## 4. 大型プロジェクト

### 4.1 日本医療研究開発機構：エイズ対策実用化研究事業「HIV感染症の根治療法創出のための基礎・応用研究」

今日、HIV-1感染症は適切な抗HIV療法（ART）により、AIDSに至ることなく日常生活を送ることが可能な慢性疾患となった。しかし、HIV感染者は治療の長期化に伴う循環器疾患、脂質異常、神経認知障害、癌など様々な非感染性合併症の発症リスクが高いことに加え、精神的・社会的リスクも非常に大きい。現状では、最新のARTでもHIVを体内から除去することは不可能であり、ART中断によりHIVリバウンドが生じるため終生のART治療が必要となり、保健医療における経済的負担も非常に大きい。従って、根治を目指した新たな取り組みが求められている。本研究では、HIV感染症の根治療法創出に向け、HIV抵抗性遺伝子を導入したiPS細胞由来造血幹細胞（iHSC）移植療法、およびART及びLatency-reversing agent（LRA）投与によるshock and kill療法、について前臨床POC試験実施のための各種最適化条件検討を行った。他方、HIV潜伏感染霊長類モデルを用いて、上記の根治療法に関するより詳細な定量的評価を行うため、リンパ組織におけるHIVリザーバー動態に関して解析を行った。

#### 1) HIV根治療法の前臨床評価研究

- ① ART及びcLRA投与によるリザーバー縮減（shock and kill）療法：これまでに、PKC活性化薬であるアプリアトキシンの新規誘導体である10MA-1（ブリオスタチンと比べ低毒性かつ大量合成が容易：京都大学・入江教授との共同研究）が、BET阻害薬であるJQ-1との併用による相乗効果で潜伏HIV感染細胞株からの強力なHIV誘導活性を示すにも関わらず、その低炎症応答を両立できることを明らかにした。現在、健常サル個体におけるLRAおよびART投与による薬物動態試験およびサル個体への安全性に関する検証実験を実施している。これらの結果に基づき、今後10MA-1、JQ-1単剤および併用での投薬によるHIV潜伏感染ザルの末梢血およびリンパ節におけるHIV誘導能やその動態について検討を行う。
- ② iPS技術とゲノム編集技術を応用したCCR5 $\Delta$ 32造血幹細胞の移植療法：これまでに、ゲノム編集技術を応用してHIV-1感染リセプターであるCCR5の機能欠損変異（ $\Delta$ CCR5）およびマーカー遺伝子をサルiPS細胞へ導入し、分化誘導能やマーカー遺伝子発現等のクローン選抜評価を経て、 $\Delta$ CCR5導入アカゲザルiPS細胞クローンを樹立した。さらに、サルiPS細胞から造血幹細胞やリンパ球、マクロファージへの分化誘導を可能とする新たな手法を確立した。今後、サル個体への $\Delta$ R5-iHSC自家移植パイロット実験を開始する予定である。

#### 2) HIV根治に資する、HIVリザーバーの組織分布および比較定量解析法に関する研究

HIV感染霊長類モデルの詳細解析により、①獲得免疫の協調的応答によりエリートコントローラーに類似した潜伏感染状態となること、②リンパ節胚中心の濾胞性ヘルパーT細胞（Tfh）においてHIV複製が持続していること（いわゆる「active reservoir」）、③リンパ節におけるvRNA:vDNA比（R:D比）および感染性HIV定量法（qVOA）によるactive reservoir sizeを再現良く、高感度に、かつ経時的に定量する方法論を確立したこと、④潜伏感染期におけるR:D比とqVOAで示されるactive reservoir sizeが制御免疫の解除によるHIV再活性化や持続感染状態への移行（loss of control）を反映していること、を初めて明らかにした。これらの結果より確立されたHIV潜伏感染ザルリンパ節のリザーバーサイズ解析法は、1)によるリザーバー縮減効果の評価モデル動物として非常に有用であろう。特にPVLが検出限界以下となるコントローラーが実際の治療対象となることを考慮すると、HIV潜伏感染ザルの経時的リンパ節生検資料を用いたpDNAやvRNAコピー数やR/D比の動態解析はリザーバーの推移やその意義を理解することも併せて可能であり非常に意義深い。

（明里宏文）

### 4.2 基幹経費事業「ヒトの進化」

本事業は、機能強化プロジェクト分「人間の進化」から基幹経費化されて、事業をさらに強化し、推進するものである。内容は、ヒトの進化を明らかにする目的で、ヒト科3種（人間・チンパンジー・ボノボ）の心の比較およびマカク類のなかでも競合型社会をもつニホンザルなどと宥和型社会をもつベニガオザルなどの社会・生態の比較を焦点とした霊長類研究を総合的に推進する。ヒト科3種の比較認知実験としては、全米動物園連盟の協力のもと、北米から平成25年度にボノボ4個体を輸入したのに引き続き、平

成 28 年度にも 2 個体を新たに導入して合計 6 個体になり、これらを使ってチンパンジーとの比較研究を続けている。この事業に伴って、霊長類研究所のチンパンジー研究施設と熊本サンクチュアリのチンパンジー・ボノボ研究施設を整備して、認知科学研究を実施した。これと平行して野外の個体群を対象にして、チンパンジー（ギニア共和国、ウガンダ共和国）とボノボ（コンゴ民主共和国）の長期研究を継続している。その他、アジアの霊長類研究を継続実施して、オランウータンやテナガザル、マカク類などの保全や人間との軋轢緩和のための国際連携体制を構築した。こうした事業に、教員（2 名）、外国人研究員（2 名）、外国に常駐する研究員（2 名）、外国語に堪能な職員（2 名）を配置して、英語による研究教育を充実させた。こうした研究の基盤を支える研究資源として、霊長類研究所が保有する 12 種約 1200 個体の飼育下サル類の健康管理に万全を期する飼育・管理体制を確立している。

（湯本貴和）

#### 4.3. 霊長類学・ワイルドライフサイエンス・リーディング大学院（PWS）

プログラム・コーディネーター：松沢哲郎（高等研究院・特別教授）

平成 25 年 10 月 1 日に採択され発足した当プログラムは、日本の他の大学に類例のない、フィールドワークを基礎とするプログラムである。学内の研究者に加えて、環境省職員、外交官、地域行政、法曹、国際 NGO、博物館関係者などからなるプログラム分担者をそろえ、3 つのキャリアパスを明確に意識した体制を構築した。

採択当初から L3 編入制度を導入していることにより、平成 30 年度は 5 学年 34 名の履修生となり、4 名の修了生を輩出した。欧米などからの外国人履修生は 13 名（38%）にのぼり、前年度に引き続き、申請当初の目標を達成した。

1) プログラムの実施・運営： 必修の 8 実習「インターラボ」「幸島実習」「屋久島実習」「ゲノム実習」「比較認知科学実習／動物福祉実習」「笹ヶ峰実習」「動物園・博物館実習」「自主フィールドワーク実習」のカリキュラムを実施した。また座学として、英語が公用語の「アシュラ・セミナー」を 12 回、公用語を定めない「ブッダ・セミナー」を 9 回実施した。これらの実習・セミナーは、基本的な公用語は英語である。特に実習は年に 2 回ずつ実施することで、履修生の所属研究科講義の受講や自主的なフィールドワークの妨げとならないよう配慮した。また、実習実施拠点の整備とその維持にも力を注いだ。具体的には、チンパンジーとボノボを擁する熊本サンクチュアリ、幸島の野生ニホンザル施設、屋久島の野生のサルとシカの調査施設、公益財団法人日本モンキーセンターなどである。国外では、アフリカ、中南米、インド・東南アジアという 3 つの熱帯林を中心とした野生動物のホットスポットが挙げられる。履修生は、L1 からすぐに、これらの海外拠点で 2～6 ヶ月の中長期にわたって自主企画のフィールドワークをおこなった。

●インターラボ：京都市動物園・生態学研究センター・原子炉実験所・瀬戸臨海実験所・霊長類研究所・日本モンキーセンターを回り、生物科学専攻における広範囲な研究領域の概略を学ぶ。●幸島実習：日本の霊長類学の発祥の地である宮崎県幸島において、天然記念物である幸島の野生ニホンザルを観察して、糞の採集から食物となった植物を同定するなど、各自が工夫したテーマで研究をおこない、野外研究の基礎を学ぶ。●屋久島実習：世界遺産の島・屋久島で、海外の学生との研究交流も兼ねて、タンザニア、インド、マレーシア、ブラジルの大学院生とともに英語を公用語としたフィールドワークをおこなう。採取した試料は、続いて行われるゲノム実習で使用する。●ゲノム実習：屋久島で採取した試料を使って、様々な実験と解析をおこなう（初心者コース／次世代シーケンサーを駆使した高度なコース）。屋久島実習に引き続き参加する海外の大学院生を交えて、実習は英語を公用語として進められる。フィールドでのサンプリングと、それに続くゲノム分析を通して経験することで、フィールドワークもラボワークもおこなえる研究者を養成する。得られた成果をもとに、最終日に国際シンポジウムでポスター発表（英語）を実施する。●比較認知科学実習：霊長類研究所で、チンパンジーの認知機能の実験研究の現場に参加して、チンパンジーという「進化の隣人」を深く知るとともに、そうした日々の体験を通して「研究」という営為を理解する。研究する側の日常と、研究される側の日常の姿を見せたい。またこれに加えて、霊長類とは異なる環境に適応してきた有蹄類であるウマについても、その行動観察などの実習をおこなう。●動物福祉実習：野生動物研究センター・熊本サンクチュアリにて、飼育下の動物の動物福祉について、講義と実習によって学ぶ。動物福祉の向上を図る実践的取組としての環境エンリッチメント、採食エンリッチメント、認知的エンリッチメント、およびこれらの実践と評価するために必要な行動観察や比較認知科学研究の手法について、実習によって習得する。●動物園・博物館実習：日本モンキーセンターにおいて、PWS 教員・キュレーター・飼育技術員・獣医師を講師としたレクチャーを受け、現場で飼育実習を行い、教育普及活動にも参加する。PWS の 3 つの出口のうちの一つである「博士学芸員」の仕事について学ぶとともに、霊長類及びワイルドライフサイエンスの環境教育の実践に触れる。●笹ヶ峰実習（無

雪期・積雪期)：京都大学笹ヶ峰ヒュッテ (新潟県妙高市：標高 1300m の高原) において、生物観察や火打山 (標高 2462m) 登山や夜間のビバーク体験 (戸外での緊急露營) を通して、フィールドワークの基礎となるサバイバル技術を学ぶ。●自主フィールドワーク実習：自主企画の海外研修を行うことで、履修生の自発的なプランニング能力の向上を図り、出口となる保全の専門家やキュレーター、アウトリーチ活動の実践者の育成につなげる。

## 2) 連携体制の維持・強化：

履修生を広く深く支援する教育研究体制を構築した。プログラムの意思決定は、学内分担者の全員からなる月例の協議員会で、その中枢としてヘッドクォーター (HQ) 制度をとった。コーディネーターを含む 8 名の HQ がいて、諸事の運営を審議する。特定教員 7 名をはじめ、語学に堪能な事務職員を各拠点に配置し、協力して履修生をサポートした。プログラムの方針・運営状況・カリキュラム・成果・履修生の動向などについて、対内外の情報・広報は、すべて一元的に HP (<http://www.wildlife-science.org/>) に集約して共有した。年 2 回開催 (平成 30 年度は 9 月 22-24 日と 3 月 1-3 日) の The International Symposium on Primatology and Wildlife Science で、履修生や外国人協力者 (IC) も含めた 100 名超のプログラム関係者が一堂に会することで、プログラムの方向性や進捗状況を確認し、連携強化を図った。なお、9 月実施シンポジウムは平成 30 年度秋入学履修生の、3 月実施シンポジウムは平成 31 年度春入学の履修生の入試をそれぞれ兼ねており、前年度を上回る数の応募者があった。加えて、日本学術会議・基礎生物学委員会・統合生物学委員会合同ワイルドライフサイエンス分科会にてプログラム・コーディネーターが委員長を務めることで、長期的かつ学際的な評価・支援基盤を固めた。さらにプログラムの「実践の場」として、16 の動物園・水族館・博物館と連携協定を結んでいるが、特に公益財団法人日本モンキーセンター (以下 JMC) や京都市動物園では、履修生によるアウトリーチ活動も活発化している。特に、JMC 発行の季刊誌「モンキー」の刊行については、本プログラムが全面的に協力し、プログラムの活動 PR の媒体となっている。国内ワイルドライフサイエンスとの連携も継続しており、特に屋久島は毎年 2 回実習で訪れるなかで「屋久島学ソサエティ (<http://yakushimagakusociety.hateblo.jp/>)」を中核とした地域住民との協働が緊密である。

3) キャリアパスを見据えた履修生の自主性の涵養と支援：必修の「自主フィールドワーク実習」では、履修生が自主企画の海外研修をおこなうことで、自発的なプランニング能力の向上を図り、出口となる保全の専門家やキュレーターや、アウトリーチ活動の実践者の育成につなげている。個人的なフィールドワークに限らず、大学院生のイニシアチブによる自主企画の取組も奨励し、運営・実践能力の涵養を図った。具体的には、「Conserv'Session 環境保全映画の上映会と講演会 (月次開催)」や「丸の内キッズジャンボリー出展 (8/13-15)」等である。さらに、プログラム担当者の堀江正彦 (前駐マレーシア大使・地球環境問題担当大使) らの協力を得て、IUCN (国際自然保護連合) インターン、UNESCO-MAB (ユネスコ人間と生物圏計画) インターン、環境省インターンを実施した。環境省や日本科学未来館との交流人事を継続し、本学で学位取得した外国人教員を採用して、ロールモデルとなる若手教員が履修生の指導にあたった。4) 優秀な履修生の継続的な獲得と支援：L3 編入制度、春秋の国際入試をおこない、秋入学者へのカリキュラム対応を整備して、優秀な留学生を獲得した。H30 年度の履修生の 4 割が、JSPS 特別研究員 (DC1/DC2) / 国費留学生である。HP の内容を充実させて、HP を見ればプログラムのすべてがわかるようにした。学部生や高校生を対象としたプログラム担当者による実習を継続し、優秀な自大学出身者の獲得に努めた。熟慮のうえで奨励金の給付はおこなっていないが、その代わりに、「いつでも・どこでも・なんでも」を合言葉として、履修生のフィールドワーク旅費 (航空券代や日当宿泊費) を全面的に支援した

(湯本貴和)