

レトロウイルス：研究の歴史

— 講師 原田信志 —

はじめに

『人生は短く、術（テクネ）は長い。

機会はつかのまであり、経験は惑いを生み、判断はむずかしい』

「ヒポクラテスの箴言」の中で最も多く引用される医術としての医療に関する言葉である。同様の事は、ある病原微生物の発見やその研究についても言えるのではなからうか。例えば、エイズウイルスの発見に際して、最初にウイルスが分離されたのはかなり偶然が作用していた（だろう）。分離されやすいウイルスが感染した患者がいて、たまたまウイルスが豊富に存在するリンパ節の細胞を使ったから、うまく分離できた（のかも知れない）。その束の間の機会をとらえた実験者の力量は流石である。過去のウイルス分離の経験は、どれ程役に立ったであろうか？ 古典的な方法でエイズの患者からウイルスが分離されず、一時、エイズのウイルス原因説が否定されかけたこともある。現在でもエイズがウイルス感染によって発症することを否定する学者もいるほど混沌としている。

レトロウイルスの研究の歴史も、この様な試行錯誤のなかで行われて来たと言っても良い。ただし、これから述べるレトロウイルスの発癌説にせよエイズ病因論にせよ、確実に進歩し続けたし、また、しつつあることだけは確かである。

I ウイルスとは何か？

一般的に感染症には病原体がある。しかも、特定の感染症には特定の病原体が存在する。例えば、結核の病原体は結核菌であり、大腸菌や赤痢菌ではない。ある微生物がある感染症の病原体だと限定されるためには、その微生物と感染

症との間に、ある条件が満たされなければならない。この条件に有名なコッホの3条件がある(表1)。これに基づいて、種々の病気から分離された微生物(主に細菌であるが)が検討され、次々とそれらが病原体として認識されていった。腸チフス菌や赤痢菌が腸チフス、赤痢の病原体であると同定された。これは、一世紀も前の話であるが、一時はこの勢いでゆけば、感染症の病原体はすべて解明されるであろうと思われた。

このコッホ学派による思想を裏づけるのは、病原微生物の純培養という技術であった。そして、純培養された微生物を用いて動物実験を行ない、病気を再現することがコッホの条件の重要なもののひとつであった。しかし、この考えに根本的に抵抗する一群の感染症が存在する事も、また一部の学者では知られていた。これがウイルスによる感染である。

学問が進むにつれて、(コッホの3原則を満足する)普通の細菌とは違って素焼き濾過板にはひっかからない小さい病原体(濾過性病原体)が存在する事がわかった。また、この病原体は細菌の様な方法では純培養できず、細胞がその増殖に必要であった(ウイルスの細胞内での増殖)。これらの研究の結果、電子顕微鏡でしか見る事のできない、細菌とは全然異なった増殖の形式をとる微生物、つまりウイルス(濾過性病毒)と呼ばれる物が存在する事がわかった。

ウイルスとは何かという質問は、随分長い間、問い続けられてきた。そして、

表1 コッホの3条件

-
- a) その微生物がその感染症の病原体であるためには、その病気に罹患するあらゆる患者から検出されること、しかも患者の体内の病巣とそれに関連した部位から検出されることが必要である。
 - b) その微生物は宿主の体外で純培養され、しかも継代されねばならない。
 - c) 分離培養されたその微生物は感受性を有する実験動物に、ヒトの場合と類似の疾患を再現させねばならない。
-

ウイルスに関する学問が進むにつれて、その意味するところも変わってきた。ウイルスとは何かという質問がなされる時、必ずウイルスは生物か無生物かという問題が提起される。1935年、スタンレーにより植物のウイルスであるタバコモザイクウイルスが結晶化され、生物が結晶化するであろうかという疑問が提出された。当時、世の中のを鉱物、植物、動物と分類する考え方があった。鉱物は成長（結晶化）し、植物は成長、生活し、動物は成長、生活、運動すると言われていた。この考え方の背景に、無生物は結晶化し、生物はその生命に特有な複雑な形態を持つものだという思想が存在していた。その後、植物ウイルスだけでなく、ポリオウイルスやコクサッキーウイルスなどのヒトに病気を起こすウイルスも結晶化された。

しかし、一方で、生物を自己増殖するものであると定義する考え方もある。生物の大きな特性のひとつに、その種を保存するため、自己とほぼ同一のものを複製する能力があげられる。ウイルスは、細胞を使用してという極めて限られた条件下ではあるが、確かに自己増殖し、多くの子孫ウイルスを作ることができる。その意味において、生物としてのウイルスも存在する。

つまり、ウイルスという微生物は、生物あるいは無生物という概念をこえた創造物である。従って、ウイルスが生物であるか無生物であるかという疑問に

表2 微生物の分類

寄生虫			
原 虫			
真 菌			
細 菌			
ウイルス	→	{	1. DNAウイルス
			2. RNAウイルス
			レトロウイルス →
			{
			1. オンコウイルス → HTLV- I
			(成人T細胞白血病ウイルス)
			2. レンチウイルス → HIV
			(エイズウイルス)
			3. スプーマウイルス

答えることにより、ウイルスの本質が解き明かされるとは思われない。

ではウイルスとはどのような微生物であろうか？昔、ウイルスの分類はその宿主により行なわれていた。

- (a) 動物ウイルス
- (b) 昆虫ウイルス
- (c) 植物ウイルス
- (d) 細菌ウイルス (バクテリオファージ)

しかし、この分類は、たとえば日本脳炎ウイルスのように (a) と (b) に属するものもあり、実用的でない。ただ、この分類により、ウイルスが自然界に普

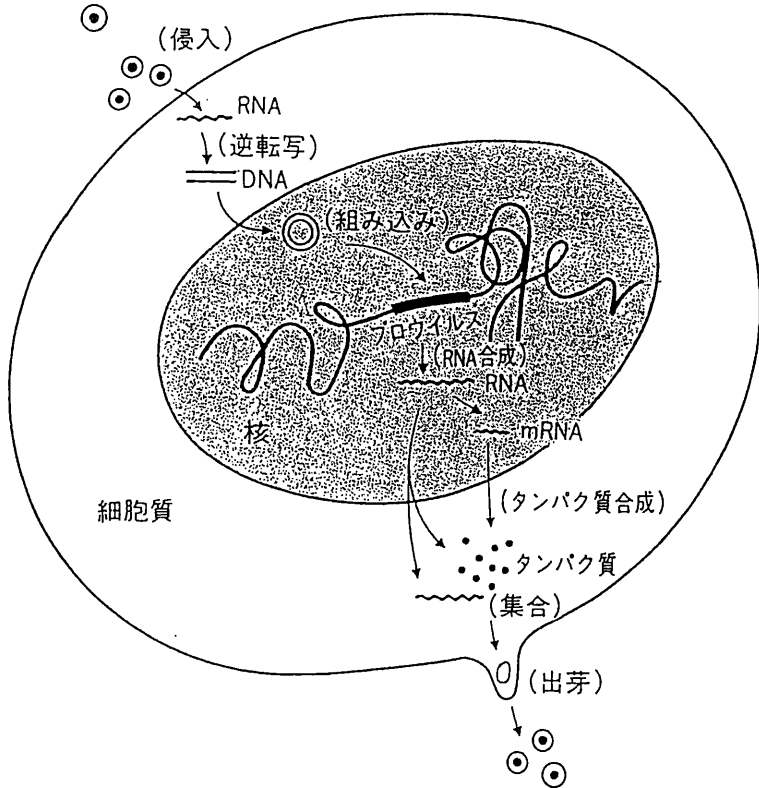


図1 レトロウイルスの複製様式

く存在するものであることを知っていただきたい。

現在、ウイルスはその特徴的な構造により分類されている（表2）。ウイルスは、核酸と蛋白質からなる単純な微生物である。核酸はDNAかあるいはRNAかであるが、ウイルスはそのどちらか一方しか持たない。従って、ウイルスは大きくDNAウイルスとRNAウイルスに分類される。それぞれ細胞内での増殖様式は異なる。レトロウイルスは、RNAを遺伝情報として持っているのでRNAウイルスに属する。しかし、その複製には非常に特徴的な方式（途中でDNAとなる）を取るため、レトロウイルスと呼ばれている（図1）。

II レトロウイルス発見前夜

レトロウイルスという名前は、エイズの流行とともに広く人の知るところとなった。しかし、この名前の由来を知る人は少ない。レトロウイルス（Retrovirus）は Reverse Transcriptase containing Oncogenic Virus の略称である。これは日本語に訳すと「逆転写酵素を持つ腫瘍ウイルス」という意味になる。従って、レトロウイルスを理解するためには、逆転写酵素の重要性と腫瘍ウイルスの歴史を知る必要がある。

腫瘍とは、生体内細胞の異常増殖の結果発生した産物であり、新生物とも呼ばれる。腫瘍には良性と悪性がある。良性は、腫瘍組織と正常組織との境界が明確であり、その発育も限定されていることが多い（ポリープ、イボなど）。しかし、悪性となると、腫瘍組織の細胞が正常組織の方へ浸潤し、転移が見られることもある。腫瘍を大別すると、上皮細胞由来の癌と中胚葉系の細胞からなる肉腫とに分けることができる。ただ、両者を含めて一般に“癌”とよばれることも多い。その意味で、癌ウイルスという言葉が使われているが、この癌ウイルスには肉腫をおこすウイルスも含まれる。正確には、腫瘍ウイルスである。

昔から癌は医学上の大きな問題であった。どうして癌は発生するのであろうか？ そのために、莫大な量の研究が行なわれている。癌の原因を探るための研究は、ヒト癌の疫学や動物に人工的に癌を作る事により行なわれてきた。一般に癌の原因として；

- ① 化学発癌剤
- ② 放射線
- ③ ウイルス

が考えられている。二百年以上も前、イギリスの外科医ポットは、煙突掃除夫がスにさらされるため、陰嚢癌が多く発生していることを報告している。これにより環境中に存在する発癌物質に関心がもたれた。1915年、我が国の山極と市川がウサギの耳にコールタールを塗ることにより、世界で始めて人工的に癌を作る事に成功した。一方で、広島、長崎への原爆、チェルノブイリ原発事故などは、図らずも放射線が発癌の重要な因子のひとつであることを証明した。

このような色々な癌の発生原因探求のなかで、ウイルスの研究が注目を浴びる事になる。

Ⅲ 腫瘍（レトロ）ウイルスの発見

腫瘍ウイルスの発見は、実験動物の系で始まった。最初の発見は、ニワトリの血流中にリンパ系細胞が異常増殖する白血病で行なわれた。1908年エーレルマンとバングが、このニワトリの白血病が血液の濾過液で発症することを報告した。この頃は、まだウイルス学の黎明期であった。その後、1911年、今度はニワトリの肉腫が、腫瘍組織の濾過液で生じることがラウスにより報告されている。無細胞濾過液による腫瘍誘発は、細菌よりも小さな病原体（つまりウイルス）がこれらの癌の原因であることを示している。（後にこのウイルスは、ほとんどがRNAウイルスであることがわかった。当時、これらのRNAウイルスはOncorna Virus オンコルナウイルスと呼ばれた。oncoとは腫瘍、rnaはRNAを意味する。このオンコルナウイルスが、更に後に、レトロウイルスと呼ばれるものである。）このラウスが発見した病原ウイルスと肉腫（ラウス肉腫と呼ばれる）は、以後、腫瘍とウイルスとの関係を調べる研究に最も良い素材として数多く使われ、数々の重要な発見の源泉となる。1933年と1953年に、DNA腫瘍ウイルスであるパピローマウイルス（イボや子宮頸癌の原因ウイルス）とポリオーマウイルスが発見された。このことを考えると、これらのレトロウ

イルスの発見がいかに早かったかがわかる。

レトロウイルスの研究が、しかしながら、本格的に始まったのは、1950年代に入ってからである。1951年、グロスがマウスの白血病ウイルスを分離した。その後、いくつかのマウス白血病及びマウスの肉腫ウイルスが発見された。一方で、これらのウイルスを定量する（正確に数える）方法（フォーカス形成法）も開発され、これら腫瘍ウイルスのウイルス学が確立されていった。

このような研究の発展とともに、トリ、マウスに種々の腫瘍RNAウイルスが存在することが見出された。そのなかでも、トリ肉腫ウイルスとして有名な藤波肉腫ウイルス、Y73肉腫ウイルスは日本人の研究者によって分離された。その他、ネコ、ブタ、ウサギ、ウマ、ウシ、および霊長類などからも各種の腫瘍RNAウイルスが分離され、動物の系ではウイルスによる腫瘍の原因説は、完全に確立された。

IV セントラルドグマと逆転写

ワトソンとクリックによって提唱されていた遺伝情報伝達に、セントラルドグマといわれるものがあつた。それは、主に細胞においてのことであるが（図2）、核のなかに存在する遺伝情報物質DNAは、

DNA → RNA → 蛋白

と一方向にしか変化しないものであるとされていた。これは、どの生物でも例外はなく、生物学者にとっては金利玉条ともいべき法則であつた。決して蛋白からRNAが作られることはなく、決してRNAからDNAが作られることもないと考えられていたのであ

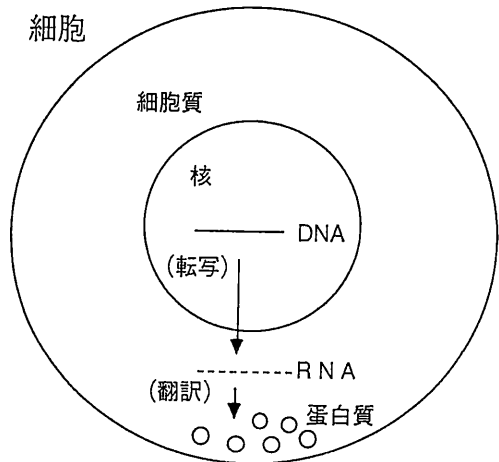


図2

る。

ここでアクチノマイシンDという薬剤が登場する。この薬は、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼという酵素を阻害する。この酵素により、DNA から RNA が作られる（転写という）。従って、アクチノマイシンDを作用させると DNA から RNA への転写が阻止されることになる。1960 年代前半、テミンはラウス肉腫ウイルスの増殖が、このアクチノマイシンDにより抑制されることを報告した。この実験事実から、テミンはラウス肉腫ウイルスという RNA ウイルスが一度 DNA に転写されるに違いないと考えた。そうでなければ、DNA から RNA への転写を阻害するアクチノマイシンDが作用するはずはないと思ったのである。そこで、このラウス肉腫ウイルスのような RNA ウイルスは、細胞に感染した後に DNA に変化し、プロウイルスと呼ばれるものになるという仮説を立てた（図 1）。しかし、このプロウイルスが出来るためには、RNA が DNA に読まれるのに必要なある酵素がなければならない。しかも、この過程（RNA → DNA）は当時のセントラルドグマに相反していた。この説をある学会で発表したテミンは、不評を買うどころかまったく受け入れられなかったと言われている。

10年という歳月が過ぎる。1970年テミンと氷谷はラウス肉腫ウイルスを用いて、またバルチモアはラウス白血病ウイルスを使用して、それぞれ別個にウイルスの RNA を鋳型として DNA を作る酵素があることを証明した。ここではじめて、RNA から DNA が転写されること、またそれに関与する酵素が存在することが発見され、今までのセントラルドグマが打ち破られることになった。テミンとバルチモアは、今では逆転写酵素と呼ばれるこの酵素の発見により、ノーベル賞を受賞した。

この逆転写酵素の発見は、生物科学上でも非常に大きなものであった。これは RNA 腫瘍ウイルスに特有な酵素であった。従って、この酵素を持つウイルスはレトロウイルスと呼ばれるようになった。現在では、しかし、レトロウイルス以外にタバコモザイクウイルスやB型肝炎ウイルスなどにもこの逆転写酵素が存在することがわかっている。

V ウイルス発癌説の衰退

動物の腫瘍の圧倒的原因となっているこのレトロウイルスは、逆転写酵素の発見により、その性格がさらに詳しく解析された。しかも、このレトロウイルスは、細胞に癌を起こすのに必要な遺伝子を持っていることもわかった。今では、これらの遺伝子を癌遺伝子（オンコジーン）と呼んでいる。

一方、化学発癌剤や放射線による発癌の研究も飛躍的に進んだ。数々の発癌物質が報告され、それらのものが自然界、食物、タバコなどに存在することが知られるようになった。これらの事実により、ヒトの癌に関しては、発癌物質や放射線がより重要な因子として作用していると考えられるようになった。動物では確かに多くのレトロウイルスが腫瘍の原因であった。これらのウイルスを接種することにより、極めて容易に腫瘍を作ることが出来た。これらの動物モデルをもとにして、ヒトにも癌をおこすレトロウイルスが存在するはずであるという仮説が立てられたのは当然であった。多くの研究者が様々なヒトの腫瘍でウイルス分離を試みたが、いずれも失敗に終わっていた。1980年までの研究で、ヒトの癌とウイルスが密接に関係していると考えられたのは、EBウイルスとアフリカのバーキットリンパ腫、B型肝炎ウイルスと肝癌ぐらいであった。いずれもDNAウイルスであったが、確実なことを証明するデータは無く、ウイルス発癌に疑問を抱く人は多かった。この様な状況で、多くの研究者は、ヒトでは確かな腫瘍ウイルスそれもレトロウイルスは存在しないのではないかと思いを始めていた。

VI ヒト・レトロウイルスの発見

1980年米国NIHのガロのグループが、ヒトの腫瘍由来の培養細胞からレトロウイルスを分離した。このウイルスが本当にヒトの腫瘍ウイルスであるかどうかは、その時点では、確かではなかった。しかし、ともかく、ヒトからレトロウイルスが見つけ出された。1981年日本の日沼らが、九州に多い成人T細胞白血病の培養細胞にウイルス抗原が存在することを報告した。成人T細胞白血病は、本学の高月らによって初めて記載された非常に特徴的な病気である。しかも、

この培養細胞に存在するウイルス抗原に対する抗体が、ほとんどの成人T細胞白血病の患者に認められた。この事実から、このウイルスの発癌ウイルスとしての疑いが非常にクローズアップされた。その後、多くの日本人らの研究により、ガロらが分離したウイルスと日沼らのウイルスは同一であることがわかった。しかも、レトロウイルスであった。現在、このウイルスはヒトT細胞白血病ウイルスI型 (Human T-cell Leukemia Virus; HTLV-I) と呼ばれている。HTLV-I は、試験管内でも正常細胞を癌化させる能力をもっている。このレトロウイルス (HTLV-I) は非常に大きな注目を浴びた。その理由は、①初めて証明されたヒトの腫瘍ウイルスであり、②初めて分離されたヒトの病原レトロウイルスであったためである。

以後、このHTLV-I は発癌メカニズムの研究に大きく貢献することになる。また、このウイルスの発見が契機となり、様々な疾患でレトロウイルス分離の試みが行なわれた。

1980年代になり後天性免疫不全症候群エイズ (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) が流行した。この疾患にレトロウイルスが関与しているのではないかという考えは、エイズの疫学と既に始まっていたHTLVの研究の基礎があり推し進められたといっても過言ではない。当時、HTLVの研究のため、逆転写酵素活性の測定法およびIL-2を用いてTリンパ球を培養する方法など確立されていた。これらの技法がレトロウイルスの分離を容易にした。更に、ヒトのT細胞に感染しているレトロウイルス (HTLV-I) の存在が、エイズの良い病因モデルであった。つまり、同様にTリンパ球に感染しそれを破壊するレトロウイルスがあるのではないかという期待を大きくした。その結果、1983年フランスのモンタニエのグループが初めてエイズウイルスを分離した。1984年米国のガロのグループも同様にレトロウイルスの分離に成功した。現在では、このウイルスはヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) と呼ばれている。HTLV-I とHIV-1は同じレトロウイルスの仲間である。しかし、HTLV-I はオンコウイルス亜科に属し発癌ウイルスであるが、HIV-1はレンチウイルス亜科で癌は起こさない (表2)。ここにヒトに感染し病気を

引き起こす2つのレトロウイルス、HTLV-I と HIV-1 が発見されたことになる。これらのウイルスが関係する癌とエイズは人間社会において非常に大きな問題となっている。それゆ、これらのウイルスに対する関心は、社会のあらゆる分野において非常に大きなものとなりつつある。

おわりに

エイズの流行とともに、レトロウイルスの重要性がクローズアップされている。しかし、エイズの原因ウイルス HIV は、レンチウイルスであり癌ウイルスではない。面白い事に、ヒトの HIV の発見以後、サル、ネコ、ウシ、などで同様のエイズ関連レンチウイルスが発見された。これは、動物モデルからヒトのウイルスが発見されてきた過去のウイルス学の歴史とは逆に、ヒトのモデルから動物の新しいウイルスが見つかった稀なケースである。

ほとんどのレトロウイルスの癌遺伝子がヒトの細胞遺伝子由来であることがわかり、癌遺伝子と癌の本態が解明されつつある。この過程で、化学発癌も放射線発癌も、これら癌遺伝子と何等かの関係があることがわかって来た。ここに、単一の原因による発癌の機序が解明されつつあるかに思われる。ただ、多くの癌遺伝子は、正常な細胞にも必要なものであり、「癌とは何か」という命題が再び問い直されている時期に来ているのかも知れない。

正に研究では、「機会はつかのまでであり、経験は惑いを生み、判断はむずかしい」のである。しかも、「人生は短く、術は長い」。