

最近のウイルス感染症とプリオン病

入江 宏¹⁾・浅野 安信²⁾・石田 剛³⁾・上野 マリ³⁾・三上 修治³⁾

1) 帝京短期大学 ライフケア学科 2) 帝京大学 医療技術学部

3) 国立病院機構 埼玉病院

【抄録】

【問題・目的】

近年問題となったウイルスを中心とした感染体について解説し、治療、抵抗性について概要を述べる。人類とウイルスとの係わりは天然痘がエジプトのファラオのミイラに痘瘡の痕のあることから古いことがわかるが、細菌が抗生物質である程度抑えられるようになった現在ではウイルスとの係わりが重要となってきた。毎年冬に流行が心配されるインフルエンザ、ここ数年にわたり社会問題となったコロナウイルス、現在人類が完全に制圧した印象のある B、C 型肝炎ウイルスについて、また、日常身体の調子の悪い時に、顔や体幹の皮膚に痛みを伴う水疱を生じるヘルペスウイルスとその革新的な治療薬であるアシクロビルについて述べる。さらに、HIV の現状について、最後にプリオン病とその生物学的な意味について解説する。

【キーワード】ウイルス、プリオン、ワクチン、遺伝子多型

I. 問題・目的

濾過性病原体という名称は細菌濾過機を通過する程の大きさの病原体という意味でウイルスが人の病気と係わりを持つと考えられるようになった 19 世紀末から 20 世紀のはじめにかけての名称である。このようにウイルスは小さいことが一つの特徴であるが、今日、病原体とされるものは寄生虫、かび類、細菌、リケツチアといわれる微生物の他に自身の代謝機能を備えておらず核酸も 2 種類のうち 1 つしか持たないウイルスやさらには核酸すらも持たない病原体等がある。

抗生物質の登場で細菌、なかでも結核が治癒するようになると抗生物質の効かない病原体、特にウイルスに対する研究が進んだ。さらにウイルスの研究に伴い遺伝子の研究が進み、分子生物学が盛んになり、そのため、興味は遺伝子や免疫学へと移り、ウイルスは一般の病気の原因としては特殊なものとなり、馴染みの薄いものとなっていたが、ここ最近のウイルス感染症の世界的流行でウイルスはまた脚光をあびている。

ウイルス病自体も時代とともに変化しており、

天然痘のウイルスは 20 世紀半ばまで人間社会の恐怖であったが、人にしか感染しないウイルスであったがゆえに、今日種痘の普及によりウイルス自体が絶滅したとされている。狂犬病やポリオも現在は殆ど見られないが、インフルエンザや麻疹等は現在でも流行が見られ、最近ではコロナウイルス感染が世界中で問題となっている。

ウイルスはその構成要素の核酸により大きく DNA ウイルスと RNA ウイルスに分類され、また病気の経過からは急性感染と持続性感染に分類される。持続性感染はさらに慢性感染、潜伏感染、遅発感染に分けられる^{1) 2)}。ここでは現在比較的なじみのあるウイルス感染症についてその概要をのべるとともに、感染の様式の差や治療の現状について簡単に説明し、さらには核酸も持たない感染体であるプリオンについても現在の状況について述べたい。

1. インフルエンザウイルスとその近縁

急性感染症の代表的なウイルスにはインフルエンザ、麻疹や A 型肝炎等の感染がある。一過性に感染し発症後、多くは治癒する病気、なかでも馴染み深いものはインフルエンザであ

る。インフルエンザの歴史はギリシャにまでさかのぼる。人では飛沫による呼吸器感染症でそのウイルスはRNA ウィルスで人の他に豚や馬、鶏、アヒル等にも感染する。インフルエンザは内部蛋白の違いにより A, B, C 型がある。C 型は症状が軽い。B 型は季節性に出現, A 型は世界的流行を起こすことが知られている。インフルエンザのウイルスは独立した 8 個の RNA の粒子からできており, そのうち感染に直接関係のあるものはその表面の HA (hemagglutinin) と NA (neuramidase) の 2 種類の抗原を支配する遺伝子である。A 型ウイルスは HA (1-16) の 16 種類, NA (1-9) の 9 種類がある。Shift (シフト) とは遺伝子再集合による変化, drift (ドリフト) は HA または NA 上のアミノ酸の配列に変化が生じることを指す。HA と NA 抗原は表 1 に見られるように約数十年周期で変化し, H1N1, H2N2, H3N2, H1N1 のように変わってきている (antigenic shift) (表 1)。19 世紀以前はインフルエンザの周期的発症は 53.3 年であったが, 20 世紀以降は 26.3 年と短くなっている。これは人と動物の交流が緊密になったことによるものと考えられている。さらに毎年わずかに抗原性を変化させるので (antigenic drift), ワクチンを製造してもその次の流行するウイルスには効果がないのが現状である³⁾。表面の抗原の変化を観察するとインフルエンザの生活環の中に人以外の他の動物の介在することが判明しており, 中国の揚子江の南方の農業の形態が人の生活環と家畜や他の動物の生活環と緊密に関係し, 人で流行したインフルエンザが家畜や鶏等に感染し, その間に合の子のウイルスができてまた人の中で流行するといったことが起っている可能性が判明している^{1) 2)}。H3N2 といったウイルスの抗

原は鳥類のウイルスの抗原の一部であったろうと考えられている。変異を続けながら現在は A 型である H3N2 と H1N1, および B 型の 3 種のインフルエンザウイルスが世界中で共通した流行株となっている。一般に RNA ウィルスは DNA ウィルスに比較して 100 万倍も変異が速く, インフルエンザウイルスがこのように顔つきを変えるため伝播力が強いとされるが, 人に免疫ができるのと次の流行を生じるためのわずかな変異株を残し, 大部分は駆逐されてしまうためにたえず抗原が変化するといわれている⁴⁾。

2. トリインフルエンザの人への感染 H5N1 亜型

1997 年には, 香港でトリ型のインフルエンザ A/H5N1 が初めて人から分離され, 新型インフルエンザウイルスの出現の可能性として世界中の注目を浴びたが, 幸いにも人から人への感染はなく, その後 H5N1 の人での感染は見出されていない。

2005 年 Nature 誌に過去からの贈り物として 1918 年に流行したスペイン風邪の流行時にアラスカの永久凍土に埋葬されたインフルの犠牲者に感染したウイルスの 8 本の遺伝子の全塩基配列の解読に成功した事の報告がなされた⁵⁾。この人で大災害をもたらしたウイルスがトリのインフルエンザウイルスの遺伝子とほとんど差がないことが判明した (表 1* 印)。複製に必要な遺伝子の一部のアミノ酸配列で 10 個程度変わっただけで, しかも細胞受容体部分はトリのままであった⁵⁾。このウイルスに対して現在のところ我々には免疫はない。

最近ではベトナム, タイ, ラオス, カンボジア, 中国, 韓国, ルーマニア, トルコなどで 1500 万羽のニワトリが犠牲となった。そうした

表 1. 20 世紀から 21 世紀初頭に起こったパンデミック

名称 (ウイルス型)	流行年度	推定死者数
スペインインフルエンザ A/H1N1	1918-1919 年	4000 万—5000 万
アジア・インフルエンザ A/H2N2	1957-1958 年	200 万—400 万
香港インフルエンザ A/H3N2	1968-1969 年	100 万以上
インフルエンザ A/H1N1	1977-2011 年	1 万 5 千人以上
(*鳥インフルエンザ H5N1	2009 年—)	*パンデミックは生じていない

地域では 80 人以上が感染し 50 人が死んでいる⁶⁾。

ワクチンは人類がはじめてウイルスの感染の経過に直接介入し防御する方法でこの発見は、ジェンナーの功績として医学史にのこるが、天然痘ワクチンが有効であった理由として天然痘ウイルスが DNA ウイルスで変異が少ない上にインフルエンザウイルスのように他の動物にいかないつまり人以外の動物に感染することのない終末感染であることが大きいと考えられている。そこでインフルエンザウイルスに対してはワクチンではなく、感染したウイルスが感染細胞内で増殖し、細胞外にでるための酵素であるノイラミニダーゼを抑制する薬物が創製され（商品名タミフル、リレンザ）、使用されているが、最近ではこの薬品に抵抗性のウイルスが出現していることも知られている⁷⁾。

このインフルエンザウイルスの仲間にここ数年にわたり世界中で outbreak して問題となっているコロナウイルスがある。その形態は王冠の Crown に類似した形態から命名されたウイルスである。近年大流行している COVID-19 とはこのウイルスによる coronavirus disease 2019（2019 年に発生した新型コロナウイルス感染症）を略した言葉で、SARS-CoV-2 と呼ばれるウイルスが原因で起きる感染症で、2019 年 12 月に中国湖北省武漢市の原因不明の肺炎の集団発生の報告から始まり、世界的な大流行となって現在もその災害が続いている。COVID-19 は主に下気道を中心とする呼吸器感染で、間質性肺炎から肺線維症を起こし、重篤化する例もあるが、無症状の罹患者も多いとされる⁸⁾。

現在予防の目的でワクチンの投与が行われるが、効果については様々で、様々の重症度の COVID-19 に対しては抗 HIV 薬や抗インフルエンザ薬、抗マラリア薬など様々な薬で臨床試験が行われている。ワクチンはインフルエンザウイルス同様、人以外の動物に感染することからのわかるように、変異が早く、どの程度の予防効果があるのか現在のところ判明していない。無症状・軽症の患者に対して、現時点では抗ウイルス薬による特異的な治療法は確立されていないため、対症療法が中心であり、中等症・重症ではレムデシビルが有効とされる。レムデシビルはプロドラッグ（前駆体）であり、細胞内でリン酸化され、抗ウイルス活性を有する核酸アナログとなる。また、呼吸器症状の強いも

のに関しては人工呼吸管理や体外式膜型人工肺（ECMO）等を含めた集中治療が行われている。

インフルエンザやコロナのウイルスの感染で基本再生産指数という言葉をよく聞くが、これはウイルスの感染の流行を規定する基本的な数字で、基本再生産指数（ R_0 ） > 1 とははじめに感染した人から 2 次感染者数が 1 人以上生じることを指し、感染が拡大することを意味する。一人が一人に感染させるものを $R_0=1$ 、 $R_0 < 1$ なら感染が収束に向かうことをさしている。

3. 肝炎ウイルス

肝炎ウイルスは A 型、B 型、C 型、D 型、E 型の 5 種が現在確認されている。

A 型と E 型は急性感染を起こすことが多く、A 型では劇症化し急峻な経過をとる例はあるが、慢性例は少ない。一般に持続性感染または慢性肝炎の形となるのは B、C、D 型である⁹⁾。B 型は比較的稀に急性肝炎の経過をとる例はあるが、通常、抗ウイルス薬は使わず、食事が取れないときに点滴で栄養補給するなどの対象治療（肝庇護療法）が主体である。また、稀ではあるが劇症肝炎への移行し、生命の危機に瀕したときには、体外循環装置で血液を入れ替える血漿交換治療を実施することもある。一般的には B 型慢性肝炎は B 型肝炎ウイルスの持続感染者で、世界では約 4 億人、本邦での感染率は 1980 年の時点では人口の約 1%とされるが、その後減少している。本邦における B 型肝炎ウイルス感染者の多くは戦後のウイルスチェックの出来ない時期に手術の際にウイルスの混入した輸血を受けたり、又免疫能の未熟な乳幼児期にウイルスに感染し、保菌者（carrier）となった例が多いとされている。

慢性経過の B 型慢性肝炎は 20-30 年後、20%程度の例で主に肝硬変を経由して肝臓癌が発症することが多く、1970 年後半から 1980 年後半にかけて社会問題の一つとなった。著者もこの時期に B 型肝炎のアジア、アフリカの疫学調査の目的でフィリピンにわたり、主として肝臓癌の頻度と B 型肝炎ウイルスの関係についての調査に協力したことがある。肝臓癌の発生頻度はフィリピンでは日本より多いものの肝臓癌での B 型肝炎ウイルスの陽性例は日本 35%とフィリピン 37%で優位な差はなかった。フィリピンでは肝臓癌の頻度が日本より高いことは同じ時の班研

究でフィリピンでは食物内のカビ等の検出頻度が高く肝臓癌発生にウイルス以外の要因が関係していることが推察された¹⁰⁾。

図はフィリピンの肝臓癌症例で当時 B 型肝炎の S 抗原検索に便利であるされるビクトリア・ブルー染色の HBs 抗原の陽性細胞（図矢印 $\blacktriangleleft$ ）を示すが、図の別の矢印（ $\Rightarrow$ ）は肝臓癌の原因の一つに挙げられる日本住血吸虫の卵で同一症例に重感染している。こうした肝臓癌の原因とされるものが重感染をする例もフィリピンの例では多いことが判明した。

1990 年代に入ると B 型肝炎については HBs 抗原を作る DNA を酵母等に入れて作った組み換え遺伝子ワクチンが作られ、B 型肝炎の陽性者の血液を扱う主に医療従事者を中心に主に針刺し事故等を防ぐことを目的に使用され、その結果か否か正確なところは不明であるが、保菌者（carrier）を除けば 2000 年以降は新規の感染者は極端に減少した。

現在では一般に慢性の B 型肝炎の治療には、インターフェロンという注射薬と核酸アナログ製剤という内服薬で、ウイルスの増殖を抑える治療を行いつている。インターフェロンだけでは効果が十分ではなく、副作用が強くて治療を継続できず、B 型肝炎ウイルスを完全にゼロにすることはできなかったため近年では核酸アナログ製剤がいくつか登場し、これらを組み合わせ効果的に治療が行われている。また、ウイルスに対する効果は少ないが、肝臓を保護する

薬により、肝硬変や肝臓癌への進行を抑える治療が可能になっている。

B 型肝炎ウイルスがワクチンと治療薬で防御されるようになると non-A, non-B とされた C 型肝炎が残る問題となった。感染者は現在ほぼ全世界で 1.3 ～ 1.5 億人、日本では約 200 万人と推定されている。C 型の慢性肝炎の約 10% に肝臓癌の合併が見られる。原因となる C 型肝炎ウイルスの同定は長期間難しかったが、分子生物学的手法により発見され、チンパンジーを用いた再現実験で確かめられた結果フラビウイルス科に属するプラス鎖の 1 本鎖 RNA ウイルスで、HCV RNA にコードされる約 3,000 個のアミノ酸からなる。RNA virus の複製には RNA ポリメラーゼという酵素が必要で、これによりタンパク質が作られ、このタンパク質がプロテアーゼという酵素によって形が変換され新しい HCV が作られるとされる。

C 型肝炎はインターフェロン [IFN] による治療や IFN と抗ウイルス薬を併用する治療が行われてきたが、これは副作用の強いことから現在では IFN を使わず、直接作用型抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals: DAA）を中心とする「インターフェロンフリー」の治療が中心となっている^{11) 12)}。これらの薬品はウイルスの遺伝子に直接働いてウイルス増殖に必要なプロテアーゼを抑制をする薬物や NS5A プロテアーゼの阻害薬、NS5B ポリメラーゼの阻害薬等で、患者により最適な組み合わせで投与するとされる。血液

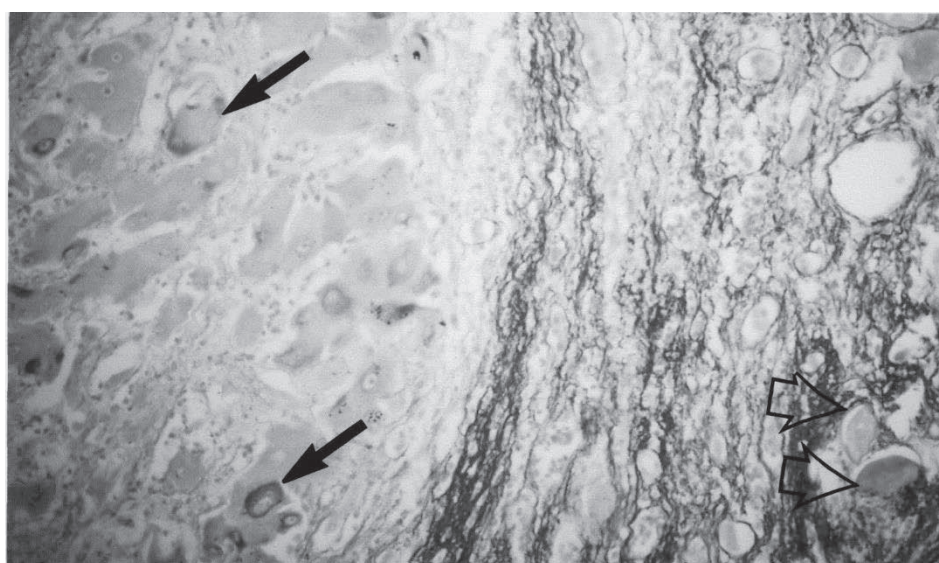


図 1. フィリピンの肝臓癌の症例に見られた非癌部肝臓の HBs-Ag（ $\blacktriangleleft$ ）と日本住血吸虫（ $\Rightarrow$ ）同一肝臓組織に重感染している。（Victoria-blue 染色 x200）

検査で「HCV RNA」の結果が陰性になることを、ウイルス陰性化というが、通常、治療終了時と終了後（12 週または 24 週間後）の両方の検査でウイルス陰性化が確認できるとウイルス学的著効あるいはウイルス学的持続陰性化（「SVR」）とされる。著者は病理医として 30 年以上にわたり、肝炎の針生検組織を検査センターや大学病院等の肝臓の標本を顕微鏡で観察してきたが、この

DAA の治療が行われるようになってから、臨床の医師から治療前の標本と治療後の標本を比較して診断してほしいとの希望が多く、顕微鏡で観察して比較してみると、2016 年以降の C 型慢性肝炎例は図 2A の治療前に明らかな炎症と線維化のあった例が治療後、臨床で SVR とされた時点での肝生検組織図 2B では線維化も炎症も殆ど見られないことには肝臓の組織の改善に驚いて

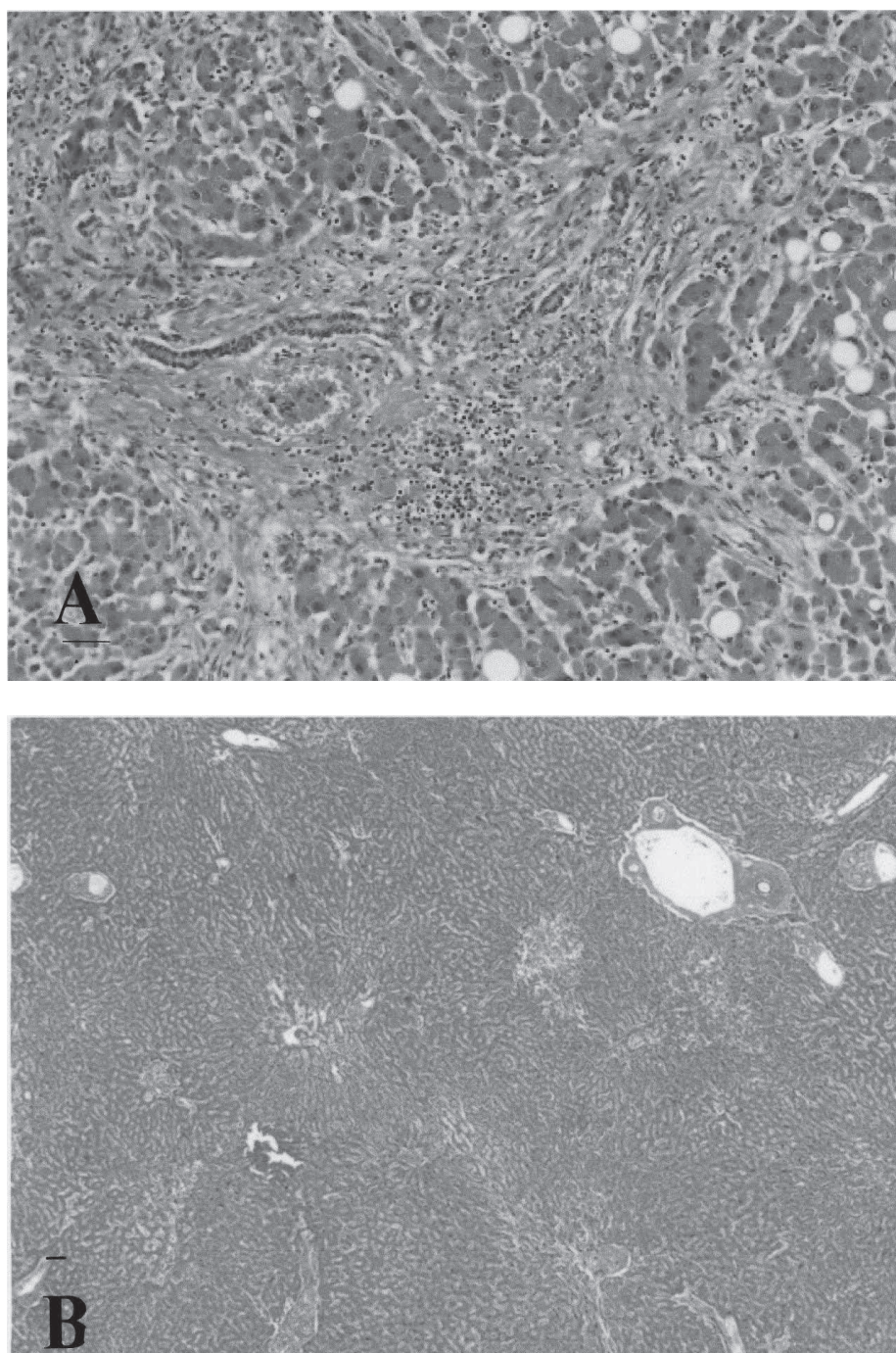


図 2. 同一肝臓の生検例と wedge biopsy.

- A: 治療前 グ氏鞘の線維化と炎症細胞浸潤とも目立つ慢性肝炎の所見が見られる。(x300 HE stain)。
B: DAA 1 年の治療後の肝組織グ氏鞘の炎症細胞浸潤，線維化とも改善している。(x100 HE stain)

いる。C型肝炎は「治る病気」になりつつあり、個人的には医学の勝利と感じられた。

4. ヘルペスウイルス

ヘルペス属と言われるウイルスは2本鎖DNAを持ち、電子顕微鏡では正20面体をとるウイルスで現在8種類程度が知られている。唇にできるヘルペス（口唇ヘルペス）や、眼の角膜の潰瘍の原因となる1型（HSV-1）、性器ヘルペスの原因となることが多い2型（HSV-2）、他に帯状疱疹を起こす帯状疱疹ウイルスや免疫不全状態の患者の胃や消化管、肺等で見られるサイトメガロウイルス、他にリンパ腫と関係の深いEBV（Epstein Barr-virus）やHHV8等の腫瘍性の性格のあるウイルスもヘルペス属に入る。小児の発疹と関係があるとされるHHV7また小児の特発性発疹の原因であるHHV6があり、HHV6は日本の研究者（山西浩一）により発見されたヘルペスウイルスである。

たとえば、HSV-1は日本人では14才頃までに感染後、主に神経節で不活性化（休眠または潜伏）状態になる。潜伏したヘルペスウイルスは発熱、月経、精神的ストレス、風邪等の免疫能の低下等が誘因となり、神経に沿い下降し、皮膚その他に病変を生じる。口唇ヘルペスは、歯科処置を受けた後や唇に過剰な日光が当たった後などの物理的外傷に引き続いて三叉神経節に潜伏したヘルペスウイルスの活性化により皮膚

に水疱性の小病変が起こす。また、誘因が不明な場合も多い。免疫能が回復すると病変は治癒しウイルスは神経節に再び潜伏する。これを潜伏感染という。

このウイルスに対する治療薬も長年にわたり有効な治療薬はなく、再活性化したウイルスにより生じるびらん等の病変に対する対症療法のみであった。ヘルペスウイルスに対する治療薬は1970年以降、開発され今日の動脈硬化や抗がん剤等の治療薬の先鞭をつける治療薬となった。この治療薬に関してはガートルード・エリオン女史（Gertrude B. Elion）の業績について書かなければならない。1970年代に入りHSVの増殖機序の分子生物学的解析が進み、HSVの増殖に必要なウイルスの特異的酵素活性の存在が知られるようになるとこれを選択的に阻害する薬剤が相次いで発見された。アシクロビル（ACV）はElion女史らにより開発されたそうした治療薬で、現在では一般に市販使用されており、改めて解説を必要しないほどに知られている。ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ（TK）は基質特異性が著しく低く細胞のTKによってリン酸化されないチミジン誘導体も基質になりえることから、本物の基質に似たような構造の化合物を投与することにより本物の基質と間違えてウイルスが取り込み、ウイルス増殖が抑えられ、感染細胞のみが破壊消失される⁸⁾。今日 drug delivery system（DDS）と言われる治療薬開発の上での理



図3. オランダフローニンゲンでの国際HSV学会の会場の廊下で、右から2人目エリオン女史、後ろ中央 著者と研究グループの同僚

想を現実とした薬品でこの薬品の出現以後こうした分子生物学的基盤の薬品が感染症ばかりでなく生活習慣病の治療薬や癌の治療薬にも応用されるようになった画期的な治療薬である。同博士は1988年ノーベル医学生理学賞を受賞している^{13, 14)} (図3)。

著者は昭和57年頃から平成20年の中頃まで中外製薬との共同研究でヘルペスウイルス1型の経口ワクチンの可能性について検討していた経験がある。ヘルペスウイルスの経口投与が強力な抗HSV防御能が生じることを発見し、ワクチンの可能性について検討していた。アシクロビル(ACV)という特効薬があるのになぜワクチンが必要かとの疑問がでるが、当時からアシクロビルには催奇形性と抵抗性の出現が問題視されたことやヘルペスウイルス感染は粘膜や角膜に潰瘍性の病変が生じ、粘膜を守るのには分泌型といわれる2量体のIgAの抗体が必要であり、この抗体は粘膜を経由して身体に入ったものにしか作られないため、経口ワクチンの可能性を検討した経緯がある。ヘルペスウイルスの角膜炎のために角膜移植の多い英国ではヘルペスの研究が盛んで、英国ブリストル大学、Terry Hill教授との協同研究を行った。生のHSV-1経口投与することにより涙や気管支液等にIgAの抗ヘルペス抗体の生じることを証明した経緯がある^{15, 16)}。写真はオランダで開かれた国際ヘルペスウイルス、ワーク・ショップでエリオン女史と廊下で挨拶した際に撮らせて頂いた写真である(図3)。

5. HIV (後天性免疫不全ウイルス)

1980年の初頭からアメリカの主に同性愛者間で免疫不全症が増加し、日和見感染で死亡するものが多くなり、そうした患者では原因ウイルスの感染で免疫機能が低下して日和見感染等を生じることが判明し、原因ウイルスの研究がすすめられた。その原因が調べられた結果、リュック・アントワヌ・モンタニエ(Luc Antoine Montagnier)により、後天性免疫不全ウイルス(HIV)が原因ウイルスであることが判明した。このウイルスはRNAからDNAを作る逆転写酵素を持つ1本鎖RNAウイルスで、CD4陽性のリンパ球に感染し、これを破壊する結果、細胞性免疫で中心的な役割を果たすCD4陽性のリンパ球が減少し、免疫力が低下して、普通の状態では人に致命的な感染症を生じない原虫、カビ、ウイルスに感染し脳炎や肺炎などを生じ、結果、人は死亡する。普通には見られない極めて稀なカポジ肉腫をも生ずる。一般にはレトロウイルスの多くは発癌性のウイルスであるが、HIVは発癌性はなく人のhelper Tリンパ球に感染し、これを破壊し減少させる。ヘルパーT細胞は人の免疫機構の中心的な役割を果たす細胞であることから、免疫能が弱体化し普通人体に病原性の少ない病原体であるカリニ肺炎等の日和見感染やカポジ肉腫等が生じるものと考えられた。また、食食細胞に感染し、細胞を破壊せずに脳に入り、神経細胞を破壊し、遅発性感染症の症状と似た脳症を生じること知られている。

1980年中盤にエイズの流行が始まって以来、最近までおよそ世界で7610万人がHIVに感染し、およそ3500万人がエイズ関連の疾病で死亡



図4. 2010年12月におけるHIV患者数の世界的分布(WHO報告)

したと考えられている。HIV 感染者総数は 2020 年現在、約 3,800 万人とされている。AIDS 関連疾患による死亡者数は 690 万人（2004 年ピーク時 190 万人）とされる¹⁸⁾。

HIV には HIV-1, HIV-2 の 2 型があり、HIV-1 はさらに 10 種程度の亜型（A-K）がある。B 型は肛門性交でうつり易く、A, C, E は陰性交で伝播し易い。欧米では B 型の感染が圧倒的に多い。欧米での感染は男性同性愛者が多い（約 50%）。しかも同一人が性交を能動的にまた受動的に行うことが多い。また、国境を越えて性交する例も多い。そのため糞を介した感染症にもかかり易く、A 型肝炎等にも感染する。HIV は強毒株の感染が多い。アジア、アフリカでは普通の性交でうつる機会が多く、麻薬の注射器の打ち回しなどでの感染の可能性も高い。また、妊婦への感染も多いとされる。AIDS の感染に伴い結核の顕性化や空気感染が多いことも判明している。経済成長しているアジアで感染が急激に拡大しているとされ、HIV の型は B, C, E が多い。アジアは人口が多いだけに患者の増加する可能性が高い。日本の AIDS は血液製剤による（亜型 B）感染者が多かったが、最近では感染性の例の増加がいわれている^{19, 20, 21)}。

日本で AIDS が大問題となっていた 1987 年 11 月の日本ウイルス学会総会で、会長の京都大学、樋沼頼夫教授が午後 9 時頃の会長講演で HIV が人類未曾有の災難で、およそ国民はそれぞれの自分の専門職をいかしてあらゆる方面からこの人類未曾有の大災害に対処するようによびかけた講演を聞いたことを昨日の如く覚えている。

講演終了が午後 11 時頃の深夜にバスが間に合わず多くの会員とともに国際会議場から暗い山道を徒歩で市内のホテルに帰ったことが思いだされる。その後エイズの治療薬の開発ではウイルス増殖に関する分子生物の研究が進んだ。その結果、HIV に対する特効薬といったものは出来ず今日に至っているが、現在使用されている他の疾患の分子治療薬の多くがこの HIV 治療薬の研究過程で開発されることとなったことの意味は大きいといえる。HIV が HTLV-1 とされる T 細胞性白血病ウイルスと同系統のレトロウイルスで、HTLV-1 が現在人から宿主をかえようとしていることも考え併せ、どうせ HIV も 100 年程度で他の動物に宿主替えをするであろうと考えていることも効果的な薬が開発されないことと関係するともいわれている。また、AIDS に性病の要素のあることも有効な治療等が開発されないことと関係しているのかもしれない。現在でも AIDS に対して最も効果的な予防はコンドームの使用であるといわれている。

6. プリオン病と遅発ウイルス感染症

遅発性ウイルスとは、潜伏期間が極めて長い感染症の病原ウイルスである。ヒトでは亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis）（SSPE）を起こす変異型麻疹ウイルスによる進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy）が知られている。遅発性ウイルスによる感染症を遅発性ウイルス感染症という。医学系の文献では、潜伏期間の極めて長い神経疾患の原因となるウイルスにかぎって

表 2.

	宿主	伝達様式
散発性 Cruetsfeld-Jakob 病	人	不明
医原性 Cruetsfeld-Jakob 病	脳手術患者	手術用具
家族性 Cruetsfeld-Jakob 病	人	遺伝
狂牛病	牛, 人	食物
致死性不眠症(fatal insomnia)	人	遺伝
Kuru	人	食人

定義する傾向があり、ウイルス学の領域では長い潜伏期間後動物に神経疾患やその他の重症な疾患をおこすウイルスとして、より広く定義をする傾向で、多少異なる。亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の研究で、ウイルスとしては大型の麻疹ウイルスの存在が、1963 年に電子顕微鏡で感染組織に証明された。その後、この麻疹ウイルスが遅発性ウイルスの代表的存在となり、脳の神経細胞が消失し形態的に同じような、海綿状脳症をおこすことから後述する神経の難病 (prion 病) との関連が論じられた時期もあった。しかし、その後は、進行性多巣性白質脳症はウイルス感染症の特殊例としての扱いになって現在にいたっており、いわゆる prion 病とは区別されている。

一方、prion 病は歴史的には 1954 年にアイルランドの獣医である B. シガードソン (Bjoern Sigurdson) が羊に見られるスクレピー脳炎を報告し、J.Gille の伝達実験から感染症の一つであるが、当時 prion が知られる前であったこともあり、遅発性ウイルスと予想し、slow ウイルス感染症と名づけたことから、プリオン病と遅発性ウイルス感染症の区別があいまいな使われ方をしていた時期がある。今日両者は異なる疾患であることは明らかである。

また、1957 年、米国人でオーストラリア留学中の医師ガジュセック (Gajdusek) がニューギニアの原住民の若い女に足腰が立たなくなつて数年で死亡してしまうク-ル- (kuru) という奇病のあることを報告し、この疾患がこの地方で行われる人肉嗜食の儀式によるものであることが判明し、オーストラリア政府のこの習慣の禁止により急速に減少し現在は殆ど見られなくなった。

さらに、1959 年、W.J.Hadlow が、スクレピーとク-ル-病の脳の組織がいずれも海綿状態でその類似性につき論文を発表し、チンパンジーにク-ル-病 (kuru) の脳を接種して発病した報告がなされ、当時 prion の病名がない時期であったこともあり遅発性ウイルスによる感染症であると提唱した。1968 年には、C.J.Gibbs により、また、文明国においても散発的ではあるが、似たような疾患、即ち、Cruetsfeld-Jakob 病 (クロイツフェルト・ヤコブ病) といわれる疾患があり、この疾患に見られる脳の変化は羊のスクレipyの脳の変化やク-ルーに良く似た所見で、

羊の肉等を食べた人がもとでこの疾患が波及したものと考えられた。この疾患の特徴は脳の神経細胞が消失し灰白質が海綿状に見えることから亜急性海綿状脳症といわれ、チンパンジーへの伝達が報告され、その後、感染組織の海綿状態を共通項として、一連の疾患の関連が明らかとなり、後にこの明らかな核酸等の検出されない病原体による疾患として、プリオン病としてまとめられて独立した。現在、人のプリオン病には (表 2) のようなものがあり、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病や致死性不眠症のような遺伝性の疾患があり同じような海綿状脳症といわれる病変が見られるがその相互の関係は不明である。

図 5 は著者が以前勤務した病院で解剖した Cruetsfeld-Jakob 病 (クロイツフェルト・ヤコブ病) の脳で神経細胞の消失のため、脳回と言われる脳のしわが神経細胞の消失のためにアルプスの山並みをみるように切り立って見える所見である (図 5A)。組織所見では空胞が目立ち、海綿状脳症と言われる組織所見である (図 5B)。この病的プリオンとされる感染体である β アミロイド (PrP) の正常な人の中にあるタンパク質のアイソフォームである α アミロイドに影響し同じ形態である β アミロイドに変化することにより、周囲の神経細胞はアポトーシスにより死滅し、人や動物は Akinetic Mutism (無動性無言) といわれる植物状態となり死亡する。

繰り返すがプリオンは DNA も RNA も持たないタンパク質で、この宿主の蛋白質のアイソフォームの α ヘトリックス (helix) 構造のアミロイドが β シート (sheet) 構造のアミロイドの侵入で β シート構造のアミロイドに変わり同型のアミロイドが増加することはドミノ倒しに例えられ、同型の β シート構造のアミロイドの増加する方法は分裂等によらない蛋白が仲間の同位体の蛋白を増やす方法の一つと考えられる。この機序はプルシュナー (Stanley Ben Prusiner) により明らかにされた。1993 年にプルシュナーはノーベル賞を受賞した。

この説には多くの反論もあり、検出限界下の DNA の存在を想定する考えもあったが現在では殆ど否定されている¹⁰⁻¹¹⁾。

現在地球上で生きている多くの生物の蛋白の生成は DNA の設計図をもとに必要とされる部分が m-RNA に転写され、核の外の粗面小胞体上の

リボゾームでアミノ酸をつないでタンパク質に翻訳されるというシステムで再生される。この蛋白質形成の方法はセントラルドグマと言われ、今日生息する生き物の基本的なシステムとされる。

ところが、1969年テミンとボルチモアによるRNAからDNAを作る逆転写酵素の発見によりセントラルドグマ以外の蛋白生成の機序が厳然と存在していることが明らかとなり、セントラルドグマがくずれたとされる。ここで述べ

た、プリオンとされる蛋白質が蛋白質の仲間を増やす方法もセントラルドグマでは説明のつかない方法と考えられる。プルシュナーのノーベル賞の受賞に日本の九州大学のグループが、プリオン病のマウスモデルの作成で協力したことから、1995年頃かと思うが日本ウイルス学会の招待でプルシュナーが虎ノ門のホールで、蛋白が仲間の蛋白を増やす方法についての講演を行い著者も感銘深く拝聴させて頂いたことを覚えている。

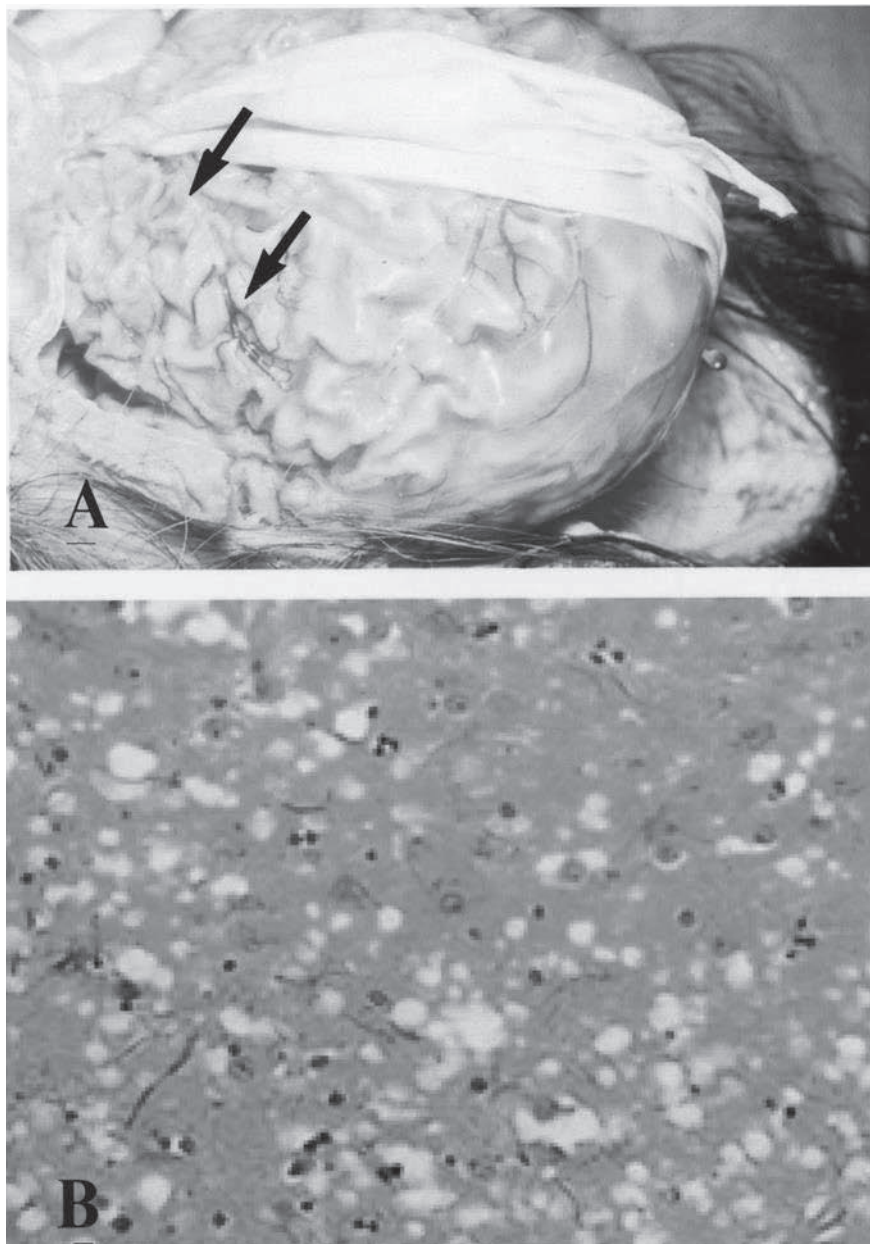


図 5. クロイツフェルド・ヤコブ病症例 (62 才 男性)

Figure 5 A 脳は神経細胞の消失により脳回の痩せが著しい。

Figure 5 B 同一症例の脳の組織所見，神経細胞が消失し無数の空隙の見られる，所謂“海綿状脳症”を示す。HE 染色 x40

こうしたことを考えると生命誕生から約 20 億年以上の間に生命が試行錯誤した複製の方法にはいろいろあり、RNA から DNA ができる事実からわかるように、蛋白質が仲間の蛋白を増やす方法等も長い生命の歴史の中で試されたと考えられる。最近の大型ウイルスの研究では RNA からリボゾームを介さないで蛋白ができる可能性が推察されるようなウイルスの発見もあることから、最も効率の良い最適な方法がセントラルドグマとされる方法で、生命進化の基本として残り、非効率的な方法の増殖の仕組みは大部分の生命では淘汰されたのであろうと考えられる。

では、病原体であるプリオンに病に対する対抗手段や治療法はないのか、この問題を考える時 1995 年頃問題となった狂牛病（牛海綿状脳症、Bovine spongiform encephalopathies, BSE）について述べたい。

狂牛病は本来植物を食べる牛にこの羊の肉等のプリオンを含む餌を与えたことにより、牛にスクレイピーが出現したものであろうと考えられている。日本でも 2000 年中盤に大問題となって牛肉の輸入制限等で大騒ぎになっていたことは多くに人が知るところであるが、最近ではすっかり tone down していることに気がついている人も多いと思う。tone down の理由は 2015 年の Nature 等の記事で明らかとなった。ニューギニアの食人の儀式に加わりクールを発症しなかった人の prion のアイソタイプのアミノ酸の配列をクールの人と比較したところアミノ酸にして 1 あるいは 2 個所の違いが見られたとする報告で、これは食人の風習のある地域での prion 病にならないための適応進化と考えられる。

人類が地球上に出現し、最も弱い生き物であったために食人の風習があり、prion 病に悩まされ、人の身体に prion 病にならないための適応手段としてアミロイドのアミノ酸の一部を変異させ、 β アミロイドの侵入にたいしても立体構造が変化を生じないような α アミロイドのアミノ酸の sequence（配列）の変異、すなわち single nucleotid polymorphisum (SNIP) 等の遺伝子多型がパプア・ニューギニアの部族の見られる^{22, 23, 24)}。同様な変異が殆どに人間にあり、普通の人は狂牛病の牛を食べてもプリオン病にならないことが明らかとなった。これと似た事例はマラリアに強いとされる鎌状赤血球症がヘモグロビ

ンのアミノ酸の 1 か所が変異することでマラリアの侵入を防ぐという遺伝子変異にも似た現象と考えられる。

狂牛病の騒動が tone down したのはこうしたことが判明したこともあるが、遺伝子変異のこの報道が周知のこととして広がらないのはキリスト教文化が基本の西欧では過去に人間に食人の風習があったことのタブー（禁忌）のためであるとされている。

II. おわりに

1980 年の初期から最近にいたる期間に問題となった代表的なウイルス感染症とプリオンについて簡単に概要を説明した。結核菌が人類の長年の脅威であったが、フレミングが 1928 年に抗生物質を発見し、その後抽出されたペニシリン等の抗生物質の開発により細菌に対する防御方法が確立されたように見えたが、続々と生じる耐性株により、相変わらず、細菌とのたたかいは続いている。

濾過性病原体がウイルスとされ、その実体が判明してきたのは比較的新しく電子顕微鏡や分子生物学が始まってからである。少なくともスペイン風邪の時期にはウイルスの本体はいまだ不明でそのため治療も対処療法が主体で、多くの人が死亡し、世界的な大災害となった。ウイルスに対する予防法としては有史以前から原因が不明で猛威を振るい続け世界的な災害をもたらした天然痘に対する 18 世紀のジェンナーにより発見されたワクチンがある。現在でもウイルス感染の予防法として広く使われているが、特に変異の速い RNA 系のウイルスでは効果は期待しえない。1970-80 年代には HIV による AIDS が出現し、その治療薬の開発では HSV での治療薬の創製に影響され、ウイルス感染の増殖の機序の詳細が次第に明らかとなり、人がウイルスの複製の過程に直接踏み込んで増殖を防ぐ遺伝子治療薬が登場し、ウイルスも制圧したかに見えたが、たちまち耐性を生じることが問題となっている。

細菌やウイルス等といった微生物の歴史は現在地球で繁栄している動物や植物よりはるか古い 20 億年以上の長い生存の歴史があり、人が考えられる程度の抗ウイルスの治療法等は細菌やウイルスにとり、すでにその長い時間の中

で経験済みでその対処方法も持っている可能性があると考えられている。

微生物の長い歴史と人の知恵との闘いのように見える。現在のところ人の知恵は生命誕生以来の試行錯誤し、生存を続けてきた微生物の生態の全貌を完全には把握してえないことが制圧できない理由とも細菌学の領域では考えられている。

プルシュナーの講演にあったように、prion 病における β アミロイドの増加は細菌の分裂という手法やウイルスのように寄生した細胞を利用し、爆発的に増加する方法の他に生命がその長い歴史の中でいろいろと試した増殖の一つの方法の可能性がある。

しかしながら、人間はこうした感染体に対する対抗手段としてその進化の過程で免疫機能や遺伝子多型等の対抗手段を人の知能を超えて適応進化をさせてたものと考えられる。

今後、人間が AI (artificial intelligence) を超えた発想と知能を働かせることでウイルスや prion に対抗する手段を開発することに期待したい。

【謝辞】

稿を終わるにあたりご助言を頂いた帝京短期大学、柔道整復学科、郡佳子先生、橋本泰央先生に感謝します。

【文献】

- 1) 福見秀雄・渡辺格編 (1984) *Virus. Medical and Biological aspects*. 同文書院 25-40
- 2) 杉浦 昭 (1985) インフルエンザウイルスの抗原変異. *日本臨床* 44:63-66.
- 3) 石田名香雄 (1986) ウイルス感染論, 治療学 17,12-18
- 4) 井上 栄 (2006) 感染症 中公新書 中央公論新社
- 5) Belsche R B, (2005) The origin of pandemic influenza from the 1918 virus. *New Engl J Med* 353:2209-2211.
- 6) 山本太郎 (2006) 新型インフルエンザ 世界が震える日 岩波新書 岩波書店
- 7) 国立感染症研究所 (2021) 抗インフルエンザ薬剤耐性株 サーベイランス, インフルエンザ研究センター 第1室
- 8) 黒木登志夫 (2020) 新型コロナウイルスの科学 中央公論社
- 9) 吉沢浩司 (1984) ウイルス肝炎 中外医学社
- 10) H.Irie (1985) clinico-pathological comparison between Philippine and Japanese Hepatocellular carcinoma, in *Hepatocellular carcinoma in Asia*. International Center for medical Research Kobe University School of Medicine. pp.69-80.
- 11) 坂本直哉 (2015) Direct acting antivirals (DAA) で変わる C 型肝炎 治療日本内科学会雑誌 (105), 424-428,.
- 12) 木下 潔・岩佐隆史・高瀬明子・中村圭介 (2015) 新規 C 型肝炎治療薬パンプレビルの薬理作用と臨床試験成績 *日本薬理誌*, 146: 159-170,
- 13) David E. Gelan 編 (2015) *Principles of Pharmacology* 丸善出版
- 14) 高田賢蔵 (2010) 医科ウイルス 改訂第3版 ウイルス病の治療 pp.263-276
- 15) H.Irie, Y. Harada, M. Kataoka, et al. (1992) Efficacy of oral administration of live herpes simplex virus type1 as a vaccine *J Virology*, 66:2428-2434
- 16) H.Irie,Shiemeld C., Hill T. et al. (1993) Protection against ocular and cutaneous infection with herpes simplex type 1 by intragastric Immunization with live virus. *J gen Virol* 74 1357-1362.
- 17) Rottinghaus S. T. and Whitley R. J. (2007) Current non-AIDS antiviral Chemotherapy *Expert Rev Anti Infect Ther* 5, 217-230
- 18) Efficacy and safty of TM L125 (Etravirine) in treatment-experimented HIV-infected patients in DOE II 1; 24 weeks resuts form ranamised double-blind placebo-control trial, (2007) *Lancet HIV*4: e349-356.
- 19) Margolis D.A., Gonzalez-Gaecia, Jm Stellbink H. J., et al. (2017) Long acting intramuscular cabotegravir and rilirine in adults with HIVinfection (LATTE-2) :96-weeks result of randomized open-label Phase 2b, no-inferiority trial. *Lancet* 390. 1499-1510.
- 20) Cohort C. (2017) Antiviral therapy *Lancet HIV* 4, e182-188.
- 21) 前田賢次 (2020) Novel Anti-HIV drugs under development *J AIDS Research* 22: 7-12.
- 22) 下遠野邦忠 瀬谷 司 監訳 (2015) 生命科学のためのウイルス学 南江堂

- 23) Simon M., Jerone W., Mark P., et al. A novel protective prion variant That colonies With Kuru exposure. N. Rngl. J. Med. 2009, 19: 2050-2065
- 24) Asante E. A., Smidak M., Grimshaw A., (2015)
A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevent prion disease. Nature letter, vol.522, 478-481.

Viral infection and prion disease in now

Hiroshi IRIE¹⁾ • Anshin ASANO²⁾

Tsuyoshi ISHIDA³⁾ • Mari UENO³⁾ • Shuji MIKAMI³⁾

1) Department of Life Care, Teikyo Junior College 2) Teikyo University Schoole of Medicine

3) National Hospital Organization Saitama Hospital, Departmemt of Diagnostic Pathology

【abstract】

I'd like to describe the outline about the virus infection and prion disease which are under consideration at society at present from 1970 's. Since Spanish influenza, the flu virus brought a disaster to human society repeatedly. There are vaccines and gene therapy drugs for virus, but the effect is insufficient. A hepatitis virus, such as B and C was related and big social problem with liver cancer, but chronic hepatitis, especially C virus, can be healed by gene therapeutic agents in recent progress.

With regard to HSV, specific medicine as acyclovir for herpes virus type 1 is made and the point that this curative contributed to development of recent years' molecule curatives is big, but resistance is a problem. About HIV, the effective medicine for HIV to itself isn't yet, but the point that it contributed to creation of a curative including lifestyle-related disease by development process of a curative is verry big.

Prion on disease makes the protein of the isotype of human nervous tissue the same form as morbid protein, and as a result, the surrounding nerve cell is the disease which disappears.

A prion disease is a disease which doesn't fit central dogmatism who increases a protein without nucleic acid. A mechanism of multiplication of prion will be the one of the ways tried by the process of the evolution like mitosis. However as it isn't efficient, then deviated from a main rote of evolution. But there is a remaining possibility by the shape as prion disease.

Is there therapeutic methods for prion disease?

It is reported recently that there is a change in an several amino acid between amyloid of morbid Prion and isoform of normal human body, then there is resistance to an invasion of prion by genetic pleomorphism and then a possibility that almost people avoid multiplication of prion by this genetic pleomorphism. It seems one of mutations of evolution of the life. A possibility that a custom of cannibalism fitted a person was done clearly as the adaptation evolution which is avoided from such disease in the area with a custom where it's for New Guinea cannibalism, and was suggested.

It seems one of mutations of evolution of the life.

It is possibility that life phenomenon beyond human intelligence and adaptation seems to be elucidated for the disease with the unclear cause in now from future's study.

【Key words】 virus, prion, vaccine, genetic plea movprism