

最終講義

「ウイルス学」

庭山 清八郎

富山医科薬科大学ウイルス学教室

ウイルスは自己複製のために十分な遺伝情報を含んでいる微生物の中で最も簡単で、かつ DNA か RNA の何れか一つのみで、宿主の性質により 3 種類、すなわち動物ウイルス、植物ウイルス、細菌ウイルス（バクテリオファージ）に分けられる。今回は動物ウイルス（DNA 型は 7 科、RNA 型は 12 科）の起源を中心に簡単に説明したいと思う。

生命とは

宇宙に存在する銀河星雲間の距離は広がりつつあるといわれるが、元は距離はもっと小さく直径 1 cm の塊だったと推定され、これがビッグバン（大爆発）により広大無辺な宇宙の誕生となったのは約百五十億年前のようで、地球が誕生したのは四十六億年前と考えられている。微惑星の衝突により発達しながら引力を大きくし、さらに激しい衝突を繰り返しながら地球として成長したらしい。微惑星中の気体が原始大気を水が原始海洋をつくったのは三十八億年前のようである。地球上に生命がどのようにして誕生したのかについては明らかでなく種々の説がある。生命が生まれたのは三十六億年前とされている（これに反対する説としてパンスペルミア説がある）。微生物としての証拠が岩石にみられるからであるが、いずれにせよ地球上での生命の起源についてオパーリン(1923)はつぎのように説明している。各種バクテリアを比較し、光合成を行う無機栄養の生物よりも有機物を栄養とするものの方が単純で、より原始的であり、生物のいない原始地球では長い間にはかなりの蓄積がなされたと考え、現在では緑色植物の出す酸素により酸化的となっている大気も原始地球では水素、メタン、アンモニアを多く含む還元の状態であった（生命をつくっている有機物は酸化的大気中では不安定）という説を出した。還元的原始地

球の原始的大気、海洋で無機物から簡単な有機物ができ、ついで複雑な有機物の生成、さらに、それらは重合してタンパク質などの高分子物質となり、集合してコロイド状態をつくり、周囲から区別される液滴（コアセルベート）を形成した。このコアセルベートにやがてメタボリズムのための酵素タンパク質や遺伝、自己増殖能力をもった核酸が取り込まれ、単細胞の原始生物の誕生となった。（この原始生物は核が未発達な現在みられるような微生物で、蓄積された有機物を嫌氣的に分解してエネルギーを得ていたとされている。この理論を裏づける実験として原始地球の大気の状態をまねて行ったミラーの放電実験が有名である。彼は原始大気は水素、メタン、アンモニア、水蒸気の混合体と想定し、小さな温池で 1 週間の火花放電の後集めた溶液を分析したところ、グリシン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など数種のアミノ酸がみられたのである。この実験を契機に研究が進められた結果、その後 20 年間にほとんど全ての天然に存在するアミノ酸がつくられ、さらに核酸や ATP の一部であるアデニンははじめとする遺伝機構に必要なモノマー化合物のほとんどすべてができることが明らかとなった（アミノ酸 20 種、ヌクレオチド 4 種、グルコース、脂肪酸、リン酸、リボース、デオキシリボース各 1 種計 29 種のものを実験室内原始大気中で合成された）。

他方これに対しパンスペルミア説もある。宇宙にはそれほど高分子でなければ生命原料が沢山あることが知られてきた。かつて有機物の有りそうのない環境としては宇宙にただよう星間物質とされたが、1969年ホルムアルデヒド、メタノールやシアン化水素など 11 個もの炭素化合物がみつきり、今後さらに増加する可能性が高いとされている。また 1970 年 12 月には宇宙からのレターといわれる隕石中にアミノ

酸が沢山確認されたが、1969年9月オーストラリアのビクトリア州マーチンソン附近に落下した隕石中にアミノ酸5種とタンパク質の原料とはなるが、現在地球上の生物体内で用を余りなさないアミノ酸11種が発見された(NASAのポナンペルマ化学研究所部長チーム)。これらのアミノ酸は地球上にみられないD型がL型とほぼ同量にみられたことに意味がある。地球上にL型のみということは、一度L型の生物が発生すると前の生物を全て食べてしまい現在地球上の生物は全てその子孫である。それには、①生命が誕生した砂漠の石英は光左旋性で、石英は生命誕生に吸着剤や触媒などの働きをしたかも知れない。②β線はある条件(制動放射)でγ線を出す、この電磁波がL偏光を示すのでその影響か、③アミノ酸にストロンチウムの放射線を浴びさせると、D型チロシンの方がL型より早くこわれる。④地球の自転でおこるコリオリの力による、⑤月からの反射光にL偏光成分が多い等が理由にあげられる。しかし何れにせよこれらのアミノ酸等により生命が生まれるチャンスは 10^{100} 以下、ほとんど0に近いと悲観的であるが、地球は生命を生むに最も適していたようで、at least-once phenomena でよいのではないかというのが大方の意見である。

微生物は微生物から(所謂自然発生説の否定)

そこで、話題を変えて自然発生説に関する点に入る。古代人でも人間の子供が母胎から鳥は卵から生まれることを疑わなかったが、多くの昆虫やハ虫類が泥の中から生まれると思った。ギリシャ神話の恋と美の女神アフロディテは海の泡から生まれ出たとの神話はさておき、あのアリストテレスもノミ、シラミ、ホタル、ウジ、カエルなどが腐った木や泥から生じると信じていた。中世になっても人々はガチョウやアヒルは海の貝から、ランの花からハトやコビトが、地中の動物体から花が咲くとか古代人に負らず荒唐無稽の説が信じられた。下って17世紀になってさえ、コムギと汗で汚れたシャツを壺の中に入れておくと21日目にハツカネズミが生まれ、親から生まれたネズミと少しも変らない(ヘルモント)とか、ニーダムのように肉汁を加熱し、密封したにもかかわらず、数日後微生物が充満していたことから、微生物の自然発生は証明されるとして生物体を

つくっている有機分子にはその生物の死後にも特別の生命力があると主張するものもあった。これに対し、スパンツアーニは容器、溶液、空気を長時間加熱し外気を完全に遮断さえすれば、微生物の発生は起り得ないので、ニーダムの実験は加熱が不十分であったのだと反対したことで有名となった。同じイタリアのレテイもウジの自然発生をモスリンの布で肉を覆うことにより否定している。これらの論議は1750年頃から始まり一世紀以上も続いた。近年に入り、フランスのルーアン博物館長で多くの学会名誉会員であったプージェさえも沸騰した湯の入ったフラスコを密封し、水銀槽中に開け、500mlの酸素と高温で長時間加熱した革の浸出液を入れれば、フラスコ中に生きた微生物の侵入性は全くないと考えたけれども、2~3日目に微生物が生長してきたので、滅菌した腐敗性物質に空気を入れると、微生物は自然発生すると主張したのである。しかし、ここに恩師達の反対意見を押し切って敢然として立ち上った一人の学者があった。その名は正しくルイ・パスツールであった。彼は酵母抽出液と糖を含む溶液を入れ、開口部を細くしたフラスコ(有名な白鳥フラスコ)を加熱し、溶液中の微生物を殺すと同時に水蒸気で空気を追い出し、さらに、吹管を使用して開口部のガラスを溶かして封をし、調べに当っては注意深く長いハサミで首を切って空気の入ったのを確かめてから炎で封じ培養したが、そのほとんどは無菌状態であったのである。彼はこの実験結果をまとめて「空气中に存在する有機粒子に関する研究」という題で発表した。フランス学士院は1862年その功を賞し、アランベール賞を与えて支持したが、プーシェ派の反対にあったため1863年科学学士院で公開実験を行い反論した。これが世界的な反響を引きおこし、自然発生説は完膚なく否定されるに至った。この事と生命の誕生は全く違った次元であることはいうまでもない。

ウイルスの起源

ウイルス以外の微生物は代謝のための酵素系を有し、主として2分裂による増殖を行うのに対しウイルスは増殖に必要なエネルギー源やタンパク質合成機構に関する遺伝子群を全く有しておらず、所謂偏性細胞寄生性で全て宿主細胞に依存している。一旦

細胞外に出ると、路傍の石のように熱力学第二法則に従って崩壊の一途を辿るしかない。ウイルス粒子は自分自身の複製に最小限必要な遺伝子として核酸(1, 2本鎖 DNA, 1, 2本鎖 RNA)がタンパク質のカプシドに包まれた状態で(さらにその外側に脂質を含んだ外被を有するものもある)あるが、一旦細胞の内に侵入すると、宿主細胞内で増殖し、ウイルスがつくられる。従って、種の保存には感染によるほかはなく、宿主との間に特有の生態学的特徴を有する。

生命の誕生と同様明らかでなく仮説として提唱されているわけで、現在2つのことが考えられている。①彷徨える遺伝子ではなかろうかという考えであり、DNAの場合には元来細胞の中で遺伝子を構成しており、その一部が細胞本来のゲノムから遊離し、適当なタンパク質のカプシドを被って細胞から細胞へ伝播する彷徨える遺伝子である。RNAでは同様にカプシドを覆り細胞から細胞へ伝播するが、RNAとして自律合成の中心になることはできる。そのメカニズムはさておき、このような機構から誕生したものであろう。②ウイルスはある種の寄生生物の退化変性の産物ではないかという推測である。節足動物の細胞内には原虫や細菌など種々の微生物が寄生している。それらは寄生により退化変性が次第に進行すると、ついには1種類の核酸(DNAやRNA)だけを持ち、タンパク質、時に脂質に囲まれたものがつくられ、細胞の中で細胞の力を借りなければ増殖不能な実体として誕生したのである。

ピロイド、最近微小なピロイドという微生物が中枢神経系の進行性疾患(遅発ウイルス感染症)などに関連して注目されてきた。これはカプシドを持たないRNA(分子量100,000前後)で宿主細胞内に侵入し、RNA複製酵素を持たないにもかかわらず複製するもので、その機構は明らかではないが、ウイルスとしての形成の原始的な段階にあるものと考えられる。

ウイルスと宿主との進化上の関わり合い。

動物ウイルスには19科が知られ非常に多種多様であるので、ここでは二・三のウイルスについてのみ説明する。

1) ヘルペスウイルス：このウイルスは魚類、両生類から霊長類まで広く脊椎動物に分布している。

サルや霊長類のヘルペスウイルスは非常に宿主域が広く、DNAのグアニン(G)とシトシン(C)の含量が極めて広い範囲にわたっていることから起源は非常に古い。そして宿主域を広げながら宿主の動物とともに進化してきたものと考えられる。

2) 麻疹ウイルス：ヒポクラテスの時代から知られ、このウイルスが今日まで存在しているのは人間社会(ヒトのみ感染)の中で生き続けたからで、それには人口構成が30~50万位であると、水平伝播による感染が進められ、種としての子孫の存続がゆるされる。

3) インフルエンザウイルス：A型ウイルスの宿主はヒト以外にウマ、ブタ、トリなどで、それぞれの間の感染環には不明の点が多く、何んとも云えないが、ヒトのみに限れば、B型を含め感染様式からして麻疹ウイルスとそうかけ離れたものとは思われない。

何れにせよウイルスの伝播力が強く、さらに致命率の高い病原ウイルスが出現すると、このウイルスは宿主を絶滅する恐れがあり、宿主もろとも淘汰されて種の保存もできなくなる。従って、現存するウイルスは病原性や伝播力が比較的弱く、宿主動物と一定の調和を保つことにより進化することができたと云えよう。感染には垂直感染というのがあるが、この感染様式はウイルスの種の保存に頗る好適である。前述のヘルペスウイルス科のサイトメガロウイルスはその傾向が強いが、毒性が強い。最近、発がん、エイズなどで世の注目を浴びてきたレトロウイルス科(ATL, HIV)などはその好例である。

5) レトロウイルス：このウイルスは数億年前脊椎動物が出はじめた頃プロウイルスのマスターキーができたと言われる。約6億年前多細胞動物が生まれ、酸素が地球上につくられるようになり現在のような大気層となり太陽からの紫外線が吸収されるようになり、生物は上陸するようになる。脊椎動物は2億7千万年前頃から上陸しはじめ、プロウイルスのマスターキーができたらしい。しかし、へビなどの爬虫類にもみつかることから、さらに3億年前、また海中の脊椎動物にも見え出されることになると、なお数億年前にできていたとも考えられる。レトロウイルスは脊椎動物とともに進

化したものであろうか。最初にタンパク質の遺伝情報、逆転写酵素の原型、DNA合成酵素の遺伝情報が入り込む、マスターキーと逆転写酵素の進化がプロウイルスの型成の主役となり、レトロウイルスの粒子は偶然の働きにより数千万年前に誕生したが、水平感染や垂直感染したのは1～2千万年前と思われる。ネズミ、ヒヒ、ギボン、ネコ間の水平・垂直感染が行われ、今日ヒトにその存在がみられている。

以上のように宿主動物とウイルスは相互に深い関わり合いを保ちながら、何回も何回も変化を起ししながら進化の歴史を重ねてきたものと考えられる。

ウイルス研究の歩み

ウイルスはラテン語の *venom* という言葉に由来し、その意味は毒をあらわして、一時は感染症の病原因子をすべて包括した概念であった。1880年代パスツールやコッホらにより感染症の病原体が続々と発見、解明される中で、病巣からいかなる手段をへても病原因子を見出すことができない特殊な感染症の存在が知られており、狂犬病のワクチンをつくり、予防や治療に天才的業績をあげたパスツール自身すら全くその本体を認知し得ないまま、当時の概念としての微生物による感染としか推論の余地はなかったようである。1892年イワノウスキーによりタバコモザイク病の病原因子が細菌ろ過器を通過することが知られたが、彼もその本体については当時の通念から離れられなかった。その後1896年ベイジリンクが追試確認し、病原体は全く新しいものとして、それに接触感染をおこす液状生物(*contagium vivum fluidum*)と名付けた。これはある意味で大きさ？の認知からはじめられたが、概念的には明確性を欠くもので、液体の中に他の物質が混在しているのか(粒子状)、液そのものかを明確に指摘できなかったわけである。従って、つぎの考えとしては粒子性の確認と粒子であればその大きさと形状についての考

察がなされるのは当然の帰結であった。このようなことでその後の研究で大きさは20～400nm ときに600nm の範囲にある生物学的実体として確認され、形も正二十面体、らせん型など種々あることも知られるようになった。他方、今日のウイルス学進歩の端緒となったのはトウオルト(1915)やデレル(1917)らによるバクテリオファージの発見であった。細菌を宿主として増殖を示すことから生物の範疇に入るものとされ、増殖環が非常に短かく培養し易い細菌が宿主であることから盛んに実験がなされた。すなわち³²P、³⁵Sを用いて行われたハーシーやチェスらの業績、原子物理学者デルブリュックによる一段増殖試験等により性状が明らかにされ、微生物の中でウイルスは他と全く異なる実体として把握されると共に分類学実体としても確立された。バクテリオファージはDNAと極く微量のタンパク質のみが細菌体内に侵入して十数分後に子孫ウイルスが放出されることとか、コンラットのタバコモザイクウイルスの再構成に関する実験などを経て、ウイルスの増殖でその主役を果すものはDNAにしるRNAにしる核酸であることが判明し、1940～1950年代にウイルス学が確立された。医学ウイルス学はレフレルによるウシ口蹄疫、リードによる黄熱の病原体が細菌ろ過器を通過するろ過性因子であることなど病原体の検索からはじめられたが、その経過と共に生化学的検索にも重点がおかれ、分子生物学的色彩をも濃厚にした。なお、組織培養の目覚ましい進歩とともに、エンダースらのポリオウイルスの組織培養の成功もたらされ、これを契機にアデノイド、扁桃腺の培養によるアデノウイルスの発見やエコー、コクサッキー、パラインフルエンザ、RS、ライノ、コロナなど続々と新ウイルスが分離され、ウイルス学の進展にみるべきものがあつた。現在も数多くの原因不明疾患にウイルスの関与している可能性が続々と明らかにされつつあり、今後ウイルス研究の進展に見るべきものがあろう。