

予防医学分野「エイズ原因ウイルスの発見と診断法の開発」共同受賞



リュック モンタニエ博士
Dr. Luc Montagnier

パスツール研究所，ウイルス腫瘍学部長。
1932年生まれ。

パスツール研究所の共同研究者を率い、
1983年、世界に先駆けて後天性免疫不全症候
群(AIDS)の病原体であるヒト免疫不全症ウ
イルス(HIV)を発見、HIV研究の糸口を開い
た。さらに実用的な血清診断法を開発し、健
康感染者や感染血液の確認を容易にし、基本
的予防対策の確立に貢献。



ロバート C. ギャロ博士
Dr. Robert C. Gallo

アメリカ合衆国国立がん研究所，腫瘍細胞
生物学部長。1937年生まれ。

独自の研究グループを率い、ヒトT細胞培
養法を確立し、HIVのウイルス分離に成功、
そのAIDSとの関連解析に貢献。ウイルスの検
出、感染経路の解明、ウイルス学的性質の解
析、さらにHIVや抗体の確認などに積極的に
参加し、現在最も有効な治療薬アジドチミジ
ン(AZT)の開発研究をはじめ、ワクチンを目
指した遺伝子工学によるウイルス抗原の生産
においても先駆者の人物。

AIDSレトロウイルス

リュック モンタニエ

動物のレトロウイルス、つまりトリ白血病ウイルスが初めて発見されたのは20世紀のはじめでしたが、ヒトの病気にかかわるレトロウイルスが認識されるようになったのは、ごく最近のことです。そして、この問題は、おそらくエイズの流行によって今世紀末まで続くでしょう。

私がウイルスについて興味をもったのは30年以上も前のことでしたが、当時「RNAガン・ウイルス」と呼ばれていたレトロウイルスの研究をしようと決めたのは、1965年のことでした。これらのウイルスの分子生物学的な説明は、その頃まだなされていなかったのです。それらの遺伝物質はRNAと想像されていましたが、明らかにされてはおらず、それらの複製機構もまったくわからなかったのです。

1970年代のはじめに、2つの重要な発見がありました。それは、レトロウイルスについての知識にとどまらず、現代の分子遺伝学やガンの研究に対して、まさに著しい一大展開をもたらしたのでした。その1つは、テミンとバルチモアによる逆転写酵素の発見です。この酵素は、ウイルスRNAをDNAに転写するもので、転写されたDNAは宿主細胞のDNAに組み込まれます。もう1つは、ヒルとヒロバによる「プロウイルスDNAは感染性をもち、ウイルスの遺伝情報をすべて保持している」という最初の証明です。

その当時、実験室や家畜で示されたモデルを基にして、多くの研究者がガンに関係したヒト・レトロウイルスの探索に没頭していました。これらの探索は成功しませんでした。発ガン性のレトロウイルスについての研究から、ガンに関与した修飾された細胞の遺伝子

の発見がもたらされました。これがガン遺伝子です。日本で最初に発見された稀れな白血病の1つである成人T細胞白血病でのみ、ヒト・レトロウイルス(HTLV-I)が関連していることがわかりました。これを最初に報告したのは、本日ともに授賞する私の友人のR.ギャロ博士のグループでした。また、そのウイルスを発見してすばらしい研究をしたのは、日本の三好博士と日沼博士と吉田博士と彼らの協力者です。

1979年に、私は、協力者のJ.C.チェルマンとF.バル・シヌーシとともに、私たちがマウスのレトロウイルスで得た観察をヒトのレトロウイルスの研究に適用してみました。他のウイルスと同様に、レトロウイルスに感染した細胞は、インターフェロンをつくり出します。インターフェロンに対する抗体によって、インターフェロンの活性を抑制すると、ウイルスの複製が著しく増加しました。

しかし、これだけ改良して、短期間でのヒトのガン細胞の初代培養を何回やっても、レトロウイルスは検出できませんでした。いくつかの乳ガンで、レトロウイルスのDNAが関与している可能性を間接的に証明できただけだったのです。いわゆる、“進歩の推進力”です。おもしろいことに、これらの塩基配列が、ガン細胞だけでなく、患者の血液から培養したTリンパ球からもみつかりました。このことから、私は、多くのガン患者からの抗インターフェロン抗体とT細胞成長因子を加えて、Tリンパ球を培養することにしました。同じ方法は、エイズ患者や持続性のリンパ節腫症患者にも適用しました。リンパ節腫症は、時として数年のうちにエイズになる前兆でもあ

ります。私たちは幸運にも、最初のリンパ節腫症の患者のリンパ節の培養から、リンパ節腫症関連ウイルス、LAV(後にHIV-1と呼ばれる)ウイルスを分離することができました。

さらに驚いたことに、そのウイルスは、その当時、唯一のヒト・レトロウイルスであったHTLV-Iとは、抗原的に著しく異なっていたのです。私たちがみつけたウイルスは、新種でしかも、ウマ感染性貧血ウイルスと少し関連性があることがわかりました。ウマ感染性貧血ウイルスは、ウマに激しい(時として致命的な)貧血を引き起こすレンチウイルスです。

1983年の間に、私は研究者と臨床医のチームを編成し、エイズに、この新しいレトロウイルスが関係していることを証明する方向で研究を計画しました。既に名を挙げたウイルス学者のほかに、免疫学者のJ.C.グルックマンとD.クラッツマン、臨床医のW.ローゼンbaumとC.グリッセリとE.ビルマー、臨床ウイルス学者のF.ブラン・ベチネとC.ルージオー、疫学者のJ.B.ブルネの大いなる力添えに感謝したいと思います。

1983年の間に、私たちは、主なりスクグループに属する典型的な患者からLAV類似ウイルスを分離することができました。このリスクグループとは、複数の相手をもつホモセクシャルの人々、血友病患者、静注麻薬使用者、中央アフリカの人々です。私たちは患者のみでなく、ウイルスの健康保有者の抗体を検出するためにELISAとRIPAテストをセットアップしました。

私たちは、Tリンパ球においてウイルスの細胞変性効果を発見し、T4リンパ球のみが

感染することを示しました。1984年5月までに、私たちは、その新しいウイルスがAIDSの原因になるという証拠をほぼ得たのでした。このことは、ギャロ博士たちの重要な貢献をいささかも減ずることにはなりません。共同研究で彼らが見つけたHTLV-IIIは、実質的にほぼLAVと同じであることが明白となったのでした。

このことは、1984年の終わりに両ウイルスがクローン化され、塩基配列も解明されたことによってより明確となりました。ここで驚いたことがわかりました。すべてのレトロウイルスに典型的な遺伝子がある一方、エイズウイルスは、いくつかの新しい遺伝子をもっていて、その遺伝子はウイルスの発現を制御し、おそらく細胞において有害な効果を及ぼすらしいのです。W.ハッセルティンとF.ワングスタールたちのグループは、ある1つの遺伝子(TAT)が、別のウイルス遺伝子に対して、トランスの転写活性効果があることを確認しました。私たちは最近、また別の遺伝子であるFが、リンパ球のシグナルの伝達におそらく関与しているであろうことを確認しています。他の分離株の塩基配列を決めることにより、このタイプのウイルス(特にアフリカの人から分離した2つのウイルス)では、遺伝子の変異が大きいことがわかりました。そしてそれは、エンベロープの部分で著しかったのです。

さらに私たちは、1985年に、西アフリカに住むAIDS患者から、遺伝的にもっと離れたウイルスで現にHIV-2と呼ばれる新しい型のウイルスを分離しました。それ以来、多くのHIV-2の分離が行なわれ、それらのAIDS

との関係が認められています。

私たちは、HIV-2が同じような生物学的特性をもち、HIV-1、HIV-2ともに、ウイルスのエンベロープが同一のレセプターであるCD4分子と結合することを示すことができました。2つのウイルスの主な違いは、遺伝子配列にあり(50%以上違っている)、いかに自然が同じ生物学的特性で2つの解決法を見出しているかは、驚くべきことです。実際、アカゲザルにAIDS様の症候を示すシミアンウイルスは、HIV-2と同一ではありませんがよく似ています。HIV-2の起原は、このウイルスにあるのかもしれませんが。

HIVの分離は、輸血や血液製剤によるウイルスの混入を防止する方法や、有望な治療法のデザインやワクチンの開発に向けて道を開きました。しかし、私たちが治療やワクチンのために正しい解決法をすぐに見つけることができる望みは少ないといえます。

分子レベルでのウイルスの知識と疾患の病理生理学との間には、まだまだ多くのくい違いがあるからです。なぜ比較的少量のT4リンパ球やマクロファージの慢性感染によって、それがたとえ日和見感染やガンが一見したところ治ったかにみえた患者でさえも、全身の免疫系がとり返しのつかない病気になったり、致命的な疾患になりうるのかを理解することは、特にむずかしいのです。

この現象を理解することは、合理的な治療法をさがすには必要不可欠です。

同様に、ウイルスへの感染と臨床症候が現われるまでの間に、長い期間がある理由がわかっていません。ウイルスはこの期間の間に変わるのでしょうか。免疫刺激の役割は何か

のでしょうか。

ワクチンの問題もまた、きわめてむずかしいテーマです。外見上はこのウイルスは抗体や細胞障害応答に対して保護するエンベロープという重要な部分をもって構成されています。これらの部分を免疫原にする試みは、防御ワクチンを手に入れるためには、まだ不足しています。

エイズウイルスについての基本的な研究にはまだまだ多くのことが残されているのです。同僚とともに、私はこの恐ろしい病気の根絶に向かって、いかなる努力をもおしまわないでしょう。

20世紀後期のヒト・ウイルス:ガンとAIDSにおける役割

ロバート C. ギャロ

エイズは、現在最も危惧すべき世界的な流行性の病気であり、社会全体に影響を与え、法律体系、経済、医療行為、研究さらに人間関係や自分自身についての考え方にも、衝撃を与えました。それは、社会権力、民主主義の価値、私たちの生き方、協同で作業できる人間の能力などに対する新しい挑戦です。エイズは1981年に米国で見つかったばかりですが、ここ二、三年で目覚ましい研究の進展がありました。そして、1982年から1984年の間に、レトロウイルス原因説が提唱されてウイルスが分離され、それがエイズの原因であることが証明され、培養系によってウイルスが大量に得られるようになりました(ウイルスのタイピングが行なえる試薬ができ、大規模な血清疫学調査ができるようになりました)。さらに、未感染の多くの人たちをウイルスの感染から防ぐために正確な血液検査が開発されました。ウイルス遺伝子のクローン化と発現系が開発され、個々の分離株の変異もみつきり、種々の遺伝子が確認されたのです。さらに、脳にウイルスが存在することもわかりました。また、完全なウイルス遺伝子構造の解析や、有効な抗ウイルス薬の開発も始まっています。

もしエイズウイルスが20年前に問題となっていたのなら、私たちは原因もわからず、血液検査もなかったでしょうし、今頃は、エイズが発見された当初提唱されたものよりさらに奇妙な仮説を立てて研究に没頭していたことでしょう。1960年代には、私たちはT細胞とB細胞を区別できませんでしたし、T細胞を培養することも、遺伝子をクローン化することも、解析することも、レトロウイルスを生

化学的に検出することもできませんでした(ただし、電子顕微鏡での方法は例外です)。急速な研究の進歩を可能にしたカギは、次のような研究や発見でした。

(1)ハワード・テミンによるすぐれたアイデアと研究から生まれた1970年のテミンとバルチモアによる逆転写酵素の発見。(2)1970から1975年の間に、S. シュピーゲルマンたちや私の同僚による、レトロウイルスを感度よく特異的に検出する方法としての逆転写酵素の測定法の開発。(3)1976年に私たちが発見して実用化したT細胞を増殖させるインターロイキン-2。(4)G. ケーラーとC. ミルシュタインによるモノクローナル抗体の開発(これを利用して、多くの研究グループが抗体による細胞型の分類、特にリンパ球の型を分類しました)。(5)S. コーエンとH. ボイヤーによる遺伝子クローニング技術の開発。(6)英国のF. サンガーたちが先鞭をつけた遺伝子構造解析とその他の核酸技術。最初のヒト・レトロウイルス(HTLV-IとHTLV-II)と、このウイルスにかかわる病気の発見、研究、応用との結びつきは、エイズの原因を考えるのに大いに役立ち、いかにしてレトロウイルスによる病気にアプローチすべきかを教えてくれました。これらの研究は、私のグループと日本の複数のグループ(特に、高月、吉田、三好、日沼、そして私の友人であった故・伊藤、最近では杉村、三輪、下遠野)によって行なわれました。

急速な進歩にもかかわらず、現在私たちは、抗ウイルス剤、補助的な治療、ワクチンの開発といったさし迫った問題に直面しています。抗ウイルス剤による治療は、ウイルスの増殖

サイクルに関する基礎研究から生まれてきました。他のレトロウイルスと同じように、HIVは逆転写酵素（すなわち感染後にウイルスRNAからウイルスDNAを転写するDNAポリメラーゼ）をもっています。このことを利用してDNAポリメラーゼ阻害物質を調べてみたところ、AZTに活性が認められ、抗ウイルスという研究分野に心理的な支援を与えました。なぜなら、悲観的で疑い深い科学者たちに、「何かやれるのだ」ということを証明したからです。しかしAZTは、有効ではあるが最終解答ではありません。同じような機構で、あるいは違った機構で働くより優れた物質が必要です。たとえば最近の研究では、可溶性CD4タンパク質が取り上げられています。ウイルスの感染性という基礎的な研究から、私たちはT4リンパ球表面にあるCD4分子が、エイズウイルスのレセプター（受容体）であることを学びました。この分子は、DNA組み替え技術によって大量につくられ、精製されて可溶化されています。フリーのCD4は、ウイルスのエンベロープ（外被）と結合することによって、細胞がウイルスと結合する過程と競合し、その結果、細胞の内部にウイルスが入り込むのを阻害するのです。今後の研究では、このようなウイルスの発現を阻害するアプローチが注目されるでしょう。特にHIVのゲノムには5つの“アクセサリー”遺伝子が知られており、そのうちの2つの遺伝子の機能を阻害することが、注目されています。この2つの遺伝子はウイルスの複製に必要であることが、ワングスタールたちによって示されています。

社会教育はAIDSに関しても重要ですが、

それだけでは十分ではありません。中央アメリカや薬物静注者の場合、それ以上のもの、つまり効果的なワクチンの開発が必要ですが、まだ日の目をみていません。問題は数多くあります。HIVは、免疫機能を攻撃します。HIVは細胞のDNAにその遺伝子情報を組み込み、その細胞が免疫的に活性化されるまで潜伏して（T4細胞の場合）、長期にわたり免疫機能から逃れて生き残るのでしょう。HIVは脳にも浸入します。また遺伝子に変異します（同一の分離株は1つとしてないのです）。この変化は、しばしば、免疫機能から逃れることができるような生物学的な機能の変化をも導きます。さらに、唯一使える動物実験系は扱いにくく、動物の入手もむずかしいし、ウイルスを接種しても動物には発症しません。それにもかかわらず、中和抗体を誘導するウイルスの抗原決定基やT細胞による免疫に関する抗原決定基について研究が進展したように、エンベロープの中で変化しない部分を決定する研究も進んでいます。さらに、動物実験では、非常に強い免疫反応が簡単には得られたわけではありませんが、私たちの共同研究者であるパリ大学のダニエル・ザグリー博士は、彼自身を実験モデルとしたウイルスのエンベロープを用いたワクチンプロトコールで、ヒトにおいても実的な免疫反応が起こりうることを示しました。もちろん、本来の命題である「HIVによる感染に対して、防御できるか」という問題についてはわかりません。

HTLV-IやHTLV-IIについてのワクチンの開発や、私たちが以前から続けてきた研究に加えて、私たちは今、HIVの起源と発病のメカニズムについて特に注目しています。

何種類の AIDS ウイルスが存在しているのか？ それらはどこからやってきたのか？ それらがなぜ今頃現われたのか？ 感染者の何%がエイズになるのか？ 遺伝的な抵抗性や感受性があるのだろうか？ 環境要因とか他のウイルスの関与があるのだろうか？ いかにして脳が感染を受けるのだろうか？ T4リンパ球の減少は、どんなメカニズムで起こるのだろうか？ ガン（特にカポジ肉腫）は、なぜHIVに感染したヒトにできるのだろうか？

誰も、HIVの起源については確かなことはわかりません。しかし、確かなことは、中央アフリカとハイチと米国において同時期に流行し始めたことと、何人かのヨーロッパの臨床医が、ごくまれではあるが、エイズが1960年代前半の中央アフリカの田舎でみられたと信じていること、HTLV-IやHTLV-IIと同様にHIVに関連したレトロウイルスに感染したアフリカ猿がいることです。1970年代以降の多くの血清と、まれではあるがそれ以前の血清に抗体陽性のものがあることがわかっています。私は、HTLV-Iのように、HIV-1やHIV-2も古くからヒトに感染していたが、HTLV-Iと違って、著しく限定されたごく狭い地域や集団の中に閉じこめられて存在していたのではないかと考えています。たぶん社会経済の変化、そして20世紀の風習（旅行の普及、無差別な乱交、静注麻薬の乱用、医療行為における血液や血液製剤の普及）の大きな変化に伴って、かつてはまれだったものが、集中的に世界各地に広がったのでしょう。かつては限定的であった感染が、一般的で世界的になってしまったのです。

実際的な意味から言えば、ただ1つのエイズウイルス（HIV-1）があるにすぎません。もちろん、その変異性は、ワクチンを開発する際に問題を引き起こしますが、診断（血液テスト）では問題になりません。しかし、HIV-2は、時に、HIV-1の血液検査で見過ごされて、確かに小さな問題を提起しています（HIV-1の血液検査はHIV-2感染の90%以上を検出するでしょう）。HIV-2はHIV-1ほどには広がっていません。そして明らかに、HIV-1ほどは、病原性は強くないのです。驚くべきことであり、また不思議なことです。HIV-2は比較的限られた西アフリカに存在しているのです。それは、エセックスとカンキによって、SIVとして知られているサルウイルスとの抗体反応を調べる血清検査で初めて報告されました。SIVはHIV-2と密接に関係していることがわかっています。モンタニエのグループや、後にスウェーデンと私たちのグループが分離したHIV-2の研究から、分離株にはHIV-1に匹敵するほどの遺伝子変異があることが示されています。

HIV-1の疫学的な特徴の多くは、ニューヨーク州とニュージャージー州の麻薬常用者についての最近の調査から説明できます。この研究によると、第1に、静注麻薬の乱用が、2つの白血病ウイルス（HTLV-IとHTLV-II）とエイズウイルス（HIV-1）の広まる主な原因となり続けています。第2に、患者の多くが、HTLV-IとHIV-1の二重感染を受けています。第3に、非常に短い隔たりであっても、違ったグループの間では著しい流行の差があるのです。

HIVについての遺伝的感受性の証拠はな

く、必要なコファクターも知られていません。

約35%の感染者が、今、典型的エイズへの経過をたどっていますが、経過の正確な予想をするにはもっと時間がかかるでしょう。

試験管内の研究からは、T4細胞の免疫賦活、ウイルスの発現と拡散を引き起こすことがわかりました。私たちは、生体内でも同じことが起こると推定しており、不必要なワクチンや、十分に考慮してない免疫刺激治療に対して警告を発しています。そして、T細胞を活性化する他の慢性感染についても心配しています。最近、私たちは、新しいヒト・ヘルペスウイルス（HBLVまたはヒト・ヘルペスウイルス-6、HHV-6）をみつけました。HBLVはT4細胞に感染し、その細胞を死に至らしめることを警告したのです。多くのHIV陽性者は、非常に高いHBLVの抗体をもっています。そこで、私たちは今、HBLVが、一部あるいはすべてのエイズにおけるコファクターであるかどうか、たとえばT4減少を促進しているのかどうかについて調べています。

T4リンパ球だけがHIV感染における重要な標的ではありません。1984年、マクロファージと関連細胞もまた、HIVに感染することを報告しました。脳切片の分析をもとに、マクロファージが脳にウイルスを運ぶ可能性を示唆しました。最近、私たちは、ウイルス遺伝子におけるごくわずかな変化が、細胞特異性を変えうることを見出しました。感染したT4細胞は、ウイルスが発現して細胞から出てゆく時のみ、HIVによって殺されるのであり、ウイルスが細胞に侵入する時や細胞の遺伝子に組み込まれる時には殺されないのです。そして、その細胞死は、CD4とウイルスのエン

ベロープの間の何らかの内部的相互作用によっているようにみえます。

ここ2年の間、私たちはHIV-1感染に関係した流行性カポジサルコーマ(KS)の起源や病因についても集中して研究しています。最近、いくつかのエキサイティングな進歩がありました。(1)私たちは、長期継代できるヒトのカポジサルコーマの、試験管内と生体内のモデルを開発しました。(2)これらのモデルを使った研究により、KSには、オートクリン(自己分泌)やパラクリン(傍分泌)の成長因子があり(他にサイトカイン分泌)、KSは必ずしも悪性ではないことが示されました。何らかのサイトカインの異常な量の異常な分泌により、KSの病態全体を説明できると私たちは思っています。そしてそれはKSをコントロールする新しいアプローチを示唆しています。

レトロウイルスに象徴されるように、潜伏性でゆっくりと活動するウイルスは、20世紀の人々にとってますます問題になっています。生物医学のテクノロジーを結集することこそが、医科学的な部分の問題を解決する方法です。しかし、社会、つまり私たちすべてが、残りの問題を抑えることができるかどうかはわからないのです。