



Master's Lectures – 3

瓢箪から駒 — 突発性発疹原因ウイルスの発見

医薬基盤研究所 理事長兼所長

やまにし こういち
山 西 弘 一
Koichi YAMANISHI

ヒトの病原体ウイルスは多く知られているが、そのうちヘルペスウイルスは現在のところ8種類ある。そのうち顕性感染率が非常に高いのは水痘帯状ウイルスによる水痘であり約100%の小児が症状を現す。次いで今から記すヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) による突発性発疹である。わが国では約70%の乳児が発症すると報告されている。

1986年米国NIHのロバート・ギャロ博士 (HTLVやHIVの発見で有名) のグループがSCIENCE誌に新たなヘルペスウイルスをエイズや白血病患者血液より発見したとの論文が掲載された。論文にはこのウイルスはB細胞に感染し細胞を破壊するとし、HBLV (ヒトリンパ球B細胞向性ウイルス) と命名した。さらにこのウイルスは通常の人では感染せずエイズをはじめ免疫が極度に低下した人にもみ感染するといわれた。そのためT細胞に主として感染するHIVと重感染するとリンパ球が全滅する危険性が危惧された。しかしその後の研究でこのウイルスは主としてT細胞で増殖することが証明され、ヒトヘルペスウイルス6と新たに命名された。このように過去の大発見の裏には一部追試不可能であったり、全くの間違いであると証明された論文も多く存在する。

私は当時大阪大学微生物病研究所 (阪大微研) でヘルペスウイルスの研究を行っていた。特にヘルペスウイルスの特性である、初感染後体内に残り潜伏することに興味を持っていた。その当時はヒトを宿主とするヘルペスウイルスは5種類知られていたのが新たに発見されたヘルペスウイルスは6番目のヒトヘルペスウイルスでHHV-6と命名された。因みにその後、さらに2種類のヒトヘルペスウイルスが

発見され現在では8種類のヒトヘルペスウイルスが知られている。

そこで米国NIHにウイルスの分与を願う手紙を書いた。しかし返事は無く日が過ぎて行った。しかし幸運なことに米国疫学研究所 (CDC) でも似通ったウイルスが分離されたというニュースが入ってきた。私はCDCに精通している国立感染症研究所の倉田毅先生を通じてCDCに分与を願い出た。相手からの返事は非常に好意的で、このウイルスは扱いが困難であり、もしCDCに来てウイルス培養をmasterをすれば分与することであった。早速、他用があった倉田先生と共に米国に行き、約1週間滞在しウイルスを得ることができた。余談であるが私が阪大微研、倉田先生が東大医科学研究所の助手であった時からわれわれは30年余の友人であり、最近でも多くのプロジェクトで協力する仲で、最も信頼のできる友人を持てたことはこの上ない幸せである。またCDCでウイルスの培養を親切に教えてくれたDr. Phil Pellettとはその時以来現在も親交があり、海外で気さくにものを言える友人の一人である。また米国NIHがもしウイルスを簡単に分与していれば、私より先に他の研究者が血清疫学をしていたかもしれない。

ウイルスを得てから早速わが国における血清疫学を始めた、幸いにもわれわれの研究室は私の恩師の奥野良臣先生、高橋理明先生が小児のワクチン開発を行っていた関係上、乳児小児の血清は冷凍庫に多く保管されていた。その結果、驚くことに生後0カ月の乳児はほとんど抗体陽性であるが生後5カ月までは抗体陽性者は低下しその後1歳半ごろまで陽性者が上昇し、約100%の乳児が抗体を保有すること

になった。このことは母親からの移行抗体が消失するころに感染し発症することが考えられた。想像するにかなりポピュラーな感染症で生後6カ月ぐらいより感染者が急に増える感染症は何かと考えた結果、未だに原因病原体が判っていない突発性発疹が浮かび上がった。

そこで懇意にしていた小児科の近藤俊夫先生にお願いして突発性発疹の急性期の血液採取をお願いした。先生は早速、患者の母親に依頼していただき、快く材料を得ることができた。血液よりリンパ球を分離して培養を行った結果、培養後10日で膨化細胞が見えてきた。ここまで行くと今までのウイルス学研究の経験より、細胞を固定し突発性発疹患者の急性期および回復期の血清を用いて反応させた結果、見事に急性期の血清には抗体は無いが、回復期の血清中には高力価の抗体が存在した。早速LANCET誌に投稿した結果、すぐに採択された。研究を始めてから数カ月である。

歴史を紐解くと突発性発疹はウイルスによるであろうと長い間想像されていた。理由は1950年代には海外を含む研究室で突発性発疹の患者血液を未既往者に注射をすると一定の期間を経て突発性発疹が

発症したこと、すなわち患者血液中には伝播する因子があることが判っていた。その後、多くの研究者が分離同定を試みたが成功しなかった。われわれが成功をしたのは、非常に幸運なことであった。昔からの非常に簡単な方法であり、誰でも成功しそうなことより(実は多少の工夫もある)「コロブスの卵」と言われもした。いずれにしても発見は単純で明快なものであると思った次第である。

いったんウイルスが発見されると現代の種々の手法で遺伝子解析、タンパク解析、病態解析、種々の臨床症状解析等がわれわれのみならず、海外でも行われた。その後、最初に発見されたHHV-6はHHV-6Aとなり、われわれのものはHHV-6Bと命名された。突発性発疹はHHV-6Bが原因ウイルスである。

私は突発性発疹の原因ウイルスを見出すという、「瓢箪から駒」というか、非常にラッキーな出来事に立ち合ったが、研究は「観察力」「ヒラメキ」「経験と実行力=努力と忍耐力」であると思う。それにもまして友人、特に信頼できる友人とどれだけ長くお付き合いの出来るかが大切に思える。

この文ではHHV-6発見の項のみを記す。



写真1 突発性発疹の患者

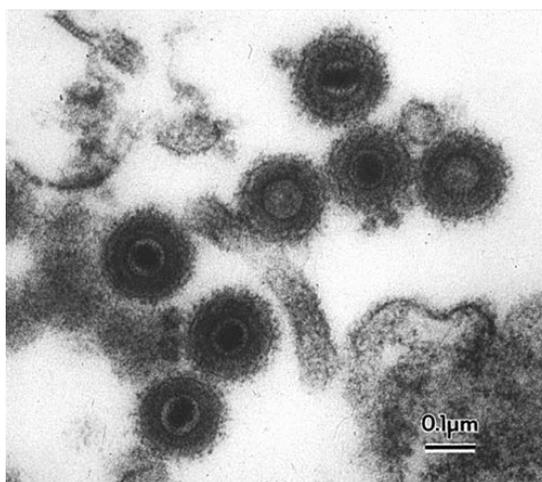


写真2 HHV-6粒子の電子顕微鏡写真