

Title	ウイルス感染症と癌
Author(s)	加藤, 四郎
Citation	癌と人. 16 P.8-P.11
Issue Date	1989-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/24019
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

ウイルス感染症と癌

加藤 四郎*

はじめに

1980年5月8日世界保健機構(WHO)は、世界から天然痘(痘瘡, 疱瘡とも云う)を根絶させたと宣言した。これはWHOの天然痘根絶10カ年計画の完遂によるものであり、その中心的役割を果たされたわが国の蟻田功博士、米国のドナルド・A・ヘンダーソン博士及び濠州のフランク・フェナー博士らはその功を讃えられて昨年(1988年)度の日本賞の予防医学の分野で受賞された。その際同時に同じ分野で、フランスのリュック・モンタニエ博士と米国のロバート・C・ギャロ博士も受賞された。それは、エイズの病原ウイルス(ヒト免疫不全ウイルス、英名 Human Immunodeficiency Virus, 略して HIV と呼ばれている)の発見とその診断法の確立によりエイズ予防対策に著しい貢献をしたという理由による。私はたまたま前者(WHO関係者)の推薦者の1人でもあったため受賞式にも招かれ、前後する何回かの会にも参加して懇談する機会を得た。その光景は、前者は、人類の最も古くからの脅威であった天然痘との闘いであり、後者は人類の新たな脅威として登場してきたエイズへの挑戦であり、将に新旧交替劇を見る思いであった。

新たなウイルス感染症

天然痘の根絶に果たしたWHOの役割は大きなものがあるが、さらに遡れば1798年にエドワード・ジェンナーにより発表された牛痘種痘法の発明とその普及の功績が原点となっていることは云う迄もない。予防ワクチンの登場である。それから約90年を経てパストゥールにより

第2のウイルスワクチンである狂犬病ワクチンが開発される。その後現在に至る迄多くのウイルス感染症(ポリオ、麻疹、風疹、おたふくかぜ、日本脳炎など)に対するワクチンが開発され、最近では当研究所の高橋理明教授による水痘ワクチンの開発に迄至っているが、わが国における急性感染症としてのウイルス感染症は次第に制圧されつつある。このような経緯は、ウイルス感染症対策に明るい希望を抱かせるものではあるが、それぞれのウイルス感染症そのものは、天然痘のように根絶したわけではなく、地球規模では大多数の国の大多数の人々、特に子供がワクチンの恩恵を受けることもなくウイルス感染症で死亡しているという現実もある。更に、天然痘という1つのウイルス感染症は消滅したが、新たに発見された病原ウイルスの数も少ないものではない、表1に示すように、過去25年を顧みても平均して1年半に1つの割合でニューフェイスが登場している。しかもこれらの中には、持続感染(一旦人に感染すると終生にわたり体内に存続する状態)をもたらしものが少なくない。その代表的なものがHIV、HTLVI(成人T細胞白血病の病原ウイルス)及びEBウイルス(バーキット悪性リンパ腫症や鼻咽頭癌の病原ウイルス)などであるが、何れも2つのウイルス科(ウイルス分類上のグループ)、すなわちレトロウイルス科(RNAを含むウイルスであるが、細胞に感染すると細胞内でDNAに変身し、更に細胞の遺伝子内に組み込まれてその癌細胞と共存し続ける)とヘルペスウイルス科(DNAを含むウイルスで、遺伝子の複製は核で行われ、ウイルス増殖に伴い

*大阪大学名誉教授(微生物病研究所)

表1 過去25年間に新たに報告された主なヒトウイルス

ウイルス	ウイルス科	関連疾患	疾患として記載された年	ウイルスが見出された年
EBウイルス	Herpesviridae	バーキットリンパ腫	1958	1964
B型肝炎ウイルス	Hepadnaviridae	B型肝炎	?	1965
ヒトコロナウイルス	Coronaviridae	風邪	?	1965
マールブルグウイルス	Filoviridae	マールブルグ病	1967	1967
ラッサ熱ウイルス	Arenaviridae	ラッサ熱	1969	1969
エンテロウイルス70	Picornaviridae	急性出血性結膜炎(AHC)	1969	1971
A型肝炎ウイルス	Picornaviridae	A型肝炎	19世紀	1973
腎症候性出血熱ウイルス (ハンターンウイルス)	Bunyaviridae	腎症候性出血熱	1942	1976
エボラウイルス	Filoviridae	エボラ出血熱	1976	1976
ヒトTリンパ球向性 ウイルス-1型(HTLV-1)	Retroviridae	成人T細胞白血病(ATL)	1977	1980
HTLV-2	Retroviridae	?		1982
ヒトパピローマウイルス16型	Papovaviridae	子宮頸癌	?	1983
ヒトパルボウイルスB19	Parvoviridae	伝染性紅斑	1889	1983
ヒト免疫不全ウイルス 1型(HIV-1)	Retroviridae	エイズ	1982	1983
ヒトパピローマウイルス18型	Papovaviridae	子宮頸癌	?	1984
HIV-2	Retroviridae	エイズ	1982	1986
ヒトヘルペスウイルス6	Herpesviridae	突発性発疹	1910	1986
非A非B型肝炎ウイルス	Togaviridae*	非A非B型肝炎	1974	1988

*このウイルス科以外のウイルスの関与もあるといわれている。

細胞は死滅するが、しばしば遺伝子の状態で細胞核内に存続する)に属している。このような持続感染をもたらすようなウイルスに対するワクチンは、動物ワクチンではニワトリのマレック病(悪性リンパ腫症)に対する予防ワクチンなどがあるが、ヒトでは1つの例外(先述の水痘ワクチン)を除いて未だ開発されていない。

持続感染をもたらすウイルス感染症対策

HIVのようなレトロウイルスにせよ、EBウイルスのようなヘルペスウイルスにせよ、感染したからといって直ちに病気をおこすわけではなく、長い無症状キャリアの状態(これを潜伏期とも云えるが、ウイルスによっては、終生発病に至らない場合もある)になる。

扱、このようなウイルス感染症に対する対策としては、先ず、従来のワクチンのような感染

予防を目的としたワクチンの開発が考えられる。ワクチンには種痘のような生ワクチンと日本脳炎ワクチンのような不活化ワクチンがあるが、若し、弱毒生ワクチンの開発を指向するならば、そのウイルスも持続感染する可能性が高い。事実マレック病ワクチンに用いるヘルペスウイルスは、終生ニワトリ体内で存続する。ヒトでは水痘ワクチンのような幸運な成功例もあるが、一般には、持続感染をもたらすようなワクチンウイルスの安全性を確認することは極めて困難なことであり、特にレトロウイルスの場合には、先ず考え難い。不活化ワクチンは本来、病原性ウイルス粒子を適当な不活剤で感染性を消失させたものであるが、ウイルスの中和抗体の誘導を指向したものである。病原ウイルス粒子を直接不活化してワクチンとすることは、安全性に問題があるため、中和抗体の誘導に必要

な蛋白だけを抽出する、或は人工合成する、遺伝子工学を用いて他のベクターで作製するといった試みもなされているので、これらを非感染性のワクチンと総称することもできる。このようなワクチン作製技術の進展は著しいものがあるが、何れにせよ中和抗体の誘導を指向するものには変わりはない。中和抗体のみにより、感染阻止し得るウイルスの種類も少なくはないし、ヘルペスウイルスといえども、多くの場合先ずウイルス粒子の侵入により感染が成立するため、ある程度の感染阻止を期待することができる。然し、ウイルス感染細胞が伝達される場合とか一旦感染が成立すると抗体だけではウイルス感染細胞の排除は困難となってくる。一方レトロウイルスの HTLVI に関しては、専ら母乳を介して HTLVI 感染細胞の伝達によることが示されている。HIV 感染の様式は多様であるが、わが国の HIV 感染者の大部分が血液製剤によって感染を受けた被害者であり、これは血液製剤中に生き残っていた HIV 粒子によるものであった。然し、現時点での感染体は、主として性行為による HIV 感染細胞そのものの伝達であることが示されている。このような場合に、中和抗体に多くを期待することはできない。

このような状態を考えると持続感染をもたらすようなウイルス感染症対策は、感染予防対策とともに、無症状キャリアを発症させないようにする対策が緊要と考える。それには、体内のウイルス感染細胞を根絶することは困難としても、絶えず排除して、発症域に移行させないようにすることである。感染細胞内でウイルス増殖を阻害するような薬剤の開発とともに感染細胞を傷害するような薬剤の開発もなされているが、未だ期待し得る段階にはほど遠い。継続性のある対応となると、やはり免疫学的対応となってくるが、それには抗体だけではなく細胞性免疫を誘導し、あるレベル以上に維持し続けることが最も重要な戦略となる。これ迄生体より癌細胞を排除するための多様な免疫学的方法

が開発され条件によっては可成りの有効性の認められるものが少なくない。既に本誌でも紹介されているように、これらの方法を総称して Biological Response Modifier (BRM) と呼んでいる。癌細胞はそもそも自己の細胞の癌化したものであるもので、殆どが自己の成分であるが、癌細胞の表面には、移植拒否反応や各種の抗原検出法により、生体が非自己と見做し得る抗原が発現している。私達がかつて見出した Hanganutziu-Deicher 抗原もその 1 つである。これらの抗原の発現はそれ程強いものではないが、BRM の標的抗原と見做されるものである。癌の中でも比較的的非自己抗原発現の強いと考えられる黒色腫(メラノーマ)に対する BRM の顕著な効果はしばしば引用されるものである。このような癌細胞表面の発現抗原に比べてウイルス持続感染細胞の場合、ウイルス遺伝子を介した明瞭な非自己抗原が発現している場合が多いので、BRM の対象としてはより有効性を期待し得るものと考えられる。インターフェロン、各種サイトカインの投与、LAK 療法など既にその試みは開始されており更にキラー T 細胞などの細胞性免疫の持続的増強を中心とした BRM の広範囲な検討が望まれる。

おわりに

癌の啓蒙誌である本誌に、長々とウイルス感染症の話を書いた。癌とウイルスの直接のかかわりについては、癌をおこすウイルスとして私を含めて既に何人かの方が紹介された通りである。又直接細胞を癌化するようなウイルスでなくとも、エイズウイルス(HIV)のように生体の免疫低下をもたらす場合にも日和見腫瘍としての癌発生率が高くなるし、逆に癌の末期になると免疫低下がおこり日和見ウイルス感染症をしばしばおこすことになる。このように癌とウイルスの関係は密接且多様なものである。そして今や持続感染をもたらすウイルス感染症の場合、体内のウイルス感染細胞の排除という点に

関しては癌細胞の排除を指向する BRM の対象としても積極的に検討すべき時期にあると云える。わが微生物病研究所における癌研究とウイ

ルス感染症の研究は、今や同一の基盤にあって相互に密接に依存するものとなっている。



(オリーブ)
Common Olive (*Olea Europaea*):
fruit reduced; b, flower; c, flower with corolla and
stamens removed to show the pistil.