

随 筆

ウイルス研究愚痴録

日沼 頼夫

(京都大学名誉教授)

—猫の方が私を相手に遊んでいるのではないだろうか—
ミシェル・ド・モンテーニュ「エッセー」

五年ぐらい前に「それは何か、それは何故か—ウイルス病因の探求—」、また三年前に「ウイルス遍歴50年」、何れもエッセイ風自伝みたいなものを書いた(註1, 2)。

この度、日本ウイルス学会機関誌「ウイルス」からエッセイの寄稿を求められて、あの二つはこの方へふさわしかったかな、と思ったが、あとの祭りである。

そこで、これはこれで前のとは別の視点で、少し斜めに構えて自分の研究のことをあれこれ思い出してみようかと思った。それがとりあえず6つの話になった。

花もなし実もなし

これは殆ど半世紀前のストーリーである。

医学ウイルス学あるいは病原ウイルス学の研究の中でも、新しい病原体の発見というのは古今東西、もっともエキサイティングなテーマのひとつである。

1955年(昭和30年)前後、日本のウイルス学研究を賑わしたひとつに「泉熱」という子供の発疹症の病原体がある。もちろん未知病原体であり、しかも、それは何かのウイルスに違いないと殆どの研究者は決めてかかっていた。泉熱は異型猩紅熱ともいわれ、散発例も流行例(特に水系感染が疑われていた)もあった。

伝研(伝染病研究所、東大)も微研(微生物病研究所、阪大)も、予研(国立予防衛生研究所)も、わが東北大(私は東北大学医学部細菌学教室の大学院特別研究生、これは旧制で、第二次世界大戦中に作られた)も含めて、驚くほど多くの研究者が、我こそは、と鎗を削った。学会発表、論文発表も枚挙に暇なしであっ

た。結論を先に述べてしまうと、この泉熱の病原体はついに発見されなかった。のみならず、何時のまにか、泉熱という病気もなくなってしまったのである。

T大学のA博士は、泉熱患者の材料(血液だったと思う)をマウスの脳内に注射して、しばらくたったら、その脳をすりつぶした。その抽出液を次のマウス脳内に注射してやる—脳内接種継代—方法でついに泉熱ウイルス分離に成功した、と発表した。私も(というよりも駆け出しの私を含むわれわれの研究チーム)これに関わった。どうも、おかしい、彼から分与されたその「ウイルス」抗原は、何度繰返しても、泉熱患者血清と反応しないのである。とうとう、われわれだけでなく、他のグループ追試者たちも、発表者のAと立会実験(コッホーパスツール時代のしきたりらしい)をしようではないか、ということになった。が、何故かこれはついに実現しなかった、と思う。そのうちにこのAの分離した「ウイルス」というものは、忘れられてしまった。

そもそもこのAという研究者、この泉熱ウイルスだけではない、当時まだ世界の誰もが分離に成功しなかった病原体発見を次々と「成功して」発表した。今思い出すだけでも、トラコーマ、仮性コレラ、異型肺炎、麻疹などある。これらのA博士分離・発見に成功したという病原ウイルスは、すべてウソ、でなければ幻であった。どうしてこの「幻」を実体であると彼が信じていたのか、全くわからない。それは科学上の問題ではなくて、彼の心理上の問題だったのではないか。彼の発見したという病原体はその後、彼とは全く無関係の外国の研究者から、それぞれが正しく(追試可能)発見・発表されていった。当たり前のことである。トラコーマはクラミジア、仮性コレラはロタウイルス、異型肺炎はマイコプラズマ、麻疹は麻疹ウイルスと御承知の通り。

国内外を問わず、科学の分野を問わず、このような

(註1) Molecular Medicine30巻, 12号, 1993

(註2) 化学51巻, 9号, 1996

追試不可能の成功発表というのは、まだまだ幾らでもある。私の知っているストーリーだけでも相当な数になる。

何故、このように、次から次へと似たようなインチキ事件がおこるのか。よくある金に目が眩んでの詐欺とはどうもちがうようだ。というのは、このような科学（少なくとも実験科学）では、そんなことをすれば、直ぐにでなくとも、遠からず、バレてしまう。こんなことは本人も理性で知っているはず。知っててやる。このような欺瞞は意図的なものだけではなく、無意識に犯す自己欺瞞のようなものもあるという。私もこの後者の可能性に成程と感心すると同時に、この自己欺瞞というのはどのような心理だろうかとやはりわからない。

泉熱「ウイルス」の研究についてもうひとつ別の話。K研究所のK博士という高名な研究者がある時のウイルス学会で発表した。私も泉熱ウイルスハンターのつもりだったからその口演を最前列で聞いた。そして質問に立った「今の発表で、一体このモルモットで分離されたウイルスが泉熱の病原体であるという証拠は何処にあるか」と言った。そうするとKが怒った。しかしまともな答はなかった。どうも若輩の質問が気に障ったらしいのだ。クソ真面目に率直に質問しただけなのに、私の方がマゴマゴしてしまった。ところが座長の故、川喜田愛郎教授（千葉大）は、何ということか、決然と（若造の）私の質問がもっともであると発言した。大ウイルス学者・K博士は顔色なしである。この研究もまことにお粗末なものであって、コッホの三原則なんてどこへやらの仕事であった。ただ権威をちらつかせたに過ぎないものであった。遥かな昔、40年以上も前のことである。もう今ではこんなことはないのでしょうか。

さて、この泉熱という病気は何であったのか。第一はこの病気は昔はあったが、今はなくなってしまった病気である。したがって、この病原体・ウイルスはわからない。第二、エンテロウイルス群の一種による発疹症の可能性もある。例えばエコー6型とか。このようなウイルスであれば、我々が研究した当時の方法（マウス、モルモット、鶏卵）では分離できるはずがない。第三、ウイルスでなく細菌である可能性。例えば現在エルシニア菌もその病原体に擬せられているという。しかしこれは私はわからない。何しろ病気自体が例えば公衆衛生協会「伝染病予防必携」から削除されてしまっているから。

泉熱という病気は独立疾患である、ということにさ

え疑問を覚える。やはり臨床のしっかりした研究者のしっかりした臨床研究記載があってはじめて、その病因探求が成立すると思う。病原体ハンティングの研究は「先に臨床だな」とつくづく思う。

浅草の先生

アンサクセス・ストーリーである。これは私にはどっさりある。もちろん今まで活字にしたことが殆どない。先に述べた泉熱の泉は、故、泉仙助というこの病気を発見した小児科医からの由来であるが、これから述べる川崎病も川崎富作という小児科医の発見による。個人名を病名にするのはよろしくないとかの学会の意見で、皮膚粘膜発疹症候群とか言う病名が一時期用いられたが、今は川崎病の方が通りがよい。

本年（1998年）の春、浅草見物した。川崎先生の御案内である。あの懐かしい「浅草の灯」の浅草で生まれ育ち、そして今日でも住んでおられる。よせばいいのに私は「そして浅草に死すですか」と言ってしまった。

泉熱の病原体は私が大学院の無責任時代のことで、私にはちょっとおもしろかっただけで情熱を傾けるといほどではなかった。ところがこの川崎病の幻の病原体はそうではない。私にとって「老いらくの恋」であった。はじめたのは京大ウイルス研時代（1980年）からである。それまでの川崎病病原体の候補は正に百花繚乱、今ここで思いつくまに並べてみる。リケッチア説—京大病理の浜島義博教授は、これは自分のライフワークと宜まった。プロピオン酸菌説—久留米大の故、新宮正久教授。EBウイルス説—北大の大里外誉郎教授。泉熱の場合のエルシニア菌説がここでも登場している。その他にというよりも最初から連鎖球菌説がかなり有力であった。しかしやはり結論的でなかった。ところが最近この連鎖球菌の関係で再び新しい説が登場している。これについては後で触れることにする。

私はある種のウイルスを仮想した。次いでそのウイルスの増殖は白血球ならんとし、自分の得意の分野としてその培養にしばらくこんで、蛍光抗体法を検出法としてやった。材料は私の信頼している小児科医の諸賢（その中には川崎富作先生もいる）から。やりました。がポジティブデータはなく、EBウイルスの可能性も追及したが、われわれには手応えなし。そうしているうちに、突如、アメリカから川崎病ウイルス分離成功のニュースが出た。しかも三ヶ所の独立した研究機関（ハーバード大、シカゴ大、及びハワイ大）から。

それも何ということか、レトロウイルス！私のもっとも執心している、格闘しているレトロウイルスとは！ハーバード大学のその報告はネイチアー、その著者の中にアリス・ファン（デビッド・ボルチモア夫人でアメリカ微生物学会々長の大ウイルス学者がいた）。ああ何たることか、天を仰いで概嘆した。日米戦争でアメリカに負けたとやった人もいた。

私のグループはこのレトロウイルス説を追試した。しかし、どうしても我々のところではそのレトロウイルスがつかまらない。そうしている中に、阪大微研の高橋理明教授のところでも、どうしてもそのレトロウイルスが検出できないという。そうこうしているうちに、このアメリカのレトロウイルス説は消えてしまった。彼らは幻のウイルスを視ていたと結論されざるを得ない。かくして当時（そんなに昔でない）大さわぎした川崎病ウイルス説はまたもや元の本阿弥、つまり、ふりだしに戻って「病因不明」。

私は考えを変えた。今度は細菌説である。何と節操がないことかと言うなかれ、未知というのは、ウイルスであろうが、細菌であろうが、全くわからないことである。この一見無節操はむしろ正道であり邪道ではない。一旦本物が見つかれば、すべて水解するものだ。京大を停年退職してひきつづいてシオノギ医学研究所に移ったのは1988年である。

またしても優れた小児科臨床グループからの研究材料があった。今度はウイルス学者でなく細菌学者（湯通堂隆博士）を中心の研究チームである。患者の咽頭培養もやった。やはり溶血性連鎖球菌の毒素説にこだわった。この菌の毒素の分離精製、最新の技術を動員してやった。A, B, C, そして新しく我々のチームで発見したMFも加わった外毒素群である。この研究は私が研究第一線から退いた現在でもまだ続いている。どうなるか。

川崎病という病気が発見されて以来、40年。この病因は依然として不明である。病気はなくなっていない。毎年何百例と出ている。世の俊秀たち、特に日本の俊秀たちにこの研究に挑戦してもらいたいと思う。「ああ、そうだったのか」と言うことが出来る日を切に待ち望んでいる。それは浅草の川崎先生や京都の私ばかりでない。

仲々信長にはなれない

私がやった研究のひとつにポリオウイルスがある。アメリカ（1958年フィラデルフィア小児病院ウイルス研究所）でやった二年間のあと日本に帰ってから引

き続いての研究である。五年も六年も。そしてさらにその後も三年もひきつづいた。もう止めようかな、と思いつつ、きっぱりあきらめることができず、少しずつ続けていたのである。

一緒にやってくれた共同研究者の若い諸君には悪かったかな、と今にして思う。研究そのものもいい加減だったとか、まちがっていたとか、いうことではない。私としてはその研究自体の目標がはっきりしなかったこと、もうひとつはこれに関係するのだが医学的意義が少なかった、ことである。世に、「自分は役に立たない研究をしている」とわざわざ言う人がいる。私もそう考えてた時代があった。研究は面白ければそれでいいではないか。病原診断だの予防ワクチンだの治療薬だのに役に立つ研究は基礎研究でなく実用研究というべきである。そのような研究者は、学問としてはレベルが低い、とみている立場である。

ポリオウイルスの話に戻る。このウイルスの粒子の表面タン白質の抗原性が主題であった。加熱、紫外線、アルカリ処理などによって、この表面タン白質の抗原性がころっと変わるのである。ポリオウイルス粒子は正十二面体である。粒子内には一本鎖のRNA（遺伝子）がつまっている。つまり色々の物理化学的処理でウイルスタン白質で構成されている粒子表面の化学構造が変化して、それが抗原性の変換として表現されるのである。一見まんまるい粒子の中からRNAが抜け出してしまうと表面の化学構造が変わるのだが、どんな物理化学的変化がその粒子構造の変化に相当するのか、というのは実験してみると仲々面白い。

しかし、と考えた。たしかに生物学的現象としては面白い。面白いから、それだけでよいじゃないか、と思った。しかし、待てよ、それで果たしてよいのかなと迷った。この基礎的研究が、果たしてウイルスという生物の本質を解明する何の道筋につながるのか…。或いはまた何かワクチンの方向につながる研究たりうるか…などということである。

私がポリオウイルスを研究しはじめた時は、すでに世の中は不活化ワクチンから生ワクチンに切換えがはじまっていた。どっちかというと自分の研究は不活化ワクチンに近い。つまり、その目からみれば時代後れの研究である。しかし、生物学的現象としてみれば仲々面白い。事実、文部省科研費でも、審査員は高く評価してくれたおかげで多額の研究費を何回か受けることができた。

ほぼ同時代に、センダイウイルスによる細胞融合という現象を偶然みつけた若い研究者がいた。この現象

が面白いことはよいが、本人自身が「だからどうなんだ」ということが分からなくて悩んでいる、という告白をきいたことがある。つまり医学的意義とか生物学上の意味とかにつながらることが見つからない。あるいは研究の目的や意義がはっきりしていないと、研究者は不安になる。もっともなことである。

私のポリオウイルスの抗原変換の研究は、その後の発展があまりなかった。しかし同時代のセンダイウイルスの細胞融合の研究の方は、その後外国の研究者によって予想もつかない方向に発展してモノクロナル抗体にまで達した。

世の中に、面白い生物現象は無数にある。ウイルス研究においても然り。しかし面白いからといって何から何までやる必要もないし、また実際、何から何までやることは不可能である。そこに選択眼が必要になる。何を選ぶか、これに決まった答えはない。直感、これしかない。勘である。その勘が欲しい。しかし、この勘は欲しいからといってすぐ手にはいるものではない。天から与えられるものであろう。天はそれを与える人を選んでくれるらしい。どうも怠け者には与えないのではないのか。わかるのはここまでである。

ペーパー・オブ・ネガティブ・データ

かくかくの実験をやるに当って、ポジティブにできるかネガティブにできるか、全く予想がつかなかった。実験をした結果、ポジティブが出れば、これはすぐペーパーになると思う。まあこれは常識だろう。一方、ネガティブの結果になった場合、多くは、ネガティブではどうにもならん、ということでそのデータはオクラ入りになる。これもよくあることだと思う。しかし、ネガティブデータでもこれは学問に貢献すると考えられるケースもなくはない。

そのようなケースが私に二つある。

ひとつは「ウイルスの細胞内増殖を中和抗体は抑制しない」という論文で、実験をやったのは小野寺時夫君であった。私の東北大学時代である。何だそんなの当たり前ではないか、と現在では言われると思う。しかし三十年前はそうではなかった。抑制するしないか未定であった。阪大微研のあるグループが、たしかマウスポックス（エクトロメリア）ウイルスのエールリッヒ腹水癌細胞への感染に中和抗体が有効に働いた、つまり細胞内ウイルス増殖を抑えた、という発表をした。われわれは「本当かな、本当だったらおもしろい。われわれはインフルエンザウイルスでやってみよう」ということになった。

結果は、無効というデータになった。やはり液性免疫はウイルス増殖を抑制しない、という事実は当時世界的にもいささか重要な所見であった。ジャーナル・オブ・イムノロジーに一発でアクセプトされた。蛇足だがこれは小野寺君の学位論文にもなった。

ウイルスの細胞内増殖を抑制するのは細胞性免疫であることが確立されたのは、この後である。

もうひとつのネガティブ・データの論文は、故小阪英幸君の実験で私の熊本大学時代（1970-1980）の研究である。私は当時EBウイルスを主として人癌ウイルスの問題をやっていた。小阪君は脳神経外科教室からの研究生である。テーマは大きい、「脳腫瘍のウイルス病因」。当時世界のあちこちでこのテーマの発表があった。がどうもはっきりしない。特に西ドイツのあるグループはパポバウイルスが脳腫瘍細胞から検出されるので、これが病因だろうと主張していた。われわれは、パポバウイルス群とヘルペスウイルス群に狙いをさだめた。手術で摘出された腫瘍を短期培養してから、種々のウイルス抗原を蛍光抗体法のうちの補体法というすばらしく感度の高い方法でしらべた。腫瘍の数も種類も、充分に実験を重ねた。見事にネガティブ。われわれの狙ったウイルス抗原はついにひとつも見つからなかった。これを、ジャーナル・オブ・ニューロサージャリイというアメリカの権威ある脳神経外科専門誌に送った。文句なしでアクセプトされた。これもまた小阪君の学位論文になった。

脳腫瘍の病因ウイルスが確立したという話をまだ今でもきいていない。

逃がした魚は大きかった

EBウイルスの研究であった。EBウイルスという名前で、バーキットリンパ腫関係ウイルスとか呼ばれていた時代（1967）である。私はローズウェルパーク記念研究所（バッファロー）にいた。細胞クローニング法で、EBウイルスをよく産生する細胞系を樹立した。P3HR-1という細胞株である。これを論文にしてから仙台へ帰った。この研究をつづけていたところ、このウイルスをNS-37細胞株（ヒトBリンパ球系）に実験的に感染させると、EBウイルス特異的抗原が合成される。この抗原に対してバーキットリンパ腫患者や上咽頭患者の血清が反応する、つまり、EBウイルスの腫瘍関連性が特異的に証明されたのである。しかもこの抗原は前にワーナー・ヘンレ教授（私のフィラデルフィア時代1958-60の恩師）によって発見されていた抗原（ウイルス抗原）とはちがう。私は自分の

みつけたのを新抗原として論文にした。プロシーディング・オブ・ジャパン・アカデミーというのに出した(故・吉田富三先生の紹介)。

ところが、それより少し早く(一ヶ月ぐらい前か)ヘンレ先生が全く同じ発見をサイエンスに出したのだ。彼の用いたEBウイルスは私が彼に分与したP3HR-1株ウイルスそのものである。ただし、感染標的細胞は私とちがってRaji細胞(やはりヒトBリンパ球系)であった。私は、しまったと心の中で思った。P3HR-1細胞株をもう少し後で彼に分与すればよかったのに…。しかし結局は彼にプライオリティがあった。私の負け。

私はバッファローを去る前に、ヘンレ先生の求めに応じて、唯々諾々というよりもむしろ嬉々としてこのP3HR-1を分与していたのである。私の方はくすでに発表していた細胞株だから、学者の仁義として当然である>と思っていた。少なくとも当時は当然と思って何の不思議もなかった。つまりプライオリティとかクレジットとかの言葉は私の辞書にはなかったのである。

このヘンレ先生の早期抗原の発見によってEBウイルスの研究は一挙に推進された。輝かしい研究である。私は残念ではあったが、後悔することはきっぱり止めた。「お前は学者の道を堂々と通ったのだ。プライオリティで負けたのは結果論、それはやはり、ヘンレ先生の方が優れていたから発表が一步早かったのだ」

もうひとつ、これもEBウイルス研究物語。私の熊本大学時代である。ジョージ・クライン教授(カリリンスカ研究所)とそのラボに留学していたB. モス氏(オーストラリアのブリスベン研究所)がENBAの大論文をインターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサーに出した。これをみて私は大きな溜息をついた。何と私よりもっとも得意としていた補体法蛍光抗体法による発見ではないか。補体法によってはじめて発見できたEBNAだったからである。当時私の研究自体がEBウイルスに集中している最中の出来事である。彼らの論文には我々の補体法の論文をちゃんと引用してある。正に私の方法でEBNAを見事に彼らが釣り上げたのである。後にクライン教授からの私信に「お前は補体法の父親である。その補体法によって我々はEBNAを発見できた」とあった。私はこの場合はちょっぴり残念だと思った。しかしこれは明らかに彼らの発見であって、私は率直に彼らの発見を祝福した。私にはEBNAの発見はできなかったのである。

カリフォルニアの夕暮れに

これは現在(1998)のストーリーである。

そのレストランはラ・ホヤ(カリフォルニア)の郊外の美しい村にある、ミル・フルール。7月下旬というのに暑さを感じないさわやかな夕暮れであった。A社の社長、Jの招待である。飲みものよし、食べものよし。Hはこのディナーの間、求めに応じて十分ぐらい“S-1153”の研究・開発についてエピソードを語った。彼の流暢でない英語でも何とかかわかったらしく、終ったら皆が拍手した。その時、Hは〈これで終ったな〉と思った。

その日、A社とHの所属している日本のS社との間にひとつの契約が結ばれた。S社が研究・開発したエイズ薬「S-1153」(註)の今後の開発(第Ⅱ相治験以降)、製造、セールスなどの権利をA社に譲渡する契約であった。

A社はいわゆるベンチャー企業であるが、大成功をおさめた。有力な一つのエイズ薬—ウイルス・プロテアーゼ阻害剤の開発に成功して、すでにその薬を市場に出し、莫大な収益を得つつある。1998年の1年間で3億6千万ドル(1999年は4億ドル)を見こんでいるという。Jは創業者の1人である。はじめ50人ぐらいで出発したが、現在900人になっている。創業以来14年、JはHに「苦勞したのでこのように髪が白くなった」と言って笑った。50歳台前半ぐらいか。

Hは彼らの成功を褒め、さらに自分たちの方のエイズ薬「S-1153」の今後の開発の成功を信ずるとつけ加えた。この「もの」はすべてこれからA社の手にかかることになったのである。

Hは思った。〈率直にいうと、アメリカのこのA社のようなベンチャー会社の人たちは偉い。彼らの勇氣と気概には脱帽する。このJのように大成功をおさめるのは少ないのかもしれないが〉

Hは日本のS製薬会社の研究所で研究・開発にすでに8年かけてやっとここまで辿りついたのである。それでもS-1153ひとつでも、ここまできたのは幸運だったかもしれない。確かに苦難の創業研究であった。

HはK大学を停年退職して直ぐにこのS社の新しい研究所の所長になった。10年前、1988年であった。設備も研究費も研究者(殆ど若い、約50人)もすべて、

(註) S-1153については「もはや蠅螂の斧ではない—エイズ治療の朝明け」あうろーら10号、1998(関西の二十世紀を考える会発行)で述べた。

所長 H の裁量に任されていた。はじめは研究のテーマを拡げた。拡げすぎた。張り切りすぎるとよくこんなになるのは知っているはずなのに…。ウイルス・癌・免疫・そして脳まで。じゃウイルス研究は、ということこれをはじめは拡げすぎた。名前をあげると、EB ウイルス、パピローマウイルス、ATL ウイルス、エイズウイルス、そしてインフルエンザウイルス、ライノウイルスも。

H は薬の研究だけをやるつもりはなかった。基礎的研究から創業につながるものが出てくればよい、ぐらゐの方向は定めていた。H らの基礎的な研究は、一応そこそこの成果をあげたと思っている。そして創業に直接つながったのは、エイズ薬 (HIV-1 の逆転写酵素阻害剤) ひとつ、それが S-1153 であった。

S-1153 エイズ薬を一日も早く患者に届けるために、早く開発するには、日本でやることも、例えアメリカでやるとしても慣れない自分たちの力でやることは、得策でないどころか、殆ど不可能であろう、という判断があった。アメリカの、しかもエイズ薬開発に

すばらしい経験をもった A 社にこれを譲渡することは、目的にかなったことであった。

然り、而うしてカリフォルニアの晩さん会と相成った次第である。

H はこういうことを耳にしたことがある。…大学 (医学系) の教授は、停年近くなると治療の研究をやりたいがたる、と。成る程と思った。しかし何も停年でもなくても、治療、あるいは治療薬の研究というのをやりたいというのは、人情である。率直な気持であろうと思う。H 自身その典型の一人になった。

しかし、H は自分のことを棚にあげて、こう考えている〈治療だの薬だの、という研究は大学教授は、すくなくとも現役の時はやるもんじゃない〉〈大学教授はいい薬をみつけて一山あててやろうなどと夢考えるな。アカデミックなものをやれ、薬の研究が何故アカデミックでないのかとか、薬の何がアカデミックか、などと問うな、何がアカデミックかは自分の胸に手を当てて自分に問いたまえ〉