

The 1918 flu virus is resurrected

スペイン風邪ウイルスがよみがえった



Nature Vol.437(794-795)/6 October 2005

1918年に世界的流行をしたインフルエンザ(スペイン風邪)は、人類に最も大きな打撃を与えた病気の1つだ。このウイルスを復活させて行われる研究は、次の世界的流行を防ぐのに役立つかもしれない。しかし一方で、まさにその世界的流行の引き金となってしまうかもしれない、と批判する人たちもいる。メリットが危険性に勝るのかどうか、Andreas von Bubnoffが取材した。

それが原因で5000万人が死亡したと考えられているインフルエンザウイルスを、科学者たちが復活させた。まず、Nature10月6日号で1918年のヒトインフルエンザウイルスの完全なゲノム配列の解読結果が発表された。また、その配列を使ってウイルスを復活させ、その作用をマウスで調べた研究結果が、Science10月7日号に報告された。

一部の科学者たちはすでに、これらの研究が1918年のインフルエンザウイルスの理解をかつてないほど押し進めるものだと賞賛している。彼らは「このインフルエンザウイルスがどのようにあられ、なぜそれほど致命的だったのかを解明することは、世界的流行を起こす次のウイルス株を見つけ

だし、さらには適切な薬とワクチンの設計にも役立つかもしれない」という。

しかし、このウイルスを復活させることの危険性はあまりに大きいと懸念する人たちもいる。あるバイオセキュリティの専門家は「復元された株が外部に漏れる危険性はとて高く、ほとんど確実とさえいえる」と語る。また、完全なゲノム配列の発表は、このウイルスの独自バージョンを作るのに必要なすべての情報を、たちのよくない国々やバイオテロリストのグループに教えることにもなると考えられる。

米国陸軍病理学研究所(メリーランド州ロックビル)のJeffery Taubenbergerは、ゲノム配列を解読した論文の筆頭著者である。彼は、こ

の研究は必要なものであり、危険性は低かったと話す。Natureに掲載されたこの論文は、最後に残っていた3つの遺伝子の詳細を報告するものだ(J. Taubenberger et al. **437**, 889-893; 2005)。残りのゲノム配列はすでに発表されている。

1918年のインフルエンザウイルスの完全なゲノム配列から、このウイルスがもとは鳥に感染していたウイルス祖先に全面的に由来するものだということがはっきり示される。対照的に、1957年と1968年のインフルエンザの世界的流行を起こしたウイルスは、ヒトと鳥のインフルエンザウイルスが同時に同じ人に感染して、両者の遺伝子が混ざったために生まれた。

1918年ウイルスの8つのゲノム領域はすべて、他のヒトインフルエンザウイルスの配列と重要な点で異なっている。というのも、ゲノムのどの部分も、それ以前にヒトに感染した株に由来していないのだ。「このウイルスは、ほ乳類のすべてのインフルエンザウイルスの中で、最も鳥インフルエンザウイルスに近い」と Taubenberger は話す。

どの遺伝子の突然変異によって、このウイルスがヒトに感染できるようになったかが正確にわかれば、世界的流行を引き起こす可能性のある鳥インフルエンザウイルスを見分けることが可能になるだろう。Taubenberger のチームはすでに、1918年ウイルス株のうちタンパク質をコードする領域に、のちのヒトインフルエンザウイルスにも存在する変異を25個見つけた。Taubenberger によれば、「こうした突然変異はとくに重要だと思われる」という。ポリメラーゼ遺伝子 PB2 の中のある変異は、オランダで2003年に H7N7 型鳥インフルエンザが流行した際、あるひとりの死亡者から単離されたウイルスにも見つかった。

米国疾病対策予防センター (CDC, ジョージア州アトランタ) の Terrence Tumpey らは、Taubenberger の配列を使って完全な1918年ウイルスを復元した (図を参照) ことを、*Science* に発表している (T. M. Tumpey *et al.* 310, 77-80; 2005)。

彼らは、その株をマウスに感染させた。そして、その病原性が極端に高く、4日後には、現代のインフルエンザ株を使った場合より3万9000倍も多いウイルス粒子がマウスの肺の中にできたことを見いだした。「これほどまでに致命的だとは予想していなかった」と Tumpey は話す。

研究者たちは、完全な形の1918年ウイルスを、その遺伝子のいくつかを現代の株の遺伝子で置き換えた株と比較した。その結果、このウイルスが細胞に入るのを手助けする赤血球凝集素遺伝子を置き換えると、マウスが死

ななくなることがわかった。また、ウイルスの複製を可能にするポリメラーゼ遺伝子を3つともすべて置き換えると、病原性は有意に低くなった。つまり、このウイルスの赤血球凝集素遺伝子が高い病原性に不可欠なものと Tumpey は話す。「しかし、1つの変異や遺伝子が答えではない。複合的な効果だ」と Taubenberger は付け加える。

今後は、特定の突然変異を含むウイルスと含まないウイルスを復元して試し、病原性に最もかかわっているのはどれかを調べる研究が行われるだろう。この種の研究で得られる情報はワクチンや薬の設計に役立つ可能性があるが、今のところ、ただちに医学的応用を目指すというよりも、ウイルスの基本的な理解を得ることに研究の重点が置かれている。

この研究は独創的だと賞賛されている。ペンシルベニア州立大学ユニバーシティパーク校のウイルス学者 Eddie Holmes は「これは画期的な成果だ。昔の病原体を復活させた最初の例であるだけでなく、人類の歴史上、最も深刻な世界的流行の病原体を扱ったものだからだ」と評価する。研究チームは、CDC の Julie Gerberding センター長と、米国立アレルギー・感染症研究所 (メリーランド州ベセスダ) の Anthony Fauci 所長から、この研究を行う承認を得た。

しかし、この研究は他の研究者のあいだに不安を引き起こしている。バイオセキュリティに関する各種委員会で委員を務めている、ラトガーズ大学 (ニュージャージー州ピスカタウェイ) の細菌学者 Richard Ebright は「明らかに懸念すべき理由がある。Tumpey らは、考えうるなかでおそらく最も強力な生物兵器ともいえるウイルスを作りだし、その作製手順を公開したのだから」と話す。

「生物兵器に関する米国科学者作業部会連盟」の一員である分子生物学者の Barbara Hatch Rosenberg は、「もしこのウイルスが外部に漏れたら極度に危険だ。そして、そうした事故がこれまでにも何度も起こってきた歴史がある。この危険性よりも大きな、どんなメリットがあるというのか」と批判する。

Ebright は、ウイルスが人間集団の中へ誤って放出されてしまうことや、「不満を抱えていたり、動揺していたり、過激派であるなどの実験室従業員」によって盗まれることは「ほとんど避けられないこと」であり、かなりの危険性があるという点で同じ意見だ。また、敵意のある国が独自バージョンのウイルスを復元する危険性があり、こうしたシナリオのいずれもが多数の死者を出すかもしれないことを指摘した。

1918年インフルエンザの病原性

50倍 1918年のウイルスに感染したヒトの肺細胞から、感染1日後に放出されたウイルス粒子は、テキサスウイルスとよばれる現代の株に感染後、放出されたウイルス粒子よりも50倍多い。

13% 1918年のインフルエンザウイルスに感染したマウスは、2日後に体重が13%減少した。テキサス株に感染したマウスの体重減少は一時的だった。

3万9000倍 1918年のインフルエンザウイルスに感染して4日後のマウスの肺組織で見つかるウイルス粒子は、テキサス株に感染したマウスで見つかる粒子よりも3万9000倍多い。

全滅 1918年インフルエンザウイルスに感染したマウスは、6日以内にすべてが死んだ。テキサス株では1匹も死ななかった。

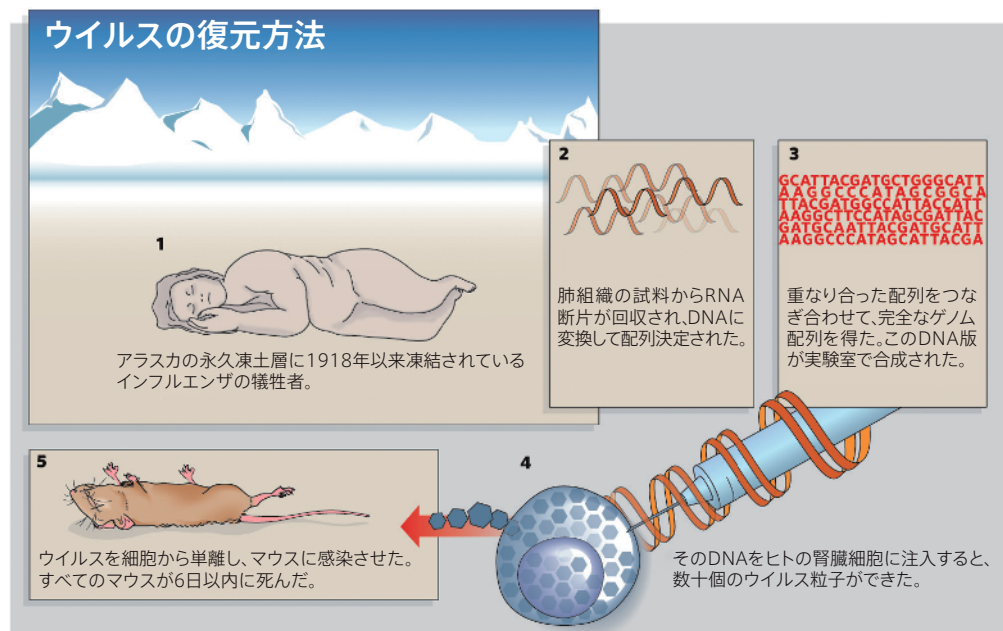
この研究が、強化されたバイオセーフティーレベル3の実験室で行われたことは不十分だったとも Ebright は考えている。そして、もしこの研究を行うのであれば、最も厳しいバイオセキュリティを求められるレベル4の実験室を使うべきだったとする。レベル4の実験室では、実験者は全身をおおう防護服を着ることを求められる。2003年に SARS ウイルスがシンガポールのレベル3実験室から誤って漏れたこと、2004年には北京の同種の実験室で2件のウイルス漏れが起こったことを Ebright は指摘する。

Tumpey は、上半身をおおう防護服と防毒マスクの着用を求められる、強化されたレベル3実験室で十分安全だと反論する。「不満を抱える実験室従業員」という問題については、そのウイルスを直接扱って研究を行う唯一の人間が、Tumpey 自身だから心配ないという。実験室に出入りする少数の研究者たちは、広範囲にわたる経歴チェックを受け、さらに実験室への不正な入室を防ぐため、網膜と指紋による認証が行われる。

また、たとえウイルスが漏れても、1918年の世界的流行のようなことにはならないだろうと Tumpey は話す。1918年以降のヒトインフルエンザウイルスは部分的に1918年の株に由来するので、現在のたいていの人は1918年のウイルスにいくらかの免疫もっている。そしてマウスでは、1918年インフルエンザウイルスの遺伝子の一部を含む復元ウイルスの感染に対し、通常のインフルエンザウイルスワクチンと治療薬が、少なくとも部分的には効果を示している。

発表は危険なのか？

論文掲載にあたって、ウイルスの完全なゲノム配列は遺伝子データベース「GenBank」に登録された。そして、だれでもゲノム配列を利用できるというこの状況が、もう1つの隠れた脅威となっている。ワシントン DC にある



拡散防止研究センターの政策アナリスト Jonathan Tucker は「だれでも特定配列のDNAの作製をオーダーすることができる」と指摘する。「現在、一部のDNA合成企業は注文に病原性の配列が含まれていないか事前にスクリーニングチェックをしているが、配列作製に関する政府レベルの規制は今のところないと Tucker は話す。もし、だれかがウイルスを復元したいと考えたら、「その技術はすでに世の中にある」と Taubenberger はいう。

Nature 編集長の Philip Campbell は、今回の研究の発表をめぐっては助言を求めなかったが、以前のインフルエンザの病原性と病原体ゲノムに関する論文については、アドバイスを受けたことがあるという。彼は「メリットは明らかに危険性をしのぐ」と話す。Science 編集長の Donald Kennedy も、発表のメリットについて同意する。「私たちは、この種の知識なしにはやっていけないだろうと考えている」と Kennedy は話す。

「バイオセキュリティに関する米国科学諮問委員会」(NSABB) は9月末、論文発表のリスクについて検討する緊急会議を招集し、今回の2つの研究について Campbell らと同様の結論に達

した。しかし、一般の人たちの恐怖心を考慮し、この研究は公衆衛生にとって重要なものであり、研究は安全に行われたとする一節を原稿に加えるよう、両論文の著者に求めた。

Campbell は、政府機関が論文発表プロセスにかかわろうとしはじめることを懸念しているという。そして、「軍用と民生用に両方の応用が可能な研究結果が、責任をもって発表されるようにするという原則の検討のためになら、喜んで NSABB に協力する。しかし政府官僚や委員会は、研究発表によって一般社会の安全確保につながるかもしれない可能性を犠牲にしてでも、あらゆる危険性のほうを回避しようとするかもしれない」と話す。

Taubenberger は、完全な安全性の保証はありえないことを認める。「すべての技術的進歩に悪用の可能性があることは知られている。しかし、私たちが理解しようとしているのは、自然界で何が起きたのか、そして、次の世界的流行をどうすれば防げるのかということだ。つまり、この場合は自然がバイオテロリストなのだ」と彼は話している。 ■