

小児科診療 UP-to-DATE

2023年1月24日放送

生物の進化とウイルス

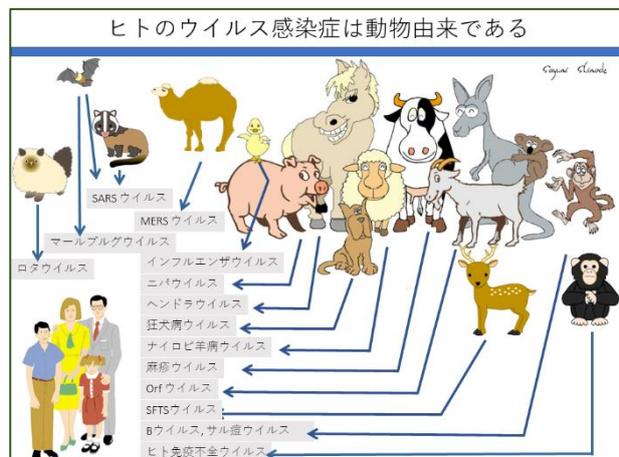
京都大学医生物学研究所附属感染症モデル研究センター ウイルス共進化分野
准教授 宮沢 孝幸

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)

今回のコロナウイルスの騒動で、ウイルスは悪者というのが強まってしまったような気がしていますが、ウイルスは必ずしも悪者ではないということで、私はずっと研究をしています。今回のコロナウイルスも初めに出た時は病原性が高く、肺炎になる方も多く、特に高齢者で致死率が高いものでした。しかし、時間が経てみれば、オミクロン変異体になり重症化をする人は非常に少なくなりました。そして、今は「ウィズ・コロナ」ということで政策が進められつつあります。

新型コロナウイルスでは、「PCR 陽性者」イコール「発症者」ではありません。武漢型の頃から一定数 (1/3 から半数くらいの方) が PCR 陽性でも発症していませんでした。オミクロン変異体になった現在でも、発症しない人も多く、発症してもほとんどの人は軽症で済んでいます。

今回の新型コロナウイルスはヒトで大きな問題になったわけですが、もとをただすと、新しいウイルス感染症 (これを「新興ウイルス感染症」と呼びます) というのは、すべて動物からやってきています。新型コロナウイルスはどこからやってきたかという、諸説はありますが、今のところ一番確からしいと考えられているのは、「キクガシラコウモリ」というコウモリです。キクガシラコウモリが新型コロナウイルス (キクガシラコウモリ・コロナウイルス) をもともともっていたのです。新興ウイルスがもともともっていた動物を「自然宿主」といいます。2002年の頃に SARS (Severe Acute



主な動物由来の病原ウイルス (人獣共通感染症)。すべての新興ウイルス感染症は伴侶動物、家畜、野生動物からやってくる。

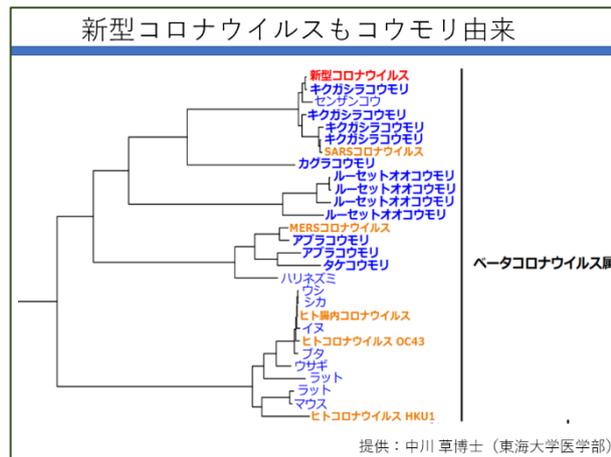
ウイルスがもともともっていた動物を「自然宿主」といいます。2002年の頃に SARS (Severe Acute

Respiratory Syndrome : 重症急性呼吸器症候群) コロナウイルス (SARS-CoV) がヒトに入ってきましたが、これもキクガシラコウモリ由来で、今回は 2 回目ということになります。今回の新型コロナウイルスは、SARS コロナウイルスとそっくりなので、国際的には SARS コロナウイルス 2 型 (SARS-CoV-2) と呼んでいます。

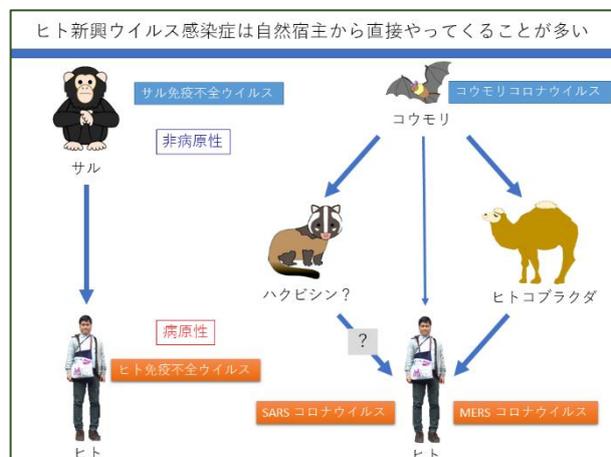
自然宿主であるキクガシラコウモリではこのコロナウイルスは病気を起こしていないと考えられています。夕方になると都会でもコウモリが飛んでいます。コウモリは洞窟などに住んでいます。その洞窟に行くと糞を採取して、PCR をして糞中にどのようなウイルスがいるかを調べてみると、コロナウイルスは結構な確率で検出されます。つまり、どういうことかという、コロナウイルスはもともとキクガシラコウモリに持続感染していて、共存状態にあり病気を起こさないのですが、それがたまたまヒトにやってきて病気を起こしているということです。

新興ウイルス感染症の多くは、野生動物あるいは家畜、伴侶動物からやってくるわけですが、もとの宿主では病気を起こさないのがほとんどです。40 年以上も前の話ですが、ヒトにエイズ (AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome [後天性免疫不全症候群]) を引き起こすヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus : HIV) はサルからやってきたとされています。過程については非常に複雑ですが、HIV は HIV-1 と HIV-2 の 2 種類に分かれますが、HIV-1 は 2 つのサルのウイルスがチンパンジーに感染し、チンパンジーで組換えを起こしてキメラウイルスになり、それがヒトにやってきたと考えられています。もともとサルがもっていたウイルス、これをサル免疫不全ウイルスと呼んでいます。サルにおいては病気を起こしません。それが、ヒトにやってきて病気を起こしているということです。

多くの方が大きく誤解をしていますが、実はウイルスというものは、共存しているものが多いのです。意外と皆さんその感覚がないのですが、今回の新型コロナウイルスも共存型に近いウイルスで、多くの方はほとんど病気を起こさないですんでいます。単純ヘルペスウイルスも普段はじっ



ベータコロナウイルスの進化系統樹。オルソコロナウイルス亜科はアルファからデルタまでの 4 つの属からなる。ベータコロナウイルス属に新型コロナウイルスが含まれる。新型コロナウイルスと SARS コロナウイルスはともに、キクガシラコウモリのコロナウイルスに類似している。



新興ウイルス感染症は動物がもともと感染したウイルスがヒトに新たに感染して発生する。ヒトに病気を起こすウイルスも、もともと感染していた動物 (自然宿主) では、病気を起こさない非病原性ウイルスである。

と体の中に潜んでいて病気を起こしていません。それ以外にも何も病気を起こさないで持続感染しているウイルスもあります。ですので、「ウイルス＝病気」というわけではありません。私はウイルスも「地球上で暮らしている生き物の仲間」と考えています。

役に立つウイルスはあるのか？

ウイルスが病気を起こすのはとてもやっかいなことです、「何か役に立っていることはないか？」と皆さん思いませんか？私は物事には二面性がある、悪いことがあれば良いこと

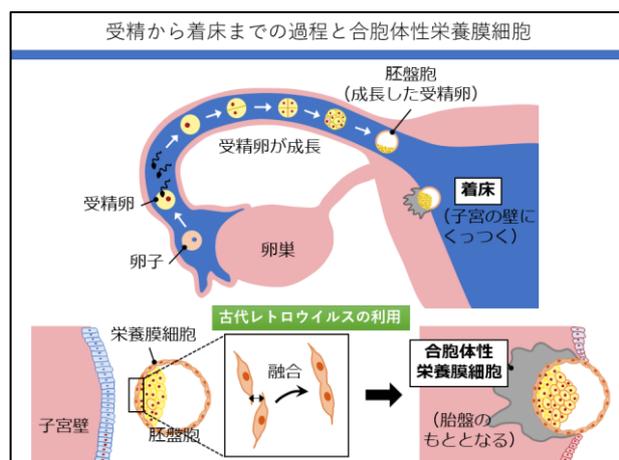
もあると考えています。新型コロナウイルスも悪いことだけではないのかもしれませんが、例えば、新型コロナウイルスがさらに弱毒化して、そのウイルスに感染して、すごく強毒の新型インフルエンザに感染しにくくなるのだとしたら、弱毒の新型コロナウイルスというのは良いものになります。

まったく病気を起こさないウイルスというのは何をしているのでしょうか。私が研究しているウイルスにレトロウイルスがあります。レトロウイルスというのは、ヒトではエイズや成人 T 細胞白血病を起こしています。動物においてもたくさんの病気を起こしていますが、実は病気を起こさないレトロウイルスもあります。フォーミーウイルスというものです。このウイルスは腫瘍を抑える働きのあるマイクロ RNA をたくさん作っていることが我々の研究で明らかになりました。また、長い生物の歴史をみると、実は私たちはウイルスと長い間共存している間に、ウイルスを利用して進化してきたのが明確になってきています。昔はそのようなウイルスによって動物が進化するという仮説は「そんな馬鹿なことがあるか」「トンデモ説だ」と言われていた時代もありますが、今は、この考えは広く受け入れられています。そのうちの1つに、胎盤の進化に関わったウイルスがあります。

胎盤というのは、ほ乳類がもっている特殊な器官です。ほ乳類以外の動物では一部の例外を除いてもっていません。しっかりした胎盤をもっているのは、ほ乳類の中の真獣類というものです。ほ乳類の中でもカモノハシなどの単孔類は卵で生まれますが、それ以外のほ乳類(有袋類と真獣類)は胎盤をもっています。しかし、有袋類は未熟な胎盤しかもっていません。その胎盤を獲得する、新しい器官を獲得し、発達させるために、ほ乳類の祖先は新し



ウイルスの中で病気を起こすものの割合は低い。非病原性ウイルスの中には生体にとって有用なウイルスも存在している。また、多くの非病原性ウイルスは研究されていない。



受精卵は卵割して胚盤胞になり、子宮壁に着床する。胚盤胞の外側の栄養膜細胞は融合して、合胞体性栄養膜細胞となり、タンパク質分解酵素を分泌し、子宮壁に胚はめり込んでいく。栄養膜細胞が融合する際に用いられるタンパク質は、古代(およそ2500万年前)のレトロウイルスの遺伝子に由来する。

い遺伝子を作る必要がありました。胎盤を作るのに必要な遺伝子がなかったわけです。その遺伝子をどこから調達したかということですが、それがレトロウイルスだったということが最近分かってきています。一番初めに分かったのは、2000年の時に発表されたシンシチンというものです。胎盤ができるときに受精卵の一番外側の栄養膜細胞が融合した大きな細胞にならなくてはなりません。その融合細胞を作るときのタンパク質を解析したところ、なんと 2500 万年くらい前に、我々の祖先のほ乳類が感染して取り込んだレトロウイルスがもとになっていることが分かりました。つまり、2500 万年や 3000 万年くらい前に私たちの祖先の動物に感染したレトロウイルスが、私たちの胎盤形成に使われているということが分かったのです。

その後、いろいろと研究が進み、様々な古代のレトロウイルスが胎盤に使われているということが分かってきています。それは、ヒトだけではなく他の真獣類もだったのです。驚くことに他のほ乳類は、人間とは別のレトロウイルスを使ったということが分かっています。つまり、いろいろなレトロウイルスにそれぞれの動物が感染して、それぞれの動物が別個に胎盤を進化させてきたことが分かってきました。それ以外にも胎盤のおおもとでは *PEG10* (paternally expressed 10) や *PEG11* がレトロトランスポゾン (細胞内を動き回る動く遺伝子の 1 つ。RNA から逆転写で DNA を作る) として侵入して胎盤の基礎を作ったということが分かっています。

レトロウイルスとがん

私がとても今興味をもっているのは、私たちの体の中 (正確には細胞の核内の染色体) に組み込まれた古代のレトロウイルスが、がんにも関係しているのではないかとということで研究を進めています。特にがんの転移です。胎盤というのは母親の組織 (子宮内膜) にめりこんでいきますが、それががんによく似ています。胎児というのは母体にとっては異物ですので免疫から逃れませんが、それががんと非常によく似ています。それが、私の今の研究テーマで、転移を古代のレトロウイルスを抑えることによって、しなくすることができることが最近分かってきました。具体的にはマウスのメラノーマを内在性レトロウイルス (染色体に組み込まれた古代のレトロウイルス) をノックアウトすると転移しなくなるということが分かったのです。ですので、今レトロウイルスと進化について研究をしています。これが将来、がんの転移を止める一つの大きなツールになるのではないかと考えています。

ウイルスとほ乳類の進化というのは徐々に明らかになってきていますが、医学と関係がないわけではないということを知っていただけたら幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>