

エイズのウイルス学

牛島 廣 治

(公衆衛生院衛生微生物学部)

1. はじめに

わが国でエイズ患者の存在が最初に確認されたのは1985年3月であり、1993年4月末で566名である。原因ウイルスが1983年に分離同定され、AZTの治療が1985年から始まったものの、エイズウイルス（HIV）感染者の急増、治療の困難さがめだっている。このウイルスによる感染が性的接触および輸血、母児感染によることがはっきりしている現在、流行をふせぐには予防がもっとも重要で可能である。

ここではあとで触れられる公衆衛生の立場からの対策の参考として HIV のウイルス学的側面について概説したい。

2. エイズウイルスの特徴

ウイルスは、宿主細胞に寄生しその代謝機構を利用して増殖する性質がある。HIV は一部の他のウイルスと同様に遺伝子の核酸の周囲を蛋白（カプシッド）で包まれ、さらにその外側に、脂質、糖蛋白よりなるエンベロープの膜構造を有する(図1)。エンベロープは宿主細胞の膜脂質（膜蛋白がまぎれ込む事で、自己免

疫疾患の病因となることがある）とウイルス遺伝子から作られた糖蛋白からなる。エンベロープは宿主細胞への吸着に大切な働きをするが、有機溶媒に壊されやすく、熱、酸処理に弱いため、エンベロープウイルス（インフルエンザ、ヘルペス、日本脳炎、韓国出血熱、エイズなど）は、消毒、ウイルスの不活化がしやすい方に属する。

エイズの原因ウイルス、HIV はレトロウイルス科に属する一本鎖 RNA で粒子内には相同の 2本が含まれている。細胞内に取り込まれたウイルスは、自己の逆転写酵素（リバーstransクリプターゼ：レトロウイルスの特徴）で RNA から DNA に変換され宿主遺伝子に取り込まれる。いったん宿主遺伝子に取り込まれると、その DNA を排除することは難しい、促進因子により増殖を促すウイルス調節蛋白が産生され（この過程は HIV 感染からエイズ発症に重要である）、遺伝子の複製と蛋白の産生がなされ、宿主の脂質を利用してウイルス粒子を形成し、細胞外に放出される。

ウイルス増殖の促進因子としてヒト T 細胞白血病ウイルス、ヘルペスウイルス（HSV、EBV、CMV、HHV-6）、UV および X 線の照射、TNF、ホルボールエステルなどの発がん促進物質、GM-CSF、M-CSF、IL-6 などのサイトカイン、マイコプラズマ抗原などがある。臨床的にはサイトカインは複雑に細胞間に作用する。サイトカイン、HIV 遺伝子は細胞核の転写調節因子（NFκB）などの影響も受ける。

宿主は遺伝子構造が僅かに異なるものの群として HIV の感染を受けるが、細胞内での増殖は個々のウイルスと細胞の種類によって選別される。しかしまたエンベロープを支配する遺伝子の一部は増殖過程で変異しやすい特徴があり、ウイルスに対して作られる中和抗体から免れることがある。この変異しやすいの原因は、HIV 逆転写酵素の忠実さが低いことによると考えられている。変異は A、G の塩基内で見つかる事が多

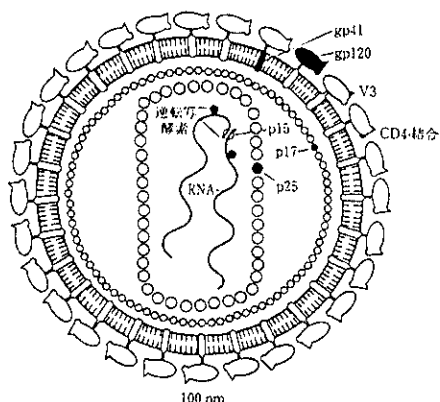


図1 ウイルス粒子の構造 (文献5より)

い。

HIV のエンベロープ糖蛋白は gp120 と gp41 からなる。この糖蛋白の半分ほどの重量が糖からなる。gp120 は T4 細胞の CD4 レセプターと特異的に結合する。gp41 はウイルスを細胞表面に固定するアンカー (碇) としての働きがある。N 末端の 10 アミノ酸にこの作用がある。融合した細胞は、多くの場合分裂できず、CD4 陽性 T 細胞が減少する原因の 1 つと考えられている。HIV 感染細胞はウイルスを放出して死ぬとともに、細胞内での CD4 と gp120 との結合によっても死滅する。

HIV は CD4 細胞により感染し易いが CD4 陰性の細胞 (神経細胞, 大腸上皮細胞, 血管内皮細胞など) にも、即ち全ての細胞に感染が生じる。

マクロファージ系の細胞内ではウイルスの変異は T 細胞内よりも少なく、かつ細胞は T 細胞よりも長期間生存する。マクロファージ系の細胞とはマクロファージ以外に皮膚のランゲルハンス細胞, 血液, 粘膜のデンドリチック細胞, 脳のミクログリア, 肝臓のクッパー細胞がある。

細胞内で産生されたウイルスは細胞膜表面でウイルス粒子が形成されて放出されるとともに、膜表面での gp120 が非感染の CD4 陽性細胞に結合し細胞どうしの融合, すなわち巨細胞を作る。HIV 陽性患者末梢血 T4 細胞の全てが抗原陽性ではなく、高々 1000 個に 1 個程度と言われている。

HIV 感染に続き、T4 細胞の機能低下によって多くの免疫防御機構がおかされ、日和見感染、癌および自己免疫疾患の誘発となる。さらに神経系細胞が障害されると痴呆、脳症となる。脳内のグリア細胞、マクロファージには HIV が証明されているが、神経細胞には HIV が証明されず、ウイルスの直接浸潤ではなく間接的障害とされている。

HIV の起源については定かでないが、1970-1980 代に急速にヒトとの親和性を持つようになってきた。アメリカ、ヨーロッパでみられる HIV-1 と西アフリカでみられる HIV-2 がある。ウイルス構造蛋白による系統樹を比較すると HIV-1 はチンパンジーのサル免疫不全ウイルスがより近縁で、HIV-2 はマカク属サル、アフリカミドリザル属がより近縁である。いつの時点か不明だがヒト型でエイズ症状を来す致死性のウイルスが広まったと考えられる。

3. HIV の抗原, 抗体の検査法

図 2 に示されるように感染からエイズの末期までの HIV のコア蛋白 P24 抗原, エンベロープ蛋白 gp120 および gp41 に対する抗体, 末梢血中 CD4 陽性細胞数の変化は特徴的である。臨床症状とともにこれらの変化を調べることは、予後を予測するためにも大切である。

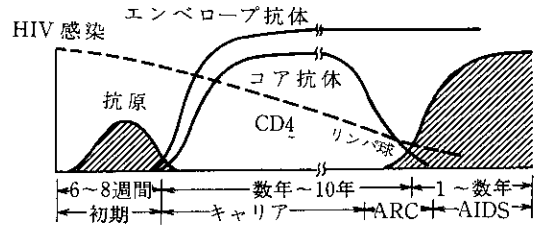


図 2 HIV 感染における抗原、抗体出現の予想

慢性感染症、遅発性感染症の場合、抗体陽性は即ちウイルスが体内に存在することを示すが、急性感染症の場合は抗体が存在することはウイルスが体内にない事をしめす。極めて稀であるが感染 36 か月後にはじめて抗体が検出されたサイレントインフェクションの報告がある。抗体陽性となるまでは感染後 4-8 週かかる。その間は核酸およびウイルス抗原の検出が行われる。また抗原、核酸の増量、CD4 細胞の減少はエイズ発症を伺わせる。抗 HIV 薬の効果があればウイルス量が低下し、CD4 細胞の上昇が見られる。またウイルスの薬剤耐性があればウイルス量の減少と CD4 細胞の上昇は見られない。

抗体検査は血清や血漿を用いるが、最近全血液、唾液、尿を使った検査などが行われる。抗体検査にはスクリーニングと確認検査がある。前者にはゼラチン粒子凝集法、酵素免疫測定法があり、陽性あるいは疑わしい場合には間接蛍光抗体法およびウエスタンブロット法などを用いる。確認試験の結果、判定保留の検体は他の方法あるいは他社の同一方法で確認試験を行う。それでも保留の場合には数か月後に再度採血して検査する。最近自己赤血球凝集反応を用いた抗体の迅速 (2 分以内) 診断法が開発された。

抗体陰性の場合一般には真の陰性であるが、感染初期の期間、サイレントインフェクション、高度に免疫低下の状態の場合に偽陰性となることがある。自己免疫疾患患者、頼回の輸血、妊婦、経産婦などでは HIV

に感染していなくても偽陽性となる場合がある。新生児の場合は母親からの移行抗体 IgG があり、特異 IgA 抗体の有無が意味を持つ。

抗原の検出は感染初期とエイズ発症期に陽性となる。p24 の測定を一般に酵素抗体法などで行っている。gp120 の検査も意味がある。

PCR 法を用いたウイルス核酸の検出は有力な補助診断となる。ウイルス粒子からは (RNA の検出) 逆転写を用いた PCR, 感染細胞 (プロウイルスの検出) からの PCR はさらに定量することにより病態も把握できる。

PCR 法では目的検体以外からのコンタミネーションに注意が必要とともに PCR 陽性が感染性ウイルスの存在とは必ずしも一致しない事、ウイルスゲノムに変異があることもありプライマーの選択には注意しないと偽陰性になること、陽性が必ずしもメジャーな型が存在することを意味しないことなどに留意する必要がある。しかしながら PCR は次ぎのステップとしてのクローンを拾うことができ、遺伝子解析につながることである。またプライマーの選択により耐性株の検出ができる。

ウイルスの分離培養は時間がかかり、労力を要するが感染性ウイルスの存在していることの確認となるし、薬剤耐性などを考える際に必要な方法である。

4. 抗 HIV 薬とワクチン

HIV のライフサイクルからつぎのような段階の抑制方法がある。標的細胞への付着 (デキストラン硫酸, カラゲナン, 可溶性 CD4), 標的細胞への侵入, RNA から DNA への逆転写 (核酸誘導体: AZT, ddI, ddC; TIBO 誘導体, HEPT 誘導体), RNA-DNA ハイブリッド生成後のウイルス RNA の破壊, 細胞 DNA へのウイルス DNA の取り込み, ウイルス遺伝子の発現, ウイルス蛋白の生成・修飾 (糖鎖修飾: デオキシノジリマイシン, プロテアーゼ阻害剤)・アッセンブリー・パッケージング, ウイルスの発芽 (インターフェロン, アンプリジェン) がある。現在治療薬として AZT, ddI が単独あるいは併用されている。AZT は貧血, 頭痛, 不眠, 吐き気, ddI は肝炎, 下肢の痛み, 発疹などの副作用が見られる。その他の薬も一部臨床で用いられているが, AZT, ddI と作用機構の異なる薬剤はこれら

の耐性ウイルスの発現防止等に有効と思われる。単独の有効な薬剤が見い出されるまでは併用療法で延命を計ることが先決である。

HIV 感染の予防あるいは感染後の延命治療としてワクチンは最も期待される場所であり, 幾つかの試みがなされている。しかし例えば次のような難しさがあり, 開発に時間がかかっている。

[1] 逆転写酵素の読み誤りに起因する HIV 株間の多様性は, 異なる感染者のみならず, 同一患者に於いても強く認められる。またエンベロープ蛋白は特に変異が激しく, 免疫反応による淘汰からのがれる変異株が出現し, 一つの株に対するワクチンでは効果が期待できるか疑問である。これらは作用メカニズムの異なる抗 HIV 薬の併用あるいは株間に交差免疫効果をもつワクチンの使用で治療可能, 延命可能な方向になってきている。

[2] 無症候性キャリアでは HIV に対する免疫反応が出来ているにもかかわらず, HIV を生体から除去できない。抗原を産生しないプロウイルスとなっている感染細胞は, 免疫の対象とならない。またフリーのウイルス粒子による感染以外に cell to cell 感染により感染細胞が広がる可能性がある。このことに関して, intracellular immunization すなわち HIV 感染者から造血幹細胞を採取し, HIV の増殖を阻止するような遺伝子構造, 例えば HIV の調節遺伝子のミュータントを導入して, ふたたび感染者に戻してやると言う手順がある。

[3] 潜伏期の長い HIV 感染 — エイズの病状を反映するような動物実験系は作りにくい。このためワクチン候補薬の有効性を正しく評価することは難しい。ヒトのモデルとしてチンパンジーが一番近いが, チンパンジーは世界的に数が少なく高価である。ブタ尾ザルも使えることが最近報告された。

HIV ワクチンの作り方には不活化ワクチン, ベクターワクチン, コンポーネントワクチン, イデオタイプワクチン, 細胞内ワクチンがある。さらにウイルスのターゲットとして env ワクチン, gag ワクチン, pol ワクチン, 調節蛋白ワクチンがある。現在 env の V3 領域で特定な株に限定されない中和抗体, 細胞性免疫などを有するワクチンがデザインされている。

5. HIV 感染と予防

HIV は、すべての体内の部分に存在するが、しかし感染として注意しなければならないのは、血液、精液、膣分泌液、病巣の滲出液(リンパ液など)、母乳である。感染を招く行為としては、性的接触、注射、母子感染がある。HIV は疫学的には主として血液、精液、膣分泌液を介して伝播するものであり、空気感染、飛沫感染、飲食物による経口感染、入浴、トイレ、食器などの共用による感染、同一家屋内の居住を介した感染および日常または社交上の接触による感染の報告はない。水道水のなかには次亜塩素酸が僅かに存在し HIV は不活化される。医療の場に於いては、体液や分泌液、とくに血液を介しての感染の可能性が最も大きい。基本的には血液、体液媒介性感染症一般に対する注意を遵守することで充分である。血液媒介性感染症の B 型肝炎ウイルスによる汚染事故による感染率と比較すると HIV でははるかに低い。汚染事故のなかで針刺し事故が多いが、HBeAg(+)の場合針刺し事故の 20-30% が発症することに比較すると HIV の感染率は 0.1-0.5% と言われている。血液中の B 型肝炎ウイルスは 10^8 /ml と高い感染性のことがある。HIV の場合には血液中には数 100 個/ml、精液 > 膣 > 尿、唾液では 1-0 個/ml と B 型肝炎と比べたら少ない。しかしながら B 型肝炎の場合はワクチンをあらかじめ使用し抗体陽性であれば防御できるが HIV の場合は狂犬病ウイルスと同様至急 AZT などの使用が望ましい(但し最近 AZT 耐性株の存在が問題となっている)。

HIV 陽性の妊婦から約 3 割が母児感染をしめすことは、肝炎、ヘルペスウイルス、風疹ウイルスと比較しても感染力は強いとは思われない。

われわれの実験でもウイルスおよび感染細胞を 60°C

で液状加熱処理した場合は 5 分間で 10^3 オーダー以上の感染価の減少がみられた。42°C で培養液を処理した場合には条件によって差があり時間がかかった。

6. おわりに

HIV の特徴について述べたことで、エイズ対策の基本方針が浮び上がってきた。このウイルスの HIV 感染には感染源者、感染ルート、感受性者の 3 つの要因で伝染が成立する。感染源者、感受性者が正しい行動を行う限り、通常的环境下では妨げ得る病気である。ワクチン、治療薬の決定的に有効なものができるまでは治療法の少しずつの改良による感染者の延命を期待しながらウイルスとの共存、感染者と非感染者が共存しあう必要がある。

わが国のエイズ対策は第 1 期の 5 年が過ぎた。それにもかかわらず撲滅から遠いものがある。これからの第 2 期の 5 年間は個人の問題だけではなく、国家そのもの、人類そのものの存在の危機を含んできている。公衆衛生院の今後の役割に期待したい。

文 献

- 1) 島田馨(編集) AIDS 最近の動向: *Mebio*, **10**: 10-85, 1993
- 2) 厚生省サーベイランス委員会: HIV 感染症診断の手引. 厚生省, 1991
- 3) 井村裕夫, 高久史磨編: AIDS'92. *メデカルイムノロジー*, **23**: 213-307, 1992
- 4) 金原優編: 免疫不全症. *臨床検査*, **36**: 1197-1226, 1992
- 5) 星野洪郎, 関淳一, 池川哲郎, 大石邦夫, 金子有太郎, 清水博之, 国定孝夫, 牛島廣治: エイズの化学療法研究の現状. *日本農芸化学会誌*, **66**: 1345-62, 1993
- 6) Clerq E.D.: Basic approaches to anti-retroviral treatment. *J AIDS*, **4**: 207-218, 1992