

感染と人間 (3)

中田 光

実験室に閉じこもった寄生虫学

年号が昭和から平成へと代わった頃、私は東大医科研の寄生虫研究部に在籍して田中寛教授（写真1）の下で学位論文の仕上げに打ち込んでいた。田中先生はそのお名前のとおり寛大な方で、患者を診る傍ら肺のマクロファージの研究をしていた寄生虫門外漢の私を技官として採用してくださった。それまでの5年間は、病院で働いていたから、基礎医学のしかも寄生虫学に転身する私に周囲は驚いたけれども、どうしても打ち込んでみたいテーマがあって、このポストは渡りに船といったところだった。田中先生のご退官前だったので、臨時採用だったが、事実上、本格的な研究生活のスタートを切ることができたのである。

寄生虫という回虫やサナダ虫を連想する。何となく気持ちが悪く、暗いイメージがつきまとう。しかし、教室の雰囲気は自由で明るく、変り者が多かったが皆純粋でいい人たちだった。寄生虫学に疎かった私も周囲に支えられて、人生のうちで最も幸福な一時期を過ごさせてもらったような気がする。教授の田中先生は寄生虫疫学調査にコンピューターによる解析をいち早く取り入れ、先月号に書いたレイテ島など、日本や海外の研究フィールドで活躍した人である。しかし、私がポストに就いた頃の教室は、フィールドでの仕事を全て終えていて、免疫学や分子生物学の方向へと換わりつつある時期だった。

全世界的にみれば、マラリアや住血吸虫症などの寄生虫病の猛威は決して去ったわけではなかったが、医学研究の方向自体が大きく変わってしまっていた。分子生物学や免疫学などにおける研究技術が長足の進歩を遂げるとともに、遺伝子や蛋白が容易に扱えるようになり、研究者の目は疾病そのものよりも物質に注がれるようになった。何をどう研究すれば、より病態の解明、治療の開発、患者の発見に繋がり、疾病の蔓延を防げるかという戦略的な側面よりも如何に早く物質を取るかという戦術的な側面が重視され、その結果、研究技術面で不利な医者が基礎医学研究からどんどん離れていき、基礎と臨床が益々乖離し、疫学などの地味な研究方法がいつしか廃れた。医科研も所をあげて癌遺伝子など新物質の発見に力を入れていた時期であった。

寄生虫学も例外ではなかった。全国の大学医学部の寄生虫学教室が次々に廃止されていく中で、医科研寄生虫研究部もその存続をかけて方向転換せざるをえなかったのである。医科研に限ったことではないが、今から思えば、フィールドから離れて実験室に閉じこもり、寄生虫が単に研究の「材料」として扱われるようになっていったことは、この学問の持つ本来の特徴と魅力を失わせ、逆に衰退を招いたような気がしてならない。

彷徨える寄生虫—ニューモシスチス・カリニ

しかし、一方ではこうした方向転換は畑違いの人に寄生虫学の門戸を開き、それがこの世界に幾つかの新発見をもたらしたのも事実であった。渡辺純一君（写真2）もその一人で、もともと呼吸器専門の臨床医だったが、ガンセンターで肺ガンの分子生物学を学んだ後、私よりも三年早く入所していた。大学の教養時代から二十年来の友人で実は田中先生に私を紹介してくれたのも彼だった。寄生虫に転向して彼はそれまでの経験を生かそうとカリニ肺炎の病原体であるニューモシスチス・カリニ（以下カリニ）を研究テーマに選んだ（写真3）。

カリニ肺炎は白血病などの治療後に稀に起こることが知られていたが、注目されるようになったのはAIDSの日と見感染症として頻繁に見られるようになってからである。エリザベス・テラーがこの肺炎の治療のために何度も入院を繰り返したことは有名である。しかし、病原体のカリニは培養ができないことから、研究が遅れていて今だにその正確な分類すら明らかでない。少し前の寄生虫の教科書では原虫（アメーバの仲間）の一種ということになっている。確かにその外観や薬剤に対する感受性はアメーバのそれに似ている。しかし、顕微鏡で観ても、アメーバのように活発に動かないし、その殖え方もどちらかというところと真菌（かびの仲間）に近い。治療さえできれば分類などどうでもよいではないかと言う人もあるかもしれない。しかし、かびの仲間であるか、アメーバの仲間であるかによって効く可能性のある薬剤も違ってくるし、感染のし方も違うのである。

そこで渡辺君は、増殖しているカリニが沢山持っている5SリボソームRNAに目をつけた。5S

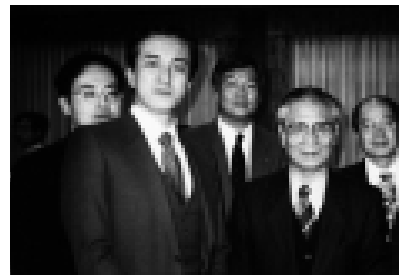


写真1: 1996年2月、かつての寄生虫研究部の同窓会で、田中寛先生（右）と筆者（左）

中田 光 / なかた・こう

1954年、東京生まれ。東京大学農学部、京都大学医学部卒業。東芝中央病院内科勤務、米国ニューヨーク大学ペルビュー病院留学などを経て、現在、東京大学医科学研究所微生物株保存施設助手。

リボソームRNAはたった4種類の核酸が120個、数珠のように一直線につながってできているが、核酸の並び方（配列）は生物の種によって千差万別でしかもその種の中ではあまり違いがないから、カリニのRNA配列から原虫に近いか真菌に近いかを割り出そうと考えたのである。幸い、すでに彼はカリニ肺炎に感染したラットの肺をリンゲル液で洗って、ラットの細胞を除いてカリニを非常に純度よく取り出す方法を開発していた。こうして精製したほぼ純粋なカリニから、5SリボソームRNAを抽出して、その遺伝子の配列を調べ、すでに知られていたかびやアメーバの遺伝子の配列と比較し、コンピューターを駆使して微生物の家系図である系統樹を書かせたのである。その結果は驚いたことにかびの一種とされている接合菌の遺伝子配列に最も近かった（図1に示した）。また、アメーバの一種であるアカントアメーバとかびの仲間である接合菌と粘菌とは非常に似た遺伝子配列を持ち、そのグループの中にカリニが含まれているようだった。従来の微生物種の分類というのは形態だけに頼りすぎていた。顕微鏡で観ると確かにカリニはグニャグニャと色々な形をしていてアメーバに近いと思ってしまう。しかし、形態だけから種を分類するのは、丁度クジラやイルカの形を観て魚の一種だと決めつけるようなものだ。こうして遺伝子や蛋白など物質レベルのアプローチができるようになってより客観的に微生物の分類が可能になったのである。丁度その頃、米国のエドマンからはリボソームRNAのもう一つの成分である18SリボソームRNAの遺伝子配列を調べ、渡辺君とほぼ同様の結果を得て科学雑誌「ネイチャー」に発表した。残念なことにタッチの差で先陣争いには敗れてしまったが、この仕事で渡辺君は寄生虫の世界に颯爽とデビューすることとなった。

DNA診断をめざす

次に何を研究しようかと渡辺君が思案している時に私が教室員に加わり、彼とカリニを研究



写真2: 渡辺純一郎

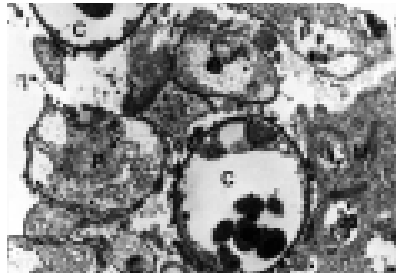


写真3: ラットに感染したニューモシスチス・カリニ
P: カリニ栄養体
C: カリニ嚢子
M: ラット肺胞マクロファージ

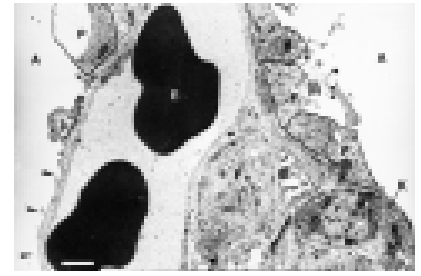


写真4: カリニ肺炎のラット肺電子顕微鏡像
A: 肺胞腔
P: ニューモシスチス・カリニ
F: 毛細血管内皮
K: 膠原病線維
E: 赤血球
矢印は肺胞上皮

することになった。この頃、医科研にもAIDSの患者さんが入院するようになり、一番多い合併症がカリニ肺炎だった。問題は診断だった。患者さんの肺のレントゲン写真はかなり症状が進行するまで陰が出ないので見逃してしまうことがしばしばある。というのはカリニは肺胞の表面にべったりとくっつき一層となって殖えるからで、肺の毛細血管に酸素が浸透するのを阻害して重症の呼吸困難を起こすので早く発見、診断して治療を開始しないと手遅れになってしまう（写真4）。喀痰からカリニを探しだすことが決め手だが、患者の多くはから咳で痰が出にくいえ、よしんば出たとしても痰の中のカリニはお互いくっつきあって顕微鏡下ではゴミのように見え、見逃しやすい。

当時、DNA診断といって痰のなかの微量のカリニから遺伝子のDNAを取り出してサマルサイクラーという装置でカリニに特異的な遺伝子だけを増幅するというPCR法が一番優れた診断というのが一般的だった。しかし、この欠点は逆に感度が良すぎて陰性の検体もしばしば偽陽性になってしまうことだ。特異性と感度（注）は常にPCR法につきまとうジレンマだ。ところが、渡辺君はカリニの遺伝子の中にある繰り返し配列をPCR法で増幅すれば、感度を落とさずに特異性を向上させられるのではないかと提案した。繰り返し配列というのはほとんどの生物の遺伝子が持っている構造で、数十～数百の核酸からなる等しい配列が繰り返しひとつの遺伝子のなかに散らばっている。数百回も繰り返されることもある。私たちはラットの肺から精製したカリニの長いDNAをばらばらに切断し、いったん数百個の核酸からなる短いDNA断片にした後、遺伝子工学的な手法を用いて繰り返し配列を探した。

最初の実験は2ヵ月程かかったが、完膚無きまでの失敗だった。取れてきた繰り返し配列はカリニのそれではなく、ラットの遺伝子ばかりだった。その理由はこうである。カリニの細胞1個の遺伝子は約二千万個の核酸からできているが、ラットは約三十億個からなる。培養ができないためカリニはカリニ肺炎になったラットの肺から精製して取るが、渡辺君の方法を用いても細胞の純度は約99%である。つまり、カリニの細胞99個に対してラットの細胞が1個混ざ

っている。たった1個だが、これはDNAの量からすると60%以上がラット由来ということになる。この壁を乗り越えるために渡辺君はサブトラクション法という方法を試そうと言い出した。カリニの細胞純度99%にまで精製して得たDNAと感染していないラットの肺のDNAを比べて、前者に強く発現していて後者には見られないDNA断片のみを探してくるという方法であった。

全滅したヌードラット

私たちはよいカリニの材料を大量に得るためにヌードラットの感染実験から始めなければならなかった。ヌードラットは生れつき免疫不全で、効率よくカリニ肺炎を起こさせることができるが、一匹3万円もする高価なものだ。週に二回、渡辺君と大学院生の佐藤君との三人でラットの世話と交配に追われた。こうして、ラットの糞尿とダニと異臭と闘いながら数か月かって百匹以上に殖やすことができた。さあ、これから感染実験というある日、ヌードラットの皮膚は普通ピンク色をしているのが紫色となり、体は小刻みに震えていた。チアノーゼだ。後からわかったのだが、ある研究者が動物センターにセンダイウイルスを持ち込んだのだった。ウイルスの蔓延はたちどころに貴重なヌードラットを襲い、肺炎を起こして二週間とたたないうちに全滅させてしまった。

この時ほどショックだったことはない。渡辺君も私も暫らく黙して日々を過ごした。科学論文を読むとき、研究者の辛酸と苦難を行間に感

じ取ることができるようになったのはこの時からだろうか？それでも、立直ってこの研究を始めて約一年で4つの繰り返し配列のDNAを取ることができた。渡辺君は早速ヒトのカリニ肺炎の診断に応用してみた。意外なことにラットのカリニ肺炎から取った繰り返し配列のDNAはヒトに感染するカリニには全く存在しなかった。つまり、ヒトとラットは形は同じでも遺伝的には全く違うカリニに感染するのである。その後、何人もの研究者がこのことを支持するような報告を発表し、現在ではヒトカリニとラットカリニは全く異なる種ということになっている。カリニはブタやイヌなど広く哺乳動物に感染する。それぞれの宿主によって感染するカリニも違うのだろうか？もしそうだとしたら、微生物の世界はなんと芒洋として奥が深いのだろう。診断に使えなかった悔しさを越えて私はただただ感慨深かった。

美女と寄生虫－幻のエキノコッカス症

寄生虫時代でもう一つ忘れられない思い出がある。医科研の外来には時々、めったに見られない寄生虫の患者が訪れる。渡辺君と私は呼ばれて患者を診ることがあった。

その時の患者は某国立病院からの紹介で、エキノコッカス症の疑いということだった。患者の受診に先立って送られてきた肺のレントゲン写真は幾つかの円形陰影が葡萄の房のように連なっていて通常見られる結核や良性腫瘍の姿ではない。さらに、一つ一つの房には液体が溜ま

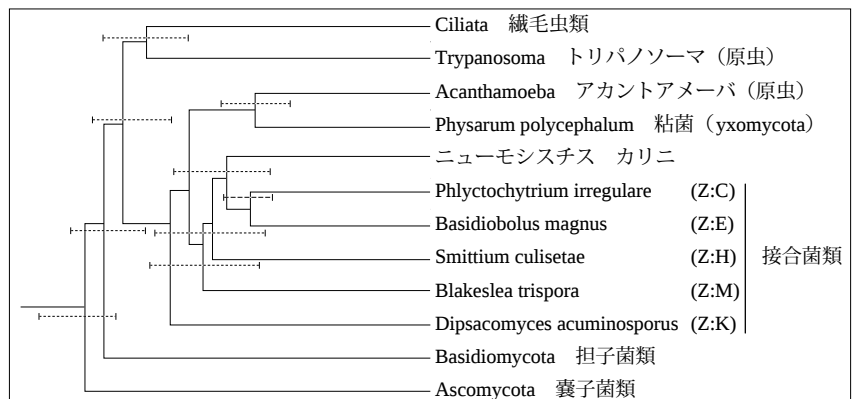


図1: 渡辺君が提唱したニューモシスチス・カリニの系統樹

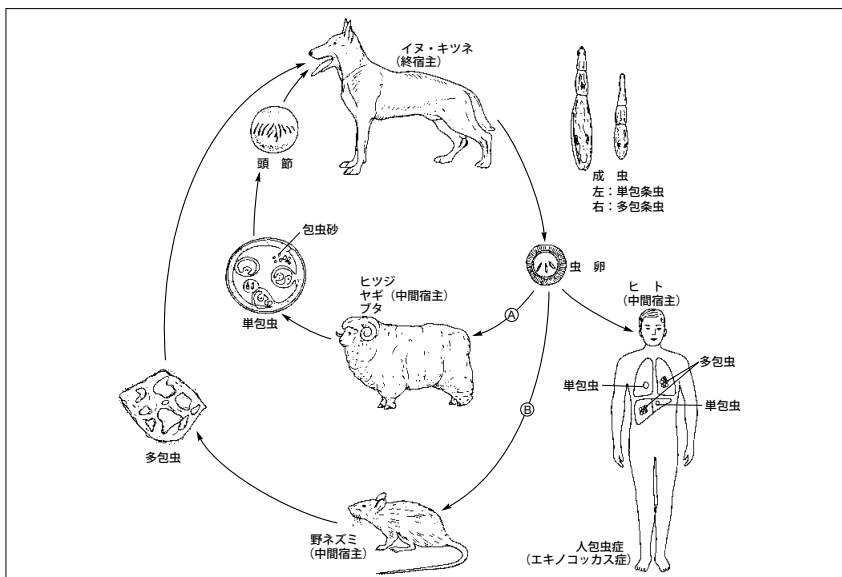


図2:エキノコッカスの生活史

っていて確かにエキノコッカス症を疑わせるものだった。エキノコッカスは北海道やオーストラリアに見られ、キツネやイヌを終宿主とする。ヒトにはこれらの糞中の虫卵を誤って摂取することにより感染する。小腸から侵入した幼虫は肺や肝臓に嚢胞をつくり次第に増殖し、時にガン顔負けの悪性度で脳などの臓器に転移する（図2）。レントゲンを見ながら私は背中に寒いものを感じていた。

診察室にその患者が入ってきた時、私と渡辺君は思わず顔を合わせてしまった。芳紀まさに十九歳。色白の大変な美人だった。よく聞くと患者はオーストラリアに数年間住んでいたことがあり、しかもペットのイヌを飼っていた。こんな美人があんなに寄生虫に感染しているとは！私は、エキノコッカスに嫉妬を感じ、この寄生虫が憎くなった。渡辺君と相談して、この疾患の根治のために外科手術を勧めることにした。レントゲンとカルテを持って懇意にしていた都立病院の外科を訪ねた。カンファレンスルームに会した外科の先生方前でそのレントゲン写真をシャカステンに挿しながら、「さあ、この疾患は何でしょう？」と渡辺君は言った。日本では北海道の一部にしか見られないこの病気を、いくら経験を積んだ先生方とはいえ、言い当てられるわけではない。満場がしーんとした頃を見計らって、渡辺君はエキノコッカス症の特徴、この病気の恐さ、手術の必要性を講釈し始めた。この時の渡辺君の得意な顔といったらなかった。胸部外科の世界で有名な先生方を前にほとんど独壇場の演説をやったのだから無理もない。

手術の日、憎きエキノコッカスをホルマリン漬けにして研究室に持ちかえるべく、その病院の病理検査室で待機していた。手術室から送られてきた肺区域切除標本を見て愕然としてしまった。取られた肺は確かに葡萄の房のようになっていて、液体が溜まっていたが、何処を探しても虫体らしきものは見つけれなかった。病

理診断は気管支嚢胞症。先天性の疾患で気管支の一部が袋になっているために、感染が起こりやすく、肺炎を繰り返すため、手術が必要である。とんだ誤診だったが、渡辺君と私はひとまず、ホッとした。しかし、あれ以来、渡辺君はその都立病院の外科には足を向けていないという。

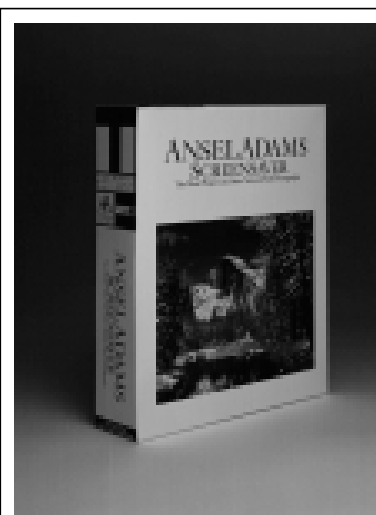
田中先生が退官されて、寄生虫研究部の人たちも次々に去っていった。私の任期も切れ、退職することになった日、残った教員が送別会を開いてくれた。二次会、三次会とはしめて、2、3人になった時、突然ある先生が、「中田先生には本気で寄生虫学を勉強してもらいたかった」と言われた。その目は穏やかだったが、笑ってはいなかった。

私にはマクロファージの基礎研究に主力を注いで、寄生虫は余った力でやっていこうという腹積りがあったのである。和気あいあいとやっていたつもりでも、心の中は見抜かれていたのだった。

私こそ、寄生虫研究部の「寄生虫」であったのかもしれない。

（注）PCR法の特異性と感度

PCR法は非常に少量のDNAを100万倍以上に増幅することができる。反応にはTagポリメラーゼのほか、4種のヌクレオチド、目的とするDNAの両端20～30塩基をコードする短いDNA断片であるプライマー2本が必要である。非常に感度がよい反面、目的とするDNA以外のDNAを感知して増幅してしまう場合もある。このため反応の特異性を維持するためには感度をある程度下げなければならない。



アンセル・アダムスの作品がスクリーンを守ります

スクリーンセイバーは、パソコンモニターに同じ画面が長時間表示されることによる焼き付きを防ぐためのソフトウェアです。一定時間操作が行われないと、モニター上でアンセル・アダムスの作品によるスライドショーが展開されます。スライドは彼が生涯撮り続けた、アメリカの国立公園などの美しい自然の風景写真の中から、30点が厳選され、構成されています。

システム条件

↓

Macintosh 版：

System 7.0/68020/6.1MB (HD容量) 以上

↓

Windows 版：

Windows 3.1/486SX/3.8MB (HD容量) 以上

* Macintosh 版, Windows 版ともにCD-ROMドライブが必要です。

お問い合わせ：

フォト・ギャラリー・インターナショナル

〒105 東京都港区虎ノ門 2-5-18

telephone 03 3501 9123



* 抽選により10名様に「アンセル・アダムス スクリーンセイバー」を差し上げます。ご希望の方は、添付ハガキでお申し込みください。