

「肝臓内科レター第61号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方には平素より大変お世話になっております。早くも2月になってしまいました。今月からは、C型肝炎の治療として長い間主役であったインターフェロンについて述べていきたいと思っております。

C型肝炎ウイルス発見と同様に医学史的なものになるのですが、調べていると研究者の人柄やいろいろなエピソードまでわかってきて、かなり削りましたが話が長くなってしまいました。

<ウイルス干渉>

インターフェロンは、動物体内で病原体（特にウイルス）や腫瘍細胞などに反応して細胞が分泌するタンパク質で、免疫系および炎症の調節などの働きをするサイトカインの一種です（Wikipedia「インターフェロン」）。インターフェロンには、結合する細胞表面の受容体の種類の違いで3つの型があり、さらにいろいろなサブタイプがありますが、ここでは「いわゆるインターフェロン」である1型インターフェロンのインターフェロン α と β について述べます。

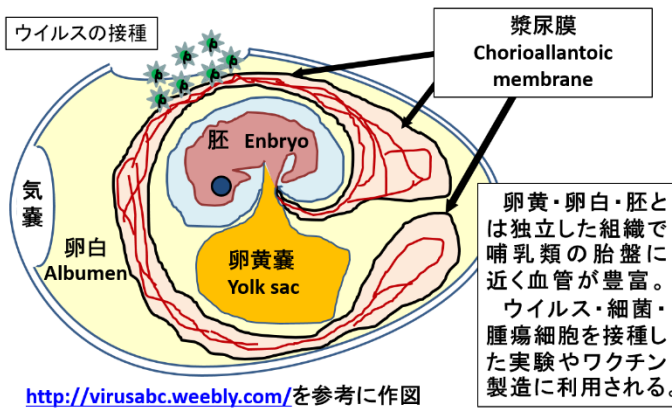
インターフェロンはウイルスとワクチンの研究から発見されたものでした。「免疫学の父」で、種痘を開発した英国の医師ジェンナー（Edward Jenner）は、1804年にヘルペス感染症に罹患した子供への種痘（牛痘を皮膚の局所に接種=感染させる）がうまくいかないことを報告していました（Med Phys J 12:97-102:1804）。江戸時代の文化元年の論文ですが、なんと open access なのでネットで検索すると読むことができます。この報告は、あるウイルスに感染すると異種のウイルスに感染しにくくなる「ウイルス干渉」（interference）という現象の最初の報告とされています（Nat Rev Immunol 12:125-135:2012）。その後100年以上たって、やはり英国で黄熱病ワクチンの研究を行っていたGerald FindlayとFrederic MacCallum（A型・B型肝炎の命名者）が、致死率が高い黄熱ウイルスによるアカゲザルの感染死が、リフトバレー熱ウイルスという全く異なる種類のウイルスの感染によって阻止される現象を見て、「干渉現象（interference phenomenon）」と表現しました（J Path and Bact 44:405-24:1937）。

<日本と英国でのインターフェロンの発見>

当初、これらのウイルス干渉はウイルス粒子自体が他のウイルスの増殖を阻害すると考えられていましたが、1954年に東京大学伝染病研究所（現 医科学研究所）で天然痘ワクチンの研究を行っていた長野泰一教授と小島保彦博士が、ウサギに不活化牛痘ウイルスを接種した翌日（まだワクチンが効果を発揮するはずがない時期）に生きたウイルスを接種するとウイルス増殖が抑制されることに気づき、皮膚からこの因子を抽出してウイルスではない「ウイルス抑制因子」であることを報告しました（Wikipedia「インターフェロン」）。ただ、残念ながらこの日本での重要な発見は、その後のインターフェロン研究に直接的につながるものではありませんでした。

この研究とは全く独立して、イギリス国立医学研究所NIMRのAlick IsaacsとJean Lindenmannは、加熱して不活化したインフルエンザウイルスを投与した鶏卵（受精卵）の漿尿膜に、生きたウイルスを投与するとウイルスの増殖が抑えられる「ウイルス干渉」現象について研究し、この現象が抗体やウイルス本体ではなく、漿尿膜細胞から産生されたタンパク質「ウイルス干渉因子」によるものであることを証明し、1957年に「インターフェロン」と名付け報告しました（Wikipedia「Interferon」）。漿尿膜は図（次頁）のように一つ一つの鶏卵で使用されることが多いのですが、彼らは漿尿膜を取り出して断片に分けて、試験管に入れて効率よく実験する系を開

ウイルスの研究・ワクチン製造などで利用される 鶏卵の漿尿膜 Chorioallantoic membrane (CAM)



発しました (Medical History 37:270-295:1993)。この実験系はシンプルで、いろいろな動物の細胞やウイルスに応用しやすかったことから、以後のインターフェロン研究につながっていくことになりました (化学教育 30:16-20:1982)。

Jean Lindenmann は 1924 年生まれのスイスのウイルス学者で、いわゆるポストドクで NIMR に来ており、この研究の後にスイスのチューリッヒ大学に戻りインターフェロンの研究から離れました。インターフェロン発見 50 年記念の「Nature」のインタビューで、「私は最初に物理学を専攻していて、広

島に原爆が落ちたことに幻滅して医学に転じましたが、物理学者がバリオンやらニュートロンやらの粒子で遊んでいることがまだうらやましくて、ウイルス干渉因子に on をつけてインターフェロンにしたのでしょうか。最初はジョークみたいな研究室内のスラッグでしたよ。」と答えています (Nature 449:126:2007)。彼は、インターフェロンの発見の次のステップは、精製とタンパク構造の決定なので、それは生化学者の仕事だと考えていたそうです (CA Cancer J Clin. 8:278-279:1988)。

<発見後の話題と課題>

当時の欧米では、フレミング (Alexander Fleming) によるペニシリンの発見が与えたインパクトがとても大きく、インターフェロンもほとんどのウイルスの増殖を抑えることから「抗ウイルスペニシリン」として期待されました (Medical History 37:270-295:1993)。一般社会にも名前が知られるようになり、例えば 1960 年代の米国の SF コミック誌「Flash Gordon Magazine」には、宇宙船の医師がインターフェロンを使用して謎のウイルス感染に苦しむ患者を治療するという作品が載っていたそうです (Immunity 25:343-6:2006)。

しかしながら研究が進んでいくと難点がだんだんとわかっていきました。まず、いくつもの研究から、インターフェロンには「種特異性」があって、ニワトリやマウスなどの異種のインターフェロンではヒトの細胞には効果がないことが判明しました (BMJ 1:1745-6:1961)。ヒトのインターフェロンが必要ということです。さらに大きな問題として、インターフェロンは高い活性をもつ代わりに、ごく微量しか産生されないため精製が極めて困難で、分子的性質を調べることも実用化の研究もなかなか進みませんでした (ウイルス 30:99-109:1980、化学教育 30:16-20:1982)。このためインターフェロンの存在やその特性に懐疑的な研究者たちは、「Imaginon (想像の産物)」などと揶揄していたそうです (Cancer Research 46:4315-4329:1986)。

<研究の推移—インターフェロンの精製に至るまで>

Lindenmann がスイスに帰り、研究を主導していた Isaacs が 1967 年に 45 歳で脳出血により亡くなった後、インターフェロン研究を牽引した 1 人が、彼らと交流があった米国人研究者 Ion Gresser です。彼が 2019 年に 90 歳で亡くなり追悼で書かれた総説によると、ニューヨーク出身で 1956-58 年には日本駐在米国陸軍のウイルス・リケッチア部門に勤務し、その後米国で John Enders (ポリオや麻疹のワクチン開発でノーベル賞受賞) に師事した後、インターフェロンに興味を持ち 1960 年代からなぜかずっとフランスで研究し、1990 年頃までのインターフェロンに関するすべての重要な発見に直接的・間接的に関わっていたそうです (J Interferon Cytokine Res 39:317-320:2019)。インターフェロンの生産につながる第一歩は、Gresser がヒトの白血球がインターフェロンを産生することを報告したことでした (Proc Soc Exp Biol Med 108:799-803:1961)。

この報告を読んだフィンランドの研究者 Kari Cantell 博士は、インターフェロンを大量生産できるかもしれないと考え、スウェーデン人の Hans Strander 博士とともに、ヒトの白血球をヒトへの病原性が低い RNA ウィル

スのセンダイウイルスで刺激することで、インターフェロンが比較的大量に産生されることを確認しました (Ann Med Exp Biol Fenn. 44;265-73:1966)。そしてフィンランド赤十字の協力を得て献血後に赤血球と血漿を採取した後の白血球を使用し、それまでと桁違いの量のインターフェロンの生産を開始し、これを使用した研究が始まりました。抗ウイルス効果についての研究は、インフルエンザ、単純ヘルペス、水痘、B型肝炎など多岐にわたっておこなわれました (BMJ 280;1558-1562:1980)。また、Strander 博士が当時治療の手段がなかった骨肉腫に投与して有効性を示した報告は話題になり、抗癌剤としても期待されるようになりました (Recent Results Cancer Res 68;40-48:1978)。しかしながら、やはり純度の高い精製は困難で、初期の臨床試験に使用された「インターフェロン」は溶液中の蛋白分画の1%以下の含有量だったそうです (JBC282;20047-51:2007)。

そのような中で、製薬会社 Roche の米国ニュージャージーの研究所で 1969 年からインターフェロンの研究を行っていた研究者 Sidney Pestka が、1970 年代の終わりに高速液体クロマトグラフィ (充填剤を詰めたカラムに検体を流しこんで含まれる物質を分離する方法) の工夫・改良によって純度の高いインターフェロンの精製に成功しました (PNAS78;640-644:1979)。これでインターフェロンの性質・効果がより精密に検証できるようになりました。

ようやく精製できるようになったので、あとはどうやって実臨床に使用できるくらいの大量生産を行うか、という問題を解決する必要があります。そのためにおおまかには2つの方法がありました。ということで、次号では、インターフェロンの大量生産について述べることになりました。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	○/●
宮崎 将之	○/●		●		●
田中 紘介		●	○/●	●	
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00