研究者の闘魂
～HCV 全ゲノム配列決定物語・栄光の影に挫折あり～

岡山大学名誉教授　加藤 宣之　(20 期 1977 年卒)

芳香 ESSAY72-4（2023）「研究者の魂源」を執筆させていただいてから、はや 2 年が過ぎ、先月ついに古希を迎えた。毎日「今日行く」ところが多く、俗世の「爺」になった実感もなく結構忙しくしている。

昨年 12 月、研究の師匠（原田文夫先生、8 期）と国立がんセンターに就職したての私が 1979 年に発見した低分子 $4.5S_H$ RNA の機能が、40 年以上のときを経て北大薬学部の中川真一教授らにより解明され、この RNA が mRNA の成熟過程で重要な役割を果たしているという話を国立がんセンター時代の上司だった下遠野邦忠先生（北大薬院卒、12 期相当）から聞かされた。解明したのが私の母校の先生とは奇遇であり、あの「$4.5S_H$」という懐かしさとともにその当時の研究に邁進した日々を思い起こすこととなった。構造解析だけで終わってしまったと思っていたのにこんなこともあるのだと驚く。

$4.5S_H$ RNA の話は前作のエッセイの中でも触れていたので、やはり続編を書いてみようという気になって書き出したのだが、そのあと、筆が進まずずっと寝かせてしまっていた。その間に別の芳香 ESSAY74-3（2025）「人生振り返れば、同期に感謝」を書き、次はドラマのような研究エピソードでも書こうかと準備を始めたところで、寝かせてすっかり記憶のかなたになっていた書きかけのファイルを見つけた。これも老化か？　思い直して「この続きを書くぞ」と気合が入ったのはつい 2 ヶ月ほど前のことである。

そこで続編として、私が 1988 年に始めた C 型肝炎ウイルス(HCV)の RNA ゲノムのハンティングから 1995 年ついにゴールした HCV ゲノムの完全解明までの間に起こった研究者間での熾烈な先陣争いのようすやその裏で起こっていたドラマを書くことにした。

HCV の研究を始めた経緯については前作の「研究者の魂源」で述べたので、その大部分は割愛して、話は 1988 年春に遡る。

当時、私は国立がんセンター研究所ウイルス部の研究員として勤務しており、部長は下遠野先生であった。部長の計らいで、大越章吾氏（現・日本歯科大学新潟生命歯学部内科学教授）が研究における私の相棒となる。彼は新潟大学医学部からの外来研究員で馬力のある消化器内科医だった。そのころ、HCV は、まだ非 A 非 B 型肝炎ウイルスと呼ばれていた。いくつかの事情も重なり私たちが、このウイルスのゲノムハンティングに挑戦することとなる。とはいえ、このウイルスはエンベロープを持つ RNA ウイルスであると予測されていただけで、その正体は五里霧中という状態だった。

ところが、5 月になって米国のベンチャー企業、カイロン社が、このウイルスゲノムのクローン化に成功したらしいというニュースが飛び込んで来る。情報が漏れそうになったために自ら記者会見を行ったそうだ。カイロン社のホートン博士（HCV の発見で 2020 年度ノーベル生理学・医学賞）らは6年の歳月をかけ抗体を用いた画期的かつ斬新的なイムノスクリーニング法によりウイルスの遺伝子断片をついに捉えたとのことだった。しかし、この時点でウイルスゲノムの実体が公開されることはなかった。

日本の研究者たちも浮き足立ち、さまざまな憶測で実験が始まる。私たちも、成功の伝えられた方法を推測しながらウイルスの遺伝子断片を捉えようとする。まず、凍結保存してあった 100L 以上の大量のヒト血清から、超遠心法によりウイルス粒子を含むと思われる画分を集める。この作業は結構な時間を要し、なんども超遠心機を稼働させなければいけなかったが、大越氏の馬力に助けられる。

ある時、彼が機器の前にうずくまっていた。「どうした？」と私が尋ねると、「目に入った。」と彼はいう。早速洗眼したが、感染したかどうかは1ヶ月ほど経過しないとわからない。そのあとはフェイスシールドをしながらの作業となる。幸い、そのあと彼が発症することはなく安堵する。

得られたウイルス粒子画分から抽出した RNA を用いて cDNA ライブラリーを作成する。このライブラリーからイムノスクリーニング法でウイルス由来の cDNA をスクリーニングするという作戦だ。しかし、この方法では、二人とも低温室にこもりっきりになる時間が長く、今振り返ればよくやったなぁと思う。大越氏は雪国の新潟育ちで、私は寒い北海道育ちというコンビだからできたのだろう。部長も心配そ

うにときどきやってきて「どうですか？」と気をつかってくれる。二人は度重なる失敗にもめげず、妙に気があって毎日のように新しいアイデアを求めて話をしていた。なんども実験を重ねるうちにこれかなと思われる cDNA クローンがいくつか得られたが、目指すものであるという確証もなかった（後日談：得られたクローンはやっぱり HCV 由来ではなかった）。

そのような状況が半年以上続いていた 1989 年 4 月、 *Science* 誌にカイロン社の論文が二報掲載される。一つはウイルスハンティングに特殊なイムノスクリーニング法を導入してウイルスゲノムのほんの一部だが 155 ヌクレオチドの cDNA クローンを得たこと、そして、このクローンをプローブとして遺伝子ウォーキングを行い、次第に長い RNA 情報として 7,000 ヌクレオチドほどが得られたことが報告されていた。全ゲノムは 10,000 ヌクレオチドほどでトガウイルスあるいはフラビウイルスの一員と予想され HCV(C 型肝炎ウイルス）と命名された。もう一つは、得られた HCV の cDNA クローンを用いて患者の血液中の HCV 抗体を特異的に検出する方法を開発したという内容であった。しかし、この時点においても、HCV ゲノムの塩基配列の情報は伏せられたままであった。

ところが、6 月になって HCV ゲノムの 70%にあたる塩基配列を論文ではなく、欧州特許の公開という異例の形で知ることになる。部長がフランス滞在の友人を介していち早くその特許を入手してくれた。得られた HCV の遺伝子情報には、診断や予防に重要であるウイルスの構造タンパク質をコードしている領域（構造領域）が含まれていなかった。そのため、ゲノム全体の約 20～30%と推定される構造領域を含めた HCV ゲノムの全容解明を目指して世界中の研究者がしのぎを削ることになる。そして、必然的に私たちもこの先陣争いのなかに身をおくこととなる。

私たちは血中の HCV が非常に微量であることを実感していた。ちょうどそのころ、遺伝子を 100 万倍に増幅できる PCR 技術（1993 年度ノーベル賞）が普及し始めており、大越氏もその技術を習得していたので、私たちは RT- PCR 法（注 1）を用いて、HCV の遺伝子断片を手に入れることにする。まずは、特許で公開された塩基配列を持つ HCV 遺伝子を手早く得る作戦をたてた。カイロン社の特許情報をもとに 200~300 塩基ほどの間隔で設定した多くのプライマー(20 ヌクレオチド）を自家合成し、非 A 非 B 型肝炎患者の血液由来の RNA を用いて RT-PCR を行った。しかし、増幅産物が簡単に得られるはずとの予想が外れて、ほとんど得られず落胆する。ただ、275 と 216 ヌクレオチドの2つの領域がわずかに増幅されているようだったので、何度も PCR を行いなんとかこれらの領域の塩基配列を決定した。

得られた塩基配列をカイロン社の特許情報と比較してみる。「あれ？ 似ているけど違うなあ。」というのが第一印象。「これじゃだめだ。これからどうしょうか」と思案していたときに、不意に「あれ？ もしかして」と思いあたった。もう一度改めて比較してみると、3 個ごとに違っているパターンが多いことに気づく。アミノ酸が変化しないコドンの 3 文字目の違いが顕著だった。それでようやく日本とアメリカの HCV は違うのではないかと気づく。増幅された2つの領域の塩基配列はカイロン社のものと 20%ほど、推定アミノ酸配列では 13%ほど違っていた。そしてこれが、日本型と米国型という遺伝子型の発見となる。この研究成果は 1989 年 11 月、*Proceedings of the JAPAN Academy* 誌 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab1977/65/9/65_9_219/_article/-char/en) に掲載され私たちの HCV についての第1報となる。このころは、家族サービスもなく土日も関係なく実験していた。後日談になるが、論文があまりに早かったので、カイロン社は共同研究をしていた国立感染症研究所の M 氏がスパイではないかと疑ったそうである。

私たちは RT- PCR で増幅されなかった領域はさらに相同性が低いと考え、日本型の塩基配列からプライマーを選定し、その対になるプライマーは米国型の塩基配列から 40 ヌクレオチドほどに長くしたものを選定した。長くすることで多少配列が合わなくても PCR において許容されるのではないかと考えた。実際、このようなプライマーセットを用いると RT-PCR がうまくいくことが多くなり、次第に塩基配列を解析できる領域が増えていった。

一方、塩基配列が分からず RT-PCR 法を使えない構造領域や RT- PCR 法ではどうしても増幅できなかった領域については、 HCV 陽性の日本人 9 名の献血血清約 2L から作成した cDNA ライブラリーを用いてスクリーニングすることにした。当時、HCV ゲノムの全容解明にむけて研究者たちの先陣争いは熾烈なものになっており、国内でもカイロン社と共同研究していた国立感染症研究所、自治医科大学そして金沢大学が名のりをあげていた。そ

れに、カイロン社や欧州勢も侮れない。そのため、私たちもマイペースでという訳にはいかなくなる。ただ、幸いなことに私たちの研究グループも 5 名に増え、チームワーク良く作業を進める状況になっていた。とは言っても、HCV ゲノムの全構造解明のニュースがどこからか聞かれるのではないかと内心ビクビクしながらの日々を送っていた。

1990 年 6 月、東京赤坂の日本都市センターで日本肝臓学会が開催され、私と部長が参加する。このとき私たちは HCV の構造領域の塩基配列をすでに手にしていたが、発表は控えていた。二日目午後のシンポジウムの演者の中に競争相手である自治医科大学の O 氏がいた。彼は演題を手短に終え、いきなり HCV の構造領域約 1.7 kb の塩基配列をスライドに映し出した。超満員だった聴衆はあちこちで色めき立ち嵐のようにフラッシュがたかれた。私たちもしばしあっけにとられた。O 氏の上司である座長から「欲しい方はコピーして差し上げますので写真より鮮明だと思います」と余裕のアナウンスがある。この時点でマイナーな日本の雑誌に受理されていたようである。討論の場において、私たちや国立感染症研究所の M 氏が既に構造領域の解明を終えていることをそれぞれ宣言して情報交換を申し出た。そのあと、お互いの塩基配列を比較したところ、三者とも間違いなく日本型 HCV を解析していることがわかり、ほぼ横一線に三者は並んでいるようだった。他のグループの解析が相当進んでいたことを知り私たちは焦った。

ここから最後のレースが始まる。きっとどのグループも大変だったのだろう。しかし、実際はもっと複雑であった。ほぼ時を同じくして、日本大学医学部のグループによる HCV の遺伝子解析も進んでいるとの情報が入ってくる。さらに、大阪大学微生物学研究所のグループの解析は私たちより進んでいることが肝臓学会後の研究班の会議で判明する。したがって、国内においては三者ではなく、少なくとも五者のレースとなっていたのだ。はたして、どのグループが一番先にゴールできるのかは、この時点ではだれにもわからなかったし、私たちにも自信がなかった。さらに、海外からは明日にでも HCV ゲノムの全容が発表される可能性もある。そのため、「ああ～やられてしまった」という夢もなんどもみた。

7月に東京で癌学会があり、私たちは両末端の情報は伏せて HCV ゲノムの解析がほぼ済んだことを発表する。他のチームからの発表はなかったので、新たな情報を得ることはできなかった。ところが、質疑応答において、阪大のグループリーダーから「私たちは 3'末端にオリゴ U を見出したので解析は全部済んだと考えています」との発言がある。私たちもオリゴ U があることを捉えていたが、これが 3'末端なのかどうかはわからずにいた。私の博士論文になった低分子量 RNA では 3'末端がオリゴ U だったが、3'末端がオリゴ U であるウイルスの例はなく自信はなかった。ある班会議の懇親会でポリオウイルス研究の第一人者であった野本明男先生（東京都臨床医学総合研究所、のちに東大教授）と席を同じくする機会があり、思い切ってオリゴ U のことを尋ねてみた。先生からは「新しいウイルスのようなので、前例がなくてもそれでよいのではないか」と言ってもらえた。これで背中を押され論文化を急がないといけないことを強く意識するようになり、実験をしながらも論文を書くようになる。

8 月になって、国立感染症研究所のグループにより日本人由来の HCV ゲノムの構造領域の塩基配列 (1.4 kb）が *Nucleic Acids Research* 誌に掲載される。雑誌への投稿は 5 月だった。私たちも 7 月に構造領域の塩基配列を日本の雑誌に投稿していた。二番ではほとんど評価されず無になるのが研究の世界である。そのため、私たちはとても焦った。今年中に論文として発表するためには、米国アカデミー会員でこのとき国立がんセンター総長であった杉村隆先生（1926-2020, 1978 年文化勲章）にお願いして *Proceedings of the National of Academy of Science USA (PNAS)*誌に掲載してもらう方法があった。そこで、部長が杉村先生に頼みにいく。答えはイエス。ここで dead line が 8 月 31 日に決まる。このとき、私たちは HCV ゲノムの全容の解明まであとわずかという状況だったので、まだ実験もしていた。しかし、残された日も少なく、8月末にベルリンで開催される国際ウイルス学会での発表も控えていたので、私は寝る間も惜しんで論文原稿を書き上げる。肉体的な疲労感はピークだったと思うが、達成感が上回っていた。日程的にはギリギリになったが、なんとか 8 月 31 日付けで受理され *PNAS* に in press の状態になりホッとする。そのあと論文（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2175903/）が出版される 12 月 1 日まで、世界のどこからも HCV ゲノムの全容を解明したという報告はなく、先を越されるという思いは杞憂と化した。こうして熾烈な先陣争いにも終止符が打たれ私たちはトップでゴールすることができた。早速テレビや新聞などのメディアにとりあげられ、科学雑誌社からの原稿依頼も

あり一躍脚光を浴びるようになる。この HCV の仕事が成功して、ウイルス部は一躍国立がんセンターの顔となり、がん研究をアピールするさまざまなパンフレットにその成果が掲載された。私たちの論文が多くの研究者たちに火をつけ、さらなる HCV 研究の火蓋が切って落とされたという感じであった。

私たちが明らかにした HCV ゲノムは 9413 ヌクレオチドからなる1本鎖のプラス鎖 RNA である。5'非翻訳領域は 329 塩基、そしてその下流に 9030 塩基よりなる長い読み取り枠（3010 アミノ酸）を有し、3'末端はオリゴ U となっている（芳香 SCIENCE 72-7 の図参照）。その遺伝子構成から HCV はフラビウイルス科に属するものの既知のフラビウイルス属やペスチウイルス属とは異なる新しい属に入るべきウイルスであった。そのため、新たにヘパシウイルス属が HCV のために設けられた。カイロン社の欧州特許情報と比較すると、 塩基配列は全体に渡って 23%ほど異なり、推定アミノ酸配列も 15%ほど違っていた。遺伝子型による違いであることが示唆されたため、私たちが解析したウイルスゲノムを HCV-J（日本型）、カイロン社のホートン博士らが解析したウイルスゲノムを HCV-US（米国型）と論文内で命名した。そのあと HCV-J は HCV の遺伝子解析などの研究におけるひな型となり非常に多くの論文で引用され hot paper となる。そして、1992 年には *The Scientists* という米国の科学新聞に論文の概要が掲載され私も第1著者として紹介された。それも、p53 ががん抑制遺伝子であることを明らかにしたバート・フォーゲルシュタイン博士の紹介記事と同じページに。

私たちの論文が出版されて 3 ヶ月後、阪大のグループによる日本型 HCV ゲノムの全容が *Journal of Virology* 誌に発表され、そしてカイロン社による米国型 HCV ゲノムの全容も *PNAS* 誌に発表される。このとき、本当にタッチの差だったのだなぁということを実感する。しかし、私たちが最も先行していると思っていた自治医大からの論文発表は 4 番手で 11 月と遅くなり、同時期にニューヨーク赤十字センターからの米国型 HCV の論文発表もある。しかし、国立感染症研究所からの論文発表はそのあともなかった。ずいぶん後になって知ったことだが、研究チーム内で仲違いをしてゴールにたどりつけなかったそうだ。私たちのチームワークがいかに良かったかということを思い知らされる。それぞれの論文の内容にはおかしな齟齬もなく、これらの解析結果の信用性は高いと思われた。

私たちは HCV ゲノム全容解明の研究プロジェクト1本でやっていた訳ではなく、HCV の遺伝的多様性や変異性、HCV ゲノムや抗体の検出系の開発、HCV タンパク質の解析などの研究も並行して進めており、1992 年までに 30 報以上の論文を発表している。ここでめでたしめでたしということで話を終えるのであれば、一つの成功物語として単に運が良かっただけのつまらないエッセイになるだろう。実は、私がこのエッセイを書きたかったのは物語に「光のあたる表話」と「影になる裏話」があったからである。表と裏を交互に時系列的に書いていく巧みな方法もあるのだが、難しさを感じて、ここまで表話だけを書いてみた。それにしても「表が長いよ」と皆さん思われていることでしょうが、もう少しお付き合い願いたい。

ここからは「影になる裏話」である。ときは 1989 年 7 月に遡る。ちょうどカイロン社の特許情報を基に PCR の実験を始めたころである。妻が右乳腺からの出血に気づき国立がんセンター病院を受診する。検査の結果、「良性でしょう」との判断で経過観察となる。妻もがん研究者で厚生技官として1年遅れて私と同じ職場に就職してきた同僚であった。1982 年に結婚、3 年後、私の米国留学を契機に退職する。2 年の米国生活を終え帰国後、下遠野部長の計らいで世田谷区にある国立小児医療センターに再就職し、山田正夫室長（のちに東大教授）の指導のもと二人の子育てをしながらがん遺伝子 N-myc の研究を行う。10 月には分泌量も減り検査結果も再び良性と判断されたので、そのうち止まるだろうと私たちは軽く考えていた。

ところが、1990 年1月、妻は右乳頭直下にふくらみを感じたため病院を再び受診する。検査の結果、浸潤性の乳がんと診断される。翌月、右乳房の全摘出手術を受け 3 週間入院する。幸いステージ1でリンパ節転移もなく 99%大丈夫でしょうということになる。HCV の研究は競争の真っ只中だったので、当初、私はリーダーとしてやっていけないのではないかと思ったが、人を増やすという部長の配慮で当面このままの体制でいこうということになる。妻も、精神的なショックを乗り越え、再び職場に復帰し、N-myc の研究を再開する。半年ほどして、N-myc が細胞分化を逆行させることを見出し*Nature*誌に投稿しリバイスとなる。今思えば、iPS 細胞の走りのような研究である。私もことなきを得たと思い、研究に没頭することができ上記のごとく大きな成果を挙げることとなる。しかし、このような順風満帆な勢

いは長くは続かなかった。

1990 年 12 月に HCV ゲノムの全容解明の論文を発表した翌月、背中が痛いと妻が言い出す。不安を感じてがんセンター病院で検査を受けたところ、右背の肋骨が骨折していることがわかる。そして、がん細胞の骨転移による可能性があると考えられた。転移の可能性は1％と思っていたので、私たちは非常に驚きそして落胆した。妻は休職せざるを得なくなり、「どうしてこんなことに？」という思いのまま治療が始まる。まず、病巣部にβ線の放射線治療を行い、タモキシフェンの内服も始まる。そして翌月から月一回のペースで抗がん剤での化学療法を外来通院で半年間受けた。私は妻の看病をしながらの研究生活となる。幸い、この治療により寛解の状態となったことから、私たちも主治医も喜んだ。これで 2、3 年は大丈夫だろう。主治医は「もしかして、転移ではなかった可能性もある」と言った。これで、またしばらく研究ができるという安堵感もあった。HCV 研究は順調に進んでおり、HCV が経時的に変異していくようすを捉えたり、海外試料から HCV の新しい遺伝子型を発見したりと成果をあげる。しかし、またしてもこのような状態は長くは続かなかった。

1991 年 12 月、定期検査において右肋骨に異常が検知される。恐れていた再発である。早速、前回と同じ抗がん剤による化学療法が始まるが、半年間の化学療法の効果はほとんどみられず脊髄にもがんが浸潤していく。そのあと、異なる抗がん剤での化学療法に切りかえたものの効果はなくほどなく腰の痛みを訴え始める。ここで、もはや打つ手がない状態となり絶望感のみが大きくなる。妻の研究は頓挫し、私も研究グループの先頭に立って進むことができなくなる。なかなか現実を受け入れられない時期もあったが、病状が進行するにつれ、ある程度の覚悟もできてくる。そのため、できるだけ家族とともに過ごすことを選択し、動けるうちは家族で旅行やイベントに出かけたりして思い出づくりをするようになる。

そして、1992 年 11 月中旬、妻の容態が急変し、国立がんセンター病院に入院、1ヶ月後、妻は36歳で帰らぬ人となった。入院中、私は病室に泊まって病室と職場を行き来する日々を過ごし、1日中病室にいる日も増えていった。がんと診断されてからの闘病期間は3年ほどで、後半はあれよあれよという感じであった。このとき、息子は小4、娘は小1だった。覚悟していたとはいえ、子育てをしながらの研究生活は無理なのではないかと考え、両親が住む札幌への転職を部長に相談する。しかし幸いなことに、半年ほど義父母の世話になり、そのあと、60 代前半の母（現在 93 歳）が上京して子供たちの面倒をみてくれることになる。こうして私は、このままなんとか研究を続けられることになる。妻の発症当初から部長は幾度となく親身に相談にのってくれ、そして配慮してくれた。さらに研究チームの同僚たちも私が不在にしていても奮闘してくれた。今振り返ればすばらしい研究仲間だったと感謝の念に絶えない。特に、部長は北大薬の 10 年先輩にあたり、私が米国留学前後に受けたお役人気質の研究所長 T 氏からのいじめのような処遇をなんども救ってくれた。部長は研究上の師匠ではないが、私の長兄のような存在であった。HCV に関する研究が成功して大いなる栄光を受けた裏では思いもしないできごとがあり肉体的にも精神的にも闘う日々を過ごしていたのである。しんみりしてきた方も多いと思うので、この辺で表の話に戻すことにする。

1993 年春、私は北京で開催された HCV の国際シンポジウムにメインゲストとして招待される。講演後おもてなしを受け、万里の長城などの観光もさせてもらう。その1年ほど前に、研究所長 T 氏が不祥事により更迭されたこともあって、5 月に私は研究室長に昇進する。しかし、妻を失った心の傷はまだ癒えてはおらず、研究に邁進という気持ちにはまだなっていなかった。そんな折、韓国から 30 代半ばの C さんがポスドクとしてやってくる。部長から何かテーマをと言われていたので、ずっと気になっていたが時間も気力もなく踏みきれていなかったことを彼に提案する。それは、HCV ゲノムの 3'末端のことだった。

PNAS 誌に HCV ゲノムの全容を発表してから 2 年半ほど経っており、HCV ゲノムの全容については 7 つのグループから論文が報告されていた。どの HCV ゲノムの 3'末端にも、12 から 109 個の U 残基が並んでいる。しかし、私たちが最初に報告したものだけが、12 個の U のあとに C が 1 個ついている。当初は何かの間違いかと思ったが、得られた最長の cDNA クローンでは間違いなく C である。なので、これが本当の 3'末端ではなく、もしかしたら下流に何かあるのではないかとずっと気になっていた。ただ、私たちが解析していた別の HCV 株の 3'末端には U が 24 個並んでいるだけだったので、私だけの杞憂なのかなあと思い時間にも心にも余裕がなかったためさらなる解析を諦めていた。しかし、自称

「ブルドーザー」という C さんを目の前にしたことで、3'末端の解析をもう一度やってみたいという気になる。

ところが、彼は私の提案を聞いて「そんなことはやりたくないです。私は日本が嫌いだが、ボスに行けといわれたので来たんです。韓国人の血清を持ってきたので、その HCV ゲノムを解析したい。」と即座に拒否した。そう言われてしまうと、私も引き下がるしかない。そのあと、 C さんは猛烈な勢いで実験を進め、あれよあれよという間に RT-PCR により増幅した HCV ゲノム断片をそろえていく。まさしく、「ブルドーザー」のようである。ところが、意気揚々として得られた HCV ゲノムの塩基配列を HCV-J と比較して彼は驚愕する。100%同じだったのだ。つまり、C さんが得たすべての HCV ゲノム断片は、研究室内の試薬などにわずかに混入してしまった HCV-J の DNA 断片を PCR で増幅したに過ぎなかったのだ。彼が持ち込んできた血清の保存状態が良くなかった可能性が高く、さすがの彼も息消沈。どうしたものかと弱気になっているところに、私は 3'末端の解析を再度提案してみる。そんな経緯で、私が面倒をみるかたちで C さんは渋々解析を始めることになる。

実験方法の詳細は省くが、勝算もなくあれやこれやと RT-PCR をやり続けていた 1993 年秋、C さんはオリゴ U の下流に今までみたことのない奇妙な数十の塩基が連なった DNA 断片を得た。なんだろうか？ PCR の副反応によるものか？ はたまた真の 3'末端を捉えたのだろうか？ このときはまだはっきりしなかった。しかし、そのあと PCR で再現性があることや他の検体でも長さは違うが同じ配列が得られたことから「これは何かある」との確信に変わる。最初渋々だった C さんも意気揚々としてくる。得られた新規配列情報を基に解析を進めたところ、さらに下流に続いていることがわかる。しかし、真の 3'末端の同定に至る前の 1994 年 3 月、C さんは予定の1年になったことから後ろ髪を引かれながらも帰国する。

このとき、私は HCV に対する中和抗体に関する免疫研究で成果をあげていたので、このまま私自身が C さんの研究を引き継ぐ余裕はなかった。そこで部長とも相談して、3 年ほど前から研究員として HCV 研究を行っていた田中寅彦氏にあとを引き継いでもらうことになる。30 代半ばの田中氏は緻密な計画のもと実験を重ね、半年ほどでオリゴ U の下流に安定性と保存性の高い 98 塩基が存在していることと真の 3'末端の同定に成功する。HCV 株によってオリゴ U の長さはまちまちだったが、どの HCV 株でもこの 98 塩基が存在しており、その配列も保存性が高くすべて同じだった。そのため、新たに見出した 98 塩基はゲノムの複製に重要な役割を担っているはずだと推測された。そのあと、彼は HCV-J ゲノムのオリゴ U のあとに 98 塩基を付加して、いくつかのヒト肝培養細胞に導入する実験を繰り返していたが、HCV ゲノムの複製は確認されず、98 塩基の機能を解明することは困難な状況が続いた。そのころは HCV を増殖させることができる培養細胞が見つかっていなかったことから、いつまでも試行錯誤している訳にはいかなかった。そこで、機能不明のまま 98 塩基を 3'X と命名して、論文投稿と特許申請（後述）を行うことになる。論文は 1995 年 10 月無事に米国の速報誌に掲載され、3'X の第一報となる

（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7488017/）。これにより、5 年前の *PNAS* の論文に修正を加える形で晴れて HCV ゲノムの完全解明となった。3'X の発見により再び脚光を浴びることとなったが、ここでもその裏では予期せぬできごとや残念な結末が待っていた。

1995 年 8 月、3'X の論文を速報誌に投稿後すぐに毎年開催されていた HCV の国際会議に私たちは参加する。論文はまだ受理されていなかったので、3'X の発表はせず秘密にしていた。しかし、ウエルカムパーティの場において酔った勢いもあり同僚の一人が、あろうことかライバル関係にあったライス博士（HCV の発見で 2020 年度ノーベル生理学・医学賞）に口を滑らしてしまう。部長も私も唖然としたが言ってしまったことは元には戻らない。ライス博士は「Congratulations」と言ってくれたそうだ。不安を抱えての帰国だったが、幸い論文は 9 月中旬に受理されたので、ことなきを得た。やれやれと思っていた半年後の 1996 年 3 月、ライス博士は自らがエディターを務める *Journal of Virology* 誌に米国人由来の 3'X の配列を発表する。私たちの論文が発表されてから 2 ヶ月後には投稿していたので、私たちの情報を基に必死に頑張ったのだろうと思う。後になってライス博士らの 3'X についての米国特許も成立していたことを知る。米国では同じころのものは両方とも成立するという時代だったようだ。さらに半年後の 9 月、米国の *Virology* 誌に金沢医大のグループが 3'X の論文を発表する。独自に解析を進めていたということだった。自分たちだけが気

づいていると思っていたが、意外に近くに同じことに気づいていた人たちがいたということだ。科学の世界は広いようで実は狭い。

そのあと、ライス博士は 3'X を含む HCV ゲノムをチンパンジーの肝臓に注入する実験を行う。そして、HCV ゲノムが複製増殖して感染性 HCV 粒子が産生され肝炎になることを証明し、1997 年 *Science* 誌に発表する。つまり、3' X が HCV ゲノムの複製に必須であることを示したのだ。この研究成果でライス博士はノーベル賞受賞となる。当時 HCV を増殖させることができる唯一の動物であったチンパンジーをこのような実験に使えなかった日本では致し方ないことでもある。運も国力の差もあるということを実感した。

さらに特許に関しても予期せぬ展開が待っていた。3'X の研究は医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下医薬品機構）の研究資金で行っていた。そのため、1995 年 10 月になされた特許申請は医薬品機構主導下で国内の製薬 7 社により設立された創薬研究所と国立がんセンターとの共同出願だった。1年後、国際特許として米国に出願し、1998 年 11 月に成立する。そのあと、特許は維持されていたが、2002 年 2 月、役目を終えて近々解散する予定となった創薬研究所からこの特許権を発明者である部長、田中氏そして私の 3 名に譲渡したいという提案がある。すでに、部長は京都大学ウイルス学研究所教授に、私は岡山大学医学部教授に、そして田中氏も某国立研究所室長に転出していた。特許を維持するためには一人当たり年数万円の費用がかかるが、私たちは、この提案を受けることにする。こうして、3'X の特許権は私たちが保有することとなり順調にことが進んでいた。

4 月になって、創薬研究所の担当者が私の研究室を訪問してくれた。大変ばつ悪そうにやってきて、開口一番「先生申し訳ありません。特許は放棄となりました。」「なぜ？　どうしたんですか？」と私はあっけにとられた。そのあと、担当者は経緯を話始めた。それによると、特許権を発明者に委譲するための書類も整い、順調に部長レベルまでの決済もおり、最後に就任したばかりの医薬品機構の女性理事長の決済をもらいにいったそうだ。事情を説明したところ、理事長は「国が持っている特許を民間に委譲するとはけしからん。発明者が特許権など持ったらろくなことをしない。特許は放棄してください。」といわれたそうだ。担当者がいうには、この案件はこの理事長の初仕事だったとか。決済をもらいに行くタイミングが悪かったなぁとぼやいていたが、あとの祭り。このころは、まだまだこのような古いお役人的発想で権力を行使したがる官僚がいた。私たちの特許が自滅という形になったことで、3'X の特許はライス博士の特許だけとなり、彼は大変喜んだということがほどなく私たちの耳に入ってくる。私たちは大変悔しい思いをしたが、もはやいかんともすることができなかった。私たちが発明者となって特許を取得、しかし、最後はこれかいという大変不快なできごとであった。ただ、20 年以上たった今では懐かしい苦い思い出となっている。

HCV ゲノムの完全解明までの道中、私の研究魂は大いに揺さぶられ翻弄されながらも目的のゴールにたどり着いた。その過程で遭遇した大きな困難にも多くの仲間が奮闘してくれた。ここで改めて彼らに感謝したい。1995 年以降、私は培養細胞で HCV をなんとか増殖させようと奮闘することになる。次の機会には、この辺のことを書いてみたいと思っている。

注1）RT とは Reverse Transcription の略で「逆転写」を意味する。逆転写とは RNA を鋳型として DNA を合成することで、逆転写により合成された DNA を cDNA と呼ぶ。RT-PCR 法は cDNA を用いて PCR を行う手法。

同窓会 HP：2024 年 10 月 22 日公開