随 想

私と農薬： ウイルス病の治療はできるか

鈴木 直 治

平塚の頃： 昭和 33 年，当時は農技研園芸部であった。ここに赴任してすぐ梶原部長から廿世紀ナシ黒斑病に対するボルドー液に代わるものを探せといわれた。当時はボルドー液を 3 日おきに 10~20 回散布するためノズルの噴孔が磨耗するといわれた。この研究を受けもったのが故豊田 栄君である。手当たりしだい試験してみても、やはりボルドー液が一番いいと結論がでた。水銀、ヒ素剤はよく効くが薬害がでる。結局銅がきくのだということで 8-キノリノール銅（オキシシン銅）に落ちついた。8-キノリノール対銅 2:1 の比率が問題ではなく、8-キノリノールは細胞膜を通して銅イオンを外から内へ輸送する担体の役をするのだと提唱した（豊田，1960）。同じことは Albert (1968), Kaas Sijpesteijn (1970) によっても確認されている。もっと大事なことは、ナシ黒斑病菌がなぜ銅に敏感か、ということである。このことは、本菌の胞子から出発した若い菌糸はグルコースをペントースリン酸回路を通じて TCA 回路へ向かって代謝し、この通路上の 6-ホスホグルコン酸脱水素酵素がとくに銅に敏感である、ということと説明された（豊田；農技研報告 C-18, 1960）。

ウイルス病の治療は可能か： 昭和 36 年，私はまた西ヶ原に戻った。新設されたウイルス病治療研究室を担当してみないか，ということであった。当時はウイルス病は熱療法，芽先き培養によるウイルス除去，の実績はあったが，化学療法についてはまったく見込みが立っていなかった。ここで選んだ材料がイネ萎縮病ウイルス（RDV）である。理由は簡単である。日本だけにあって外国にないものを選ぶということである。RDV は福士貞吉教授以来日本の伝統的研究を誇るウイルスで，その経卵伝染は世界で初めて報告されたものである。

RDV は二本鎖 RNA ウイルス： 治療にかかる前に，ウイルスを純化し，性状を知り，定量法を確立しなければならない。純化はハブ毒を用い，粒子表面の油を除くことで簡単に成功した。これを示唆してくださったのは次田 浩氏であり，ハブ毒を分けてくださったのは大村氏（当時阪大蛋白研）である。純化したウイルス粒子は pH 7.0 以上，とくに水のなかで不安定で核酸を放出す

る。木村郁夫氏のとった電顕像は放出された核酸が異常に太いことを示した。三浦勤一郎氏と相談の結果，あるいは二本鎖かもしれない，ということで調べたらやはりそうであった（Miura, Kimura & Suzuki: *Virology* 28, 1966）。それまでに reovirus, wound tumor virus が二本鎖 RNA ウイルスとして報告されており，日本では初めてであった。

RDV 粒子は RNA 転写酵素を内蔵する： ウイルス粒子内に RNA 依存 RNA ポリメラーゼ（RNA 転写酵素）が存在することは，reovirus について Graham 一派，Shatkin 一派により 1968 年に独立に発表された。RDV では児玉ら（1970）により報告された。おもしろいことに，この系はアクチノマイシン D にまったく阻害されない。アクチノマイシン D は二本鎖 RNA には結合しない。

スクリーニング法の組み立て： 以上の知識にもとづいて一応のスクリーニング法を考えた。(1) 水耕罹病イネに根から吸わせて治療～病徴軽減を起こすものはないか，(2) 封入体を染め，核を染めないような色素はないか，(3) 切りとった罹病葉に ^{32}P といっしょに吸わせ，宿主 RNA への ^{32}P のとりこみは阻害せず，RDV-RNA への ^{32}P のとりこみを阻害するものはないか，(4) *in vitro* の系で RDV-RNA 転写を阻害し，*E. coli* DNA 転写は阻害しないようなものはないか。

(1) からはアズール B，アズール B-カスガマイシン混合が選ばれた。(2) からはアズール B が選ばれた。アクリジンオレンジ，エチジウムは封入体と核と両方染めてしまう。(3) からは宿主，ウイルスの両方に抑制的なものとしてシクロヘキシミドが浮かび上がったが，好ましいものを選び出すには結果の判定が困難であった。(4) からはスカイリンが選り出された。アズール B は *in vitro* では DNA-，RNA-転写の両方を阻害するので，イネに吸わせて薬害がないのは核を染めない点に起因すると思われる。スカイリンはルテオスカイリン，ルグロシンと近縁であるが，後 2 者は DNA と Mg^{2+} を介して結合し沈殿させる。スカイリンは核酸と結合せず，RDV 粒子内の特定のタンパクと結合して転写を阻害する。残

念ながらスカイリンをこのままでイネに散布しても内部へ浸透しない。この点工夫を要する。

RNA を遺伝子とし、これに依存して RNA を合成するのは大部分の植物ウイルスの特性で、これは宿主の DNA 依存 RNA 合成系とは無関係である。ウイルス RNA 依存 RNA 合成系を特異的に阻害するような物質（たとえばバクテリアの DNA 依存 RNA 合成を阻害するリファンピシンのような）を見つけることが治療剤開発の近道のように思われる。そして、抗ウイルス剤は、あくまでも宿主の DNA の機能を阻害してはならない。