

生 物

以下の文をよく読んで、設問に答えなさい。解答は解答用紙の指定された欄に記入しなさい。

インフルエンザに・・・

入試の前だというのに、インフルエンザにかかってしまった。熱が出て身体の節々は痛いし、頭は痛いし、鼻水は出るし、咳も出る。ちっとも勉強に集中できない。インフルエンザといえば、2年で学習した世界史で、スペインかぜが世界各地で猛威をふるい、多数の死者がでたと習ったことがある。ともかく数学の問題を解くには集中力が足りないの、少しリラックスして図書館でスペインかぜのことも調べてみよう、あきら君は鼻水を垂らしながら市立図書館に向かった。

スペインかぜについて百科辞典で調べてみるとすぐにでてきた。スペインかぜは、第一次世界大戦中の1918年から翌年の1919年にかけて、ヨーロッパから広がって世界各地で猛威をふるい、全世界のかかった患者数6億人、死亡した人は2500万にのぼったと推定されている、と書かれていた。スペインかぜの流行は大正8—9(1919—1920)年に日本へも及び、かかった患者は2300万人、死者は38万人に及んだこと、芸術座を興した島村抱月もこのために死亡したこと、が書かれていた。

死者が2500万人というのはものすごい数だ。この数は、1914年に始まり1918年に終結した第一次世界大戦の人命損失数である1140万人よりも多いのだ。スペインかぜの流行は、14世紀にヨーロッパで3500万人、その他を加えると全文明世界で6000万～7000万人の死者をだしたと言われる黒死病(ペスト)の恐ろしい記憶を呼び覚ますものであった。すでに1894年にフランスのイエルサンと北里柴三郎が、それぞれ独立にペスト菌を発見しており、その他の病気に関しても病原菌が特定され、感染症に関する知識はすでに確立したと考えていた当時の医療従事者に、この流行は大きな衝撃を与えた。

インフルエンザの大流行は、その後もアジアかぜ、香港かぜなどとして繰り返されている。いったい、どうしてこのような流行がおこるのだろうか。そもそもインフル

エンザがこのように流行するというのはどういうことなのだろうか。

これまで病気と感染とをあまり意識して考えたことはなかったが、この2つはどう違うのだろうか。英語では、病気に関連する英単語として、disease と illness という単語を習った。だんだんいろいろな疑問がわいてきた。もっと調べてみよう。

病気と感染症

調べてみると、病気を定義するのはなかなか難しいらしいことがわかった。いくつかの百科辞典を読んだけれど、簡単な定義は見つからなかった。ただ、国際疾病分類というのがあり、病気を分類していることを知った。このなかで、疾病という一番大きなカテゴリーの中に全身症があり、その一番はじめに「感染症および寄生虫症」が載っている。インフルエンザはインフルエンザウイルスによる感染症で、全身に症状が出る病気だと分類できそうである。

岩波書店の「生物学辞典」によると、病気とは、「個体の秩序が何らかの原因により偏った状態。その原因を病因という。病気の状態と健康の状態は必ずしも明確な境界によって区別されるものでないことは、クロード・ベルナルによって強調された。病気は、病因が遺伝によるものであるかないかを問わず、生まれたときにすでにかかっている(先天性)場合と、生まれた後にかかる(後天的)場合、また器官などの構造的なものと機能的なもの、経過の長短により急性・慢性などに分けられる。病因には内因と外因があり、内因は遺伝・内分泌・免疫・代謝・神経・そのほか体内各系機能の欠損や障害によるものをさし、外因には栄養の欠乏、物理的・化学的作用(火傷・凍傷・放射線障害・中毒など)、ウイルス類、スピロヘータ・リケッチアを含む細菌類、真菌類、原虫類、蠕虫類¹⁾などの感染をあげることができる。」と書かれていた。

そうすると今の状態は、インフルエンザウイルス感染という外因による、急性の正常から偏った状態なのだ。確かに頭は痛いし、鼻水は出るし、これは正常の状態から偏っている、とあきら君は思った。

感染症は病気全体を指すわけではないけれど、全身症の重要な部分を占めている。もう少し感染について調べてみよう。

感染というのはウイルスや細菌が身体に侵入し、定着して増殖する状態になったこ

とをいう。病因となるこれらの微生物を病原体と呼ぶが、病原体が体内に入っても、すぐに死滅してしまったり、素通りしてしまう場合は感染とはいわず、病原体が定着して増殖する状態になったときを感染したというらしい。

ということは、インフルエンザウイルスがあきら君の体内に定着し、増殖しているために、正常からは偏った状態が作り出されていることになる。「いったいどこに定着して増殖しているんだ、まったく」と、あきら君はため息をついた。それと、病原体の種類によって偏った状態、すなわち症状が異なるのはどうしてなのだろうか。

病原体、ウイルス

病原体の立場に立ってみれば、病原体も生物なので、自分と同じ種をたくさん残すという生物の大原則を遂行しようとする。そのための環境がたまたま人の体の中ということになったのだ。したがって人に感染して病気を起こし、生命を奪うことが目的ではないのだろう。死んでしまっただけでは共倒れで、元も子もなくなってしまふ。だから、ほんとうはあまり激しい症状を出さず、共生をして増殖するのが一番いいのだろう。ところが、力余ってというか、人の方の抵抗力が落ちていと重篤な症状となってしまう。

たとえばコレラは、食物や水によって体内に入ったコレラ菌が、酸性の強い胃を死なずにすり抜けて小腸に居座り、コレラトキシンを分泌するために、脱水症状を起こし、手遅れになると死に至る感染症である。コッホがコレラ菌を発見したのは19世紀末であるが、今でも時々流行することがある。

小腸は消化したものを吸収する場所だが、いろいろなイオンの出入りもコントロールしている。特にナトリウムイオンと塩素イオンの排出が重要である。塩素イオンは、小腸上皮細胞の細胞膜にある塩素イオンポンプを使って細胞内から小腸の管腔側へ汲み出されている。このポンプは、サイクリック AMP という細胞内の情報伝達分子のはたらきによって動かされている。コレラトキシンはタンパク質で、分泌されるとその一部が小腸上皮細胞の内部に取り込まれ、細胞膜に埋め込まれた G タンパク質というタンパク質を修飾して、サイクリック AMP をずっと作り続けるようになってしまう。その結果、塩素イオンを汲み出すポンプが停止しなくなり、塩素イオンがどんどん外側に出るために、それに引っ張られて水が小腸の管腔側にどんどん出て、激

しい下痢をひき起こすのだという。

サイクリック AMP というのは習っていなかったので調べてみた。この分子はアデニル酸シクラーゼという酵素のはたらきによって ATP⁴⁾からつくられる分子で、細胞内に情報を伝達する分子の一つだと書かれていた。細胞に情報を伝達する分子はホルモンだが、ホルモンのなかには細胞内へ入れないものがあり、その場合は細胞の表面にはたらいで細胞内に情報伝達分子を作り出し、ホルモンのはたらきを実現する。たとえば、アドレナリン⁵⁾は肝臓に作用して、肝臓に蓄えられているグリコーゲンをグルコース(ブドウ糖)に分解するはたらきがあるが、アドレナリンは細胞内にサイクリック AMP をつくるようにはたらき、サイクリック AMP がグリコーゲンからグルコースへ分解する酵素を活性化する。その結果、アドレナリンが作用すると、グルコースが解糖系に供給されるようになるのだ。³⁾⁻²

ウイルスを調べてみると、ウイルス本体は核酸(DNA か RNA)⁶⁾とタンパク質の外被(キャプシド)からできていて、これ以外にはタンパク質の合成に必要な細胞小器官などをまったくもっていない。つまり、ウイルスはもともと単独では増殖することができないのである。細胞に入り込んで、その細胞のタンパク合成装置や核酸合成装置をちょっと借りて、というか横取りして、自分のコピーを作り、それで増殖して細胞から飛び出るのである。したがってウイルスに感染された細胞の機能は低下、もしくは停止してしまう。このために感染した細胞が機能不全におちいり、症状が出るのである。ウイルスのなかには、キャプシドの外側にエンベロープと呼ばれる膜様構造物をもっている場合もある。エンベロープは、タンパク質、脂肪、炭水化物などからできている。

ウイルスはどんな細胞にでも侵入するのではなく、決まった細胞に侵入する。そのためにウイルスの種類によって異なる細胞の機能が停止し、異なる症状が現れるのである。たとえばエイズウイルスはTリンパ球に侵入して、免疫系のはたらきのなかで重要な鍵を握っているこの細胞の機能を停止させてしまう。そのために、免疫力が低下し、各種の日和見感染^{ひよりみ}がおこる。

インフルエンザウイルスはRNAウイルスで、遺伝子は8本のRNAで構成されており、このRNAとタンパク質の複合体を、キャプシドと脂質二重層が包み、その外側にさらにスパイクというタンパク質の突起を持っている。突起には2種類あり、1

つはヘマグルチニン(HA)という糖タンパク質のスパイクで、ウイルスが特定の細胞に侵入するために役立っている。もう1つはノイラミニダーゼ(NA)という糖タンパク質スパイクで、こちらはウイルスが増殖したあと細胞から外に出るのに役立っている。

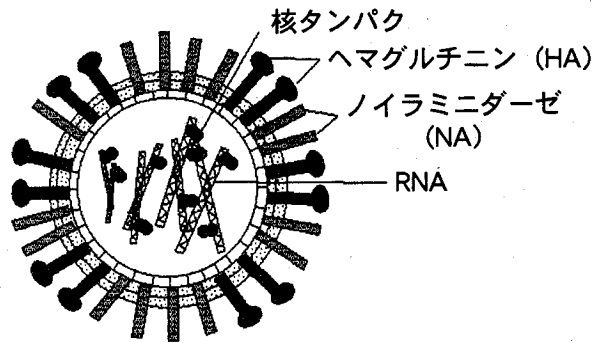


図 1 インフルエンザウイルスの構造模式図

インフルエンザとは

ウイルスのことはだいたいわかったので、インフルエンザのことをもう少し調べてみた。図書館のパソコンからインターネットに接続して、インフルエンザをキーワードにして探したところ、国立感染症研究所のトピックスの中にインフルエンザに関して概説したページを見つけることができた。

「突如として発生してまたたく間に広がり、数カ月うちに消えていく、咳と高熱の流行性疾患の記録は、ヒポクラテスの時代からあったといわれている。周期的に流行が現われてくるところから、16世紀のイタリアの占星家たちは、これを星や寒気の影響(influenza=influence)によるものと考えていた。我が国では、平安時代の「増鏡」に『しはぶき(咳)やみはやりて人多く失せたまふ・・・』と書かれており、江戸時代には、『お駒風』『谷風』などと名付けられた悪性のかぜ(インフルエンザ?)の流行が見られたという。」

現在では、スペインかぜの時のようにインフルエンザで死亡する人は激減したため、我が国ではインフルエンザはかぜの1種でたいしたことはないという認識が広まってしまったが、決してそうではない、と国立感染症研究所は警告している。特に、新型インフルエンザウイルスの出現は必ず起こるので、これに対する警戒を怠っ

てはいけないと書かれていた。

体を守る仕組み

こうやって調べてみると、我々の周りには感染を起こすような病原体がたくさんいて、いつも侵入を狙っているように思えてくる。それでもそう簡単に病気にならないのは、我々の体に防御機構が備わっているからである。生物の授業でからだを守る仕組みを学習したが、もう一度いろいろと調べてみた。病原体の感染を防ぐための方法には、非特異的防御機構と特異的防御機構がある、と書かれていた。

非特異的防御機構^{A)}には、病原体が体内へ侵入するのを防ぐ物理的な障壁と、これを通過して侵入してしまった病原体をつかまえる機構がある。物理的な障壁としてもっとも重要なはたらきをしているのは上皮組織である。体の表面を被う上皮組織は、細胞どうしが特殊な構造によってしっかりと結合していて、病原体が簡単には内部に侵入できないようになっている。また、気管の上皮組織表面には繊毛が生え粘液が分泌されていて、これによって侵入した異物は捕捉され、繊毛運動によって口の方へ押し戻されるようになっている。

もう1つの非特異的防御機構は、白血球の1種である単球に由来するマクロファージや顆粒白血球が、侵入した異物を^{どん}貪食して除去する方法である。ヒトの体を例に取れば、外部への開口部には粘膜があり、この付近にはこれらの貪食作用を持った細胞が常駐していて監視している。

ヒトではこの非特異的防御機構に加えて、さらに特異的防御機構が発達している。特異的防御機構の主役はリンパ球で、これにはBリンパ球とTリンパ球の2種類がある。特異的防御機構は、この2つのリンパ球がそれぞれの得意分野で機能を発揮することによって達成されている。1つはBリンパ球による抗体の産生であり、もう1つはウイルスなどに感染した細胞の除去である。前者を体液性免疫、後者を細胞性免疫と呼んでいる。

Bリンパ球は、侵入した病原体の外被などを構成するタンパク質や多糖類、あるいはその複合体を異物(これを抗原と総称する)として認め、これに対する抗体を産生し、血液中に放出する。抗体は抗原と特異的に結合し、抗体が結合した異物は、マクロファージによってすみやかに排除される。

最初の感染で抗体が作られると、体はそれを覚えていて、次に同じ病原体が侵入するとすぐに免疫系が反応して、抗体が素早く作られる。そのため、2度目の感染は軽くすむ。ワクチン^{B)}というのはこの2度目には症状が重くならないという原理を利用したものだということを生物の授業で習った。

ワクチン

ワクチンはふつうは、病原体を弱毒化したものを使う。インフルエンザウイルスに対するワクチンはどうやって作っているのだろうか。

日本でインフルエンザワクチンが本格的に導入されたのは1957年のアジアかぜ大流行の時で、当時は全粒子ワクチンといって、ウイルス粒子そのものを不活化して抗原としたものだった。現在のインフルエンザワクチンは、ワクチン製造用のインフルエンザウイルスを、鶏卵に接種して増殖させ、漿尿液から精製して濃縮したウイルスをエーテルで部分分解して発熱の原因となる物質などを除去し、さらにホルマリンで不活化したHAを抗原としているので、全粒子ワクチンと区別するために、HAワクチンと呼ばれている。

インフルエンザワクチンは、ワクチン接種後に長期間にわたって強い感染防御免疫が誘導されるポリオワクチンや麻疹ワクチンとは異なり、ウイルスの感染やインフルエンザの発症を完全には防ぐことはできない。ここに現在のインフルエンザワクチンの限界がある。

どうして流行は繰り返すのか

インフルエンザウイルスは、ウイルス粒子タンパク質の抗原性の違いから、A・B・Cの3型に分けられ、このうち流行的な広がりを見せるのはA型とB型である。A型ウイルス粒子表面のHAには15の亜型が、NAには9つの亜型がある。これらの亜型が様々な組み合わせで、ブタやニワトリなどヒト以外の宿主に広く分布している。A型インフルエンザウイルスはヒトにも家畜にも感染する共通感染症であり、最近では、渡り鳥がインフルエンザウイルスの運び屋ではないかと注目されている。

ウイルスの表面にあるHAとNAは、遺伝子の突然変異のため、同一の亜型内でもわずかな抗原性を毎年のように変化させる。そのため、A型インフルエンザは巧みにヒ

トの免疫機構から逃れ、流行し続ける。これを連続抗原変異または小変異という。いわばマイナーモデルチェンジである。連続抗原変異によりウイルスの抗原性の変化が大きくなれば、A型インフルエンザに感染して免疫がある人でも、再び別のA型インフルエンザの感染を受けることになる。抗原性に差があるほど感染を受けやすく、また発症したときの症状も重くなる。そしてウイルスは生き延びる。

インフルエンザウイルスのHAタンパク質をコードする遺伝子を、異なった時期のウイルス株から単離して解析することによって、HA遺伝子におこる突然変異が明らかにされた。図2の①から⑥は、それぞれ異なった時期に単離されたウイルス株の遺伝子から予想されるHAタンパク質のアミノ酸配列のうち、221番目から260番目の配列を示している。ただし①—⑥のうち、最も初期に単離されたウイルス株は①である。このように、突然変異によりHAタンパク質が変化しているのである。^{c)}

	221		231		241		251
①:	SRPWV	RGQSG	RISIV	WTIVK	PGDVL	VINSN	GNLIA PRGYF
②:	SRPWV	RGL <u>SS</u>	RISIV	WTIVK	PGD <u>I</u> L	VINSN	GNLIA PRGYF
③:	SRPWV	RGL <u>SS</u>	RISIV	WTIVK	PGD <u>I</u> L	<u>L</u> INSN	GNLIA PRGYF
④:	SRPWV	RGL <u>SS</u>	RISIV	WTIVK	PGD <u>I</u> L	<u>LI</u> I <u>ST</u>	<u>G</u> KLIA PRGYF
⑤:	SRPWV	RGL <u>SS</u>	RISIV	WTIVK	PGD <u>I</u> L	<u>LIS</u> <u>ST</u>	<u>G</u> KLIA PRGYF
⑥:	SRPWV	RGL <u>SS</u>	RISIV	WTIVK	PGDVL	VINSN	GNLIA PRGYF

(アミノ酸は1文字表記とし、①と異なる配列には下線をつけた)

図2 異なる時期に単離されたインフルエンザウイルス株の遺伝子から予想されるHAタンパク質のアミノ酸配列

さらにA型は数年から数十年単位で、突然、別の亜型に変わることがある。これを不連続抗原変異または大変異という。インフルエンザウイルスのフルモデルチェンジで、新型インフルエンザウイルスの登場である。新型ウイルスに対しては、誰も抗体をもっていないため大流行となり、インフルエンザウイルスは生き延びる。

それでは不連続な抗原変異はどのようにしておこるのだろうか。現在最も有力視さ

れている考えは、次の通りである。ふつうはヒトに感染するものとトリに感染するものは別のウイルスであり、トリ由来のインフルエンザウイルスはヒトには感染しない。ところがブタは例外的にトリ由来のウイルスにもヒト由来のウイルスにも感染してしまう。そのため、トリ由来のウイルスとヒト由来のウイルスが同時にブタに感染し、ブタの体内で両者の RNA が遺伝子組換えをおこしてしまい、新型のウイルスが登場したという考えである。ウイルスの伝染経路を調べてみると、世界規模で流行がおこったウイルスのほとんどすべてが、その直前に中国で流行していることが判明している。中国南部には、ブタやアヒルの飼育がふつうに行われている地域があるので、遺伝子組換えをおこす機会が多いのではないかと考えられている。

これと似たようなことが、細菌の薬剤耐性の獲得にもみられる。たとえば、抗生物質に対する耐性菌は、抗生物質のはたらきを無力化するタンパク質をつくることができる。このタンパク質の遺伝子を薬剤耐性遺伝子と呼ぶが、この遺伝子は細菌自身の染色体上にあるのではなく、プラスミドという環状 DNA 上にあることがわかった。この薬剤耐性遺伝子をのせたプラスミドは、細菌が接合したときに、コピーが作られて耐性菌から別の細菌に移動し、それまで薬剤耐性を持っていなかった細菌を耐性菌にするのである。この場合も、耐性菌と薬剤耐性をもたない細菌が、同じ宿主内で遭遇するためにおこるのである。

D)

体力と気力

60 年も前にウイルスが分離され、ウイルスの研究が進められ、ワクチンも早い時期から実用化され改良が続けられているにもかかわらず、いまだにインフルエンザは世界中いたるところで流行が見られる。多くの研究者によって研究されているにもかかわらず、流行状況やその把握、感染と免疫のメカニズム、ウイルスが変異をしていく理由、予防方法などインフルエンザの基礎は、十分に解明されているとはいえない。残された最大級の人類の疫病といってもよいインフルエンザに対し、もっと多くの基礎的知識を集積し、十分な防疫体制を確立できるように、我々は努力する必要があるようだ。

インフルエンザを予防するためには、具体的にはどのようなことに気を付ければよいのだろうか。一般的には次のようなことが予防に役立つといわれている。

- 1) インフルエンザに負けない体力維持のために
過労を避け十分な睡眠をとる。栄養と休養を十分とる。
- 2) 感染予防のために
うがい、手洗いを励行する。人混みを避ける。
- 3) 鼻、のど等を乾燥から守るために
マスクをする。加湿器等を使用する。
- 4) 感染防御のために
ワクチン接種をする。

体力をつけるとともに、気力も大事なんだ。早くインフルエンザを治して気力を充実させ、最後の追い込みに頑張ろうと、あきら君は思った。

問 1 上の文の下線部に関する次の問いに答えよ。

- 1) 原虫類は原生動物を、蠕虫類は環形動物・扁形動物などをさしている。
原生動物、扁形動物、環形動物に属する動物を下記の語群からすべて選んで、その記号を解答欄に書け。
ア) ナメクジウオ イ) プラナリア ウ) イワナ エ) ミミズ
オ) イソギンチャク カ) ミツバチ キ) イモリ ク) ヒドラ
ケ) サナダムシ コ) ゾウリムシ サ) ワラジムシ シ) クシクラゲ
ス) ゴカイ セ) ワムシ ソ) ウミウシ タ) ヤムシ
チ) ホヤ ツ) ナマコ テ) サザエ ト) アメーバ
- 2) 濃度勾配に逆らってエネルギーを使って物質を移動させる、このようなはたらきを何というか書け。
- 3) 下線 3)-1 と 3)-2 に 2つの酵素が挙げられているが、これらの酵素は特定の分子にはたらく。酵素タンパク質のこのような性質を何というか答えよ。
- 4) ATP を生産する細胞小器官を書け。
- 5) アドレナリンを分泌する内分泌器官の名前を書け。
- 6) DNA と RNA の構造上の違いを 2つ書け。

問 2 下線A)に関する次の問いに答えよ。

外界と生体の接触面には、異物が体内に侵入しないような非特異的防御機構がそなわっている。解答欄のヒトの身体の模式図に、消化器官系と呼吸器官系を書き込んだうえで、身体の図全体のどの部位に、異物の侵入を防ぐ非特異的防御機構がそなわっているかをできるだけ多くの部位に関して引出し線で示し、図の例にならってそのしくみについて簡潔に書け。

問 3 下線B)に関連する次の問いに答えよ。

インフルエンザワクチンによる予防接種と、^{へび}蛇毒に対する血清療法の類似点と相違点を簡潔に説明せよ。

問 4 下線C)に関連する次の問いに答えよ。

- 1) このアミノ酸配列から、ウイルスの進化の過程を想定し、系統樹を作成せよ。HA 遺伝子の進化は、この RNA 配列におこる突然変異の累積によるものと仮定する。
- 2) ①株のウイルスは 1968 年に単離された。また、①株から最も離れたアミノ酸配列をもつウイルス株は 2001 年に単離された。HA 遺伝子はアミノ酸 566 個をコードしている。アミノ酸変異は遺伝子の塩基 1 個の変異により生じるものとし、また変異は配列上に等しい確率でランダムにおこり、同じコドンは 1 度しか変異しないと仮定して、1 年間にこの遺伝子におこりうるアミノ酸変異数を推定せよ。また 1 アミノ酸あたりの変異率を求めよ。
- 3) 血色素ヘモグロビンは 2 本のアルファ鎖、2 本のベータ鎖およびヘムから構成されるタンパク質である。アルファ鎖は 141 個のアミノ酸からなるが、ヒトとウマでは 18 か所でアミノ酸が異なっている。ヒトとウマの共通の祖先が今から 8000 万年前に分かれ、アミノ酸の変異に関しては 2) で述べた仮定が成り立つとして、1 アミノ酸あたり、1 年間に起こりうるアミノ酸変異率を計算すると、 0.80×10^{-9} という値が得られた。この値を求めるための計算式を書け。また 2) で得られた HA 遺伝子の変異率との違いは何に由来すると考えられるか。考えられる原因を 2 つ書け。

4) インフルエンザウイルスがヒトに感染した場合、それに反応して産生される抗体の主なものは、HAタンパク質に対するものである。したがって、HAタンパク質におこる点突然変異の蓄積による連続的なタンパク質一次構造の変化は、ウイルスがヒトの免疫系の防御を逃れるための有効な戦略であると考えられる。免疫系の防御を逃れるために、ウイルスがこれ以外に取りうる戦略を書け。

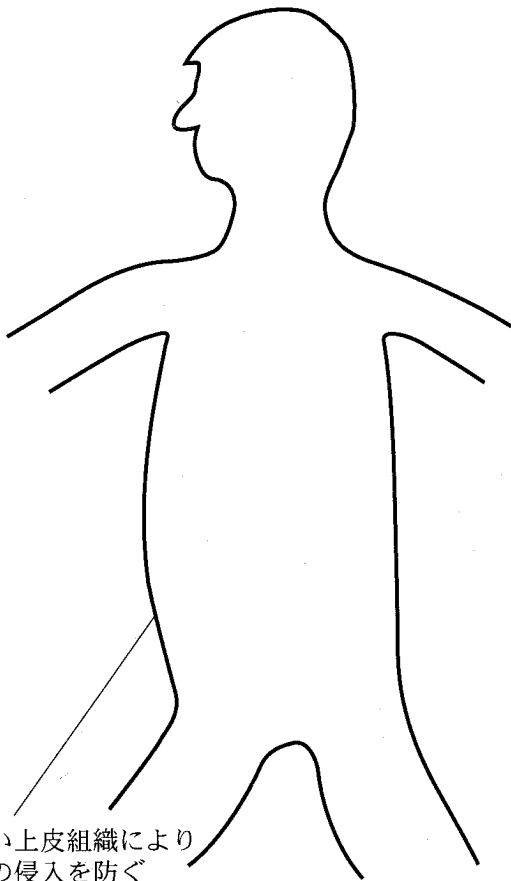
問 5 下線 D)に関連した次の問いに答えよ。

以下にあげた大腸菌をうまく使って、プラスミドが大腸菌から別の大腸菌に移動することを証明しようと考えた。どのような実験を組めば、証明できるだろうか。実験計画を立てよ。

ただし、個々の大腸菌は顕微鏡では観察できないが、大腸菌を含む溶液を適当な培地に植え付けると、コロニーとして観察できるとする。また、Aという栄養物質を生産できないため、Aを含む培地でないと増殖できない変異種(A)、Bという栄養物質を生産できないため、Bを含む培地でないと増殖できない変異種(B)、A、Bの両方の栄養物質を生産できないため、AとBの両方を含む培地でないと増殖できない変異種(AB)があり、変異種(A)は、Bをつくるのに必要な遺伝子bをもったプラスミドを、変異種(B)はAをつくるのに必要な遺伝子aをもったプラスミドを持っているものとする。また、培地は自由に作れるものとする。

問 6 この文章を読んで、ウイルスの特徴、感染の方法について、コレラ菌の感染と比較して述べよ。

問2 答案用紙



(例)

皮膚の厚い上皮組織により
細菌などの侵入を防ぐ