



日本国際賞 1988 記念講演会

財団法人 国際科学技術財団

ごあいさつ

1988年度の「日本国際賞」(JAPAN PRIZE)は、
“エネルギー技術分野”で高速増殖炉を実用技術として
確立した

ジョルジュ バンドリエス博士 (フランス)

又、“予防医学分野”で天然痘の根絶に貢献した

ドナルド A. ヘンダーソン博士 (アメリカ)

蟻田 功博士 (日本)

フランク フェナー博士 (オーストラリア)

及び、エイズウイルスの発見と診断法の開発に尽力した

リュック モンタニエ博士 (フランス)

ロバート C. ギャロ博士 (アメリカ)

が選ばれました。

人類の平和と繁栄は、時代を超えすべての人々にと
って共通の願いです。

そのために科学技術の果たす役割は極めて大きなも
のがあります。

当財団は科学技術に関する知識及び思想の総合的な
普及啓発を図ることを目的としております。その1つ
の事業として、独創的・飛躍的な成果を挙げ、科学技
術の進歩に大きく寄与し、人類の繁栄と平和に著しく
貢献したと認められた者に「日本国際賞」を贈って
おります。

「日本国際賞記念講演会」は科学技術に関心を寄せる
一般の人々に、受賞者が直接語りかけるパブリック・
スピーチの場として設定したものです。

この講演会を通じて、とくに次代の科学技術を担っ
ていくであろう方々が、多くの示唆をつかんでいただ
ければ幸に存じます。

1988年4月

財団法人 国際科学技術財団

理事長 横田喜三郎

講演会プログラム

東京—4月6日[水]

有楽町朝日ホール

- 12:30 開場
- 13:00 開会・主催者あいさつ
- 13:05 受賞者紹介
- 13:10 講演Ⅰ (エネルギー技術)
ジョルジュ バンドリエス博士
- 13:50 休憩 (10分)
- 14:00 受賞者紹介
- 14:05 講演Ⅱ (予防医学—天然痘)
フランク フェナー博士 (10分)
蟻田 功博士 (30分)
- 14:45 休憩 (10分)
- 14:55 受賞者紹介
- 15:00 講演Ⅲ (予防医学—エイズ)
リュック モンタニエ博士 (20分)
ロバート C. ギャロ博士 (20分)
- 15:40 閉会

大阪—4月8日[金]

大阪城公園MIDシアター

- 17:30 開場
- 18:00 開会・主催者あいさつ
- 18:05 受賞者紹介
- 18:10 講演Ⅰ (エネルギー技術)
ジョルジュ バンドリエス博士
- 18:50 休憩 (10分)
- 19:00 受賞者紹介
- 19:05 講演Ⅱ (予防医学—天然痘)
フランク フェナー博士 (10分)
ドナルド A. ヘンダーソン博士 (30分)
- 19:45 休憩 (10分)
- 19:55 受賞者紹介
- 20:00 講演Ⅲ (予防医学—エイズ)
ロバート C. ギャロ博士 (20分)
リュック モンタニエ博士 (20分)
- 20:40 閉会

エネルギー技術分野 受賞



ジョルジュ バンドリエス博士

Dr. Georges Vendryes

フランス原子力庁長官付き科学顧問。1920年生まれ。

原子力研究の草創期から、指導者として原子炉設計の基盤確立、高速増殖炉開発計画の推進に寄与。実験炉ラプソディの建設に着手し、電気出力120万KWの世界初の大型実験炉スーパーフェニックスを完成に導き、基本特性に関する設計の妥当性の確認により、その実用技術を確立。未来における人類のエネルギー問題の解決にも多大の功績を残した。

エネルギー開発と人間

ジョルジュ バンドリエス

より強力で、より凝縮した取り扱いやすいエネルギー資源を手に入れることは、文明の進歩の条件であったし、今でもそうであります。このことは、18世紀の産業革命をみればわかります。産業革命は、炭鉱が開発されたことによって初めてもたらされ、蒸気機関の発明がその特色でありました。19世紀になると、電磁現象の理解が、広範な分野における電気、エレクトロニクス技術をもたらししました。発電、照明、熱、通信、データ処理などであり、これは今日、私たちの日常生活を加速度的に変えています。

人間がいろいろな形態で利用しているエネルギーは、主として太陽放射から得られるものです。例外は、数十億年前に星の爆発の際の核合成によってつくられたウランと、宇宙の大爆発（ビッグバン）の数分後に原始的な火の球の中で形成された重水素（水素の同位体）です。

現在、地球上に住む50億の人間が使用するエネルギーは、石炭に換算して年間120億トンです。しかし、エネルギーの使用は地理的にかなり偏りがあり、カナダやスカンジナビア諸国の1人当たりエネルギー消費は平均石炭10トンになりますが、エチオピアの農民は50キロも使いません。これはとうてい容認できない格差であり、これが是正されない限り、世界に平和や安定はありえないでしょう。

世界の人口は、これから50年後、2倍になっているでしょう。これだけの人口が、1人1人、経済的福祉と人間としての尊厳を保証する条件を確保しながら、その要求を満たしていくには、巨大な資源が必要となるでしょう。今日知られているエネルギー資源を忘れ

てはならないことはもちろん、将来新しい資源を発見するための科学技術の発展にも期待せざるをえないのであります。

原子力は、このような新しい資源の1つです。世界にある400の原子力発電所の1987年の発電量は、全発電量の16%にあたる1兆6000万キロワット時でした。これらの原子力発電所は、適切に管理されるならば、非常に大きな力を発揮するものであり、信頼性も高いものなのです。

ところが、世界中で非常に多くの人たちが、原子力エネルギーの使用について強い不安感をもっています。これは社会にとってまことに問題であります。この問題には、真剣に、客観的に、そして明快かつ率直な態度で取り組まなければなりません。

過去数世紀の間に、科学と技術は、われわれの祖先が想像もできなかったような恩恵を人類にもたらしてきました。このような進歩を享受しながら、その制約を受け入れることを拒絶するというのは、まったく理性に反することです。しかし人間の健康と環境の質が許容できる範囲内で、原子力発電の不都合なところは何なのかをはっきりさせることは、ぜひとも必要です。

チェルノブイリ原発事故は確かに悲劇でした。しかし、原子炉からもれた放射能雲による被害に関して、あのパニック状態の中で発表された数字は無意味なものであり、受け入れることはできません。

地球は、生態学的にみれば非常にもろいものです。上空で私たちを太陽の紫外線から護っているオゾン層がところによっては姿を消し始めているという事実は、人類にとって本

当に心配の種であります。石炭と炭素化合物の燃焼の不可避的結果である、大気中の一酸化炭素の着実な増加は、おそらく、今後100年のうちに、わが地球の気候に取り返しのつかない悪影響をもたらすでしょう。さまざまなエネルギーの長期的な影響を客観的に比較した場合、原子力エネルギーがほかのエネルギー資源に比べて生態学的により危険であるとするのは、科学的に正直なこととはいえないでしょう。

世界の多数の国における発電に原子力エネルギーが利用されており、その実績は、実際のところ目を見張るほどのものであります。日本の原子力発電は、これをとりわけ如実に示しております。その継続性、一貫性、そして、発電所自身と核燃料サイクルの各種産業設備における実績の水準がそれを証明するものであります。

これは、高速中性子増殖炉 (IMFBR) の分野で特に言えることです。この分野における日本の計画には西ヨーロッパのそれを想起させることがあります。日本の計画は一連の論理的なつながりをもったステップから成り立っています。すなわち、まず実験炉「常陽」を作り、次にプロトタイプ「もんじゅ」を作り、それを将来、出力1000メガワット以上のデモンストレーション用発電所第一号につなげていくというものです。技術的オプションとゴールが互いに似ていることは、日本と西ヨーロッパとが本当の協力関係を樹立する上で重要な意味をもつと思います。高速中性子増殖炉の産業面での可能性が明らかになりました。次に必要なことは、これが現在の軽水炉と経済性の面で競争力があることを証明す

ることです。高速中性子炉の商業運転の成功はすでに手の届くところまでできていますが、あと25年にかかるでしょう。実際のところ、これが可能かどうかは、国際市場における天然ウランの価格といった外部要因にかかっている面もあるのです。

世界のエネルギーの将来に関する予測は、最大の慎重さをもって行なわれなくてはなりません。なぜならば、まったく新しい発見や、現存の技術に予期せぬ改善をもたらすような事態の出現を想像することは不可能だからです。

人類は、その非常に多様な必要性を満たすとともに、ただ1種類のエネルギー資源に依存することの危険性を避けるために、エネルギー資源の多様化を進めなくてはならないでしょう。

木材が依然として基礎燃料の役割を果たしていることが多い開発途上国では、生活水準の向上が、化石燃料の使用によってもたらされるだろうことは、疑いありません。

低価格の石油や石炭の埋蔵は、1世紀もすれば枯渇してしまうだろうという予測もできます。しかし、航空機のように、炭素化合物の代替物を見つけることがむずかしいものもあるのです。

世界の石炭埋蔵量は巨大であり、少なくともあと何世紀かはもつでしょう。しかし、石炭を広範に活用することは、いくつかの困難を伴います。炭鉱の経営は、労働者の確保、環境保全などの面から問題に直面するかもしれません。また、埋蔵地と消費地（工業地帯や人口密集地域）が離れていて、陸、川、海いずれの方法をとるにせよ、輸送が大きな問

題になるのが普通です。石炭の液化など新しい技術の開発で、発電所における化石燃料の利用にはかなりの進歩が期待されています。

1つの重要な目標は、煙や排気ガスに含まれている窒素と硫黄の酸化物による大気汚染を減少させることです。

太陽熱は、将来重要性を増すに違いないエネルギー資源です。家庭と商業分野、ハイテク産業活動などで特に重要になるでしょう。しかし、太陽熱はどこにでもあるが、一個所にかたまっていないという特質があり、利用方法もこれに大きく左右されるでしょう。光電池を用いて直接転換する方法は、電池の変換効率が向上して単価が下がれば開発が進むでしょう。

海水に含まれている重水素を利用する熱核融合は、原理的には無尽蔵のエネルギー源です。近い将来、実験的な磁気閉じ込め装置を利用し、重水素と三重水素の核融合臨界プラズマ条件を達成できるかもしれません。しかし、技術的、経済的に克服しなくてはならない問題はあまりにも大きく、地球上で核融合エネルギーを大規模に活用できるようになるかどうかは予断をゆるしません。

さまざまな理由から、開発途上国が核分裂エネルギーを利用できるようになるまでには、かなり時間がかかるとみてよいかもしれません。核分裂エネルギーは当面、最も工業化の進んだ国にだけ可能なものにとどまるでありましょう。先進工業国は、いずれは開発途上国もこの種のエネルギーを利用できるように援助しなくてはならないでしょう。それまでの間、先進国は、石油、ガス、あるいは石炭など、すぐ手に入り、使い方もやさしいエネ

ルギー資源を開発途上国に残しておくために、自らは核エネルギーの利用を増やすべきでありましょう。

世界で工業化が進むにつれ、電気の比重も高まるでしょう。電気は多様であり多数の利用方法が可能だという特質があるからです。このことは核エネルギーの開発を促進するでしょう。核エネルギーは発電に特に適しているからです。しかし、将来、核エネルギーは、あまり大きくない特殊原子炉による、熱の生産に大きな役割を果たすようになるはずで

す。増殖炉をもった発電所で核エネルギーの平和利用が行なわれる日がくるでしょう。こうして人類は、将来何世紀にもわたってその必要を満たすことのできるエネルギー源をもつことになるでしょう。プルトニウムはその化学的、核的な特質のゆえに、厳しい規制を要求されるでしょう。各国は、プルトニウムの取り扱い、輸送、さらには、その利用の連続的な段階に対応する一連の産業活動一般をコントロールするこうした規制に従わなくてはならないでしょう。増殖炉の一般的利用は、秩序がどこでもいつでも維持されることを要求するでしょう。そして、それが逆に増殖炉の利用を促進することになると期待できるのです。

21世紀には、宇宙の探査が素晴らしい進歩を遂げるのが確実です。長期間にわたり、宇宙船を推進したり、惑星間に設けた宇宙ステーションにエネルギーを供給するには、特別な性質をもった原子炉が必要となるでしょう。これらの目的のためには、液体金属冷却高速中性子炉が特に適したものとなるでしょう。

核分裂エネルギーの宇宙における利用は、

現在、その端緒をやっと垣間見ることができ
るにすぎない無数の宇宙探査旅行を可能にする
でしょう。こうした実際的な応用を超えて、
私はここに、なによりも、人類の進化の歴史
を通じて、宇宙の神秘を探るという大胆な試
みを可能ならしめてきた人類の冒険と内なる
必要性における新しい一歩を見るのでありま
す。

ここにおいて、人間は自己の最も大いなる
高貴さを見出し、人間の存在理由そのもの
となりうるのです。

DEVELOPMENT OF ENERGY AND THE FUTURE OF MANKIND

Georges Vendryes

The progress of civilization has been conditioned by mastering sources of energy that are ever more powerful, more concentrated and more manageable. This was illustrated by the industrial revolution of the 18th century, sustained by the opening up of the first coal mines and marked by the invention of the steam engine. In the 19th century, the understanding of electro-magnetic phenomena opened the way for the use of electric and electronic techniques in a multitude of domains (electric power, lighting, heating, communications, data processing, etc.) which change our daily lives at an ever-increasing rate.

The energy used by man today, in one form or another, comes mainly from solar radiation. The only exceptions are the two nuclear energy substances: uranium, produced billions of years ago through the nucleosynthesis in stellar explosions, and deuterium, formed in the primeval fireball a few minutes after the big bang.

The energy consumption of the 5 billion human beings inhabiting the earth today represents the equivalent of 12 billion tons of coal per year, but it is unequally distributed. While each Canadian or Scandinavian uses an average of 10 tons of it, an Ethiopian peasant does not even use 50 kilograms. As long as disparities so intolerable as this are not corrected, there can be no peace and stability in the world.

The population of the earth will have doubled half a century from now. To satisfy its requirements, under conditions that provide for the well being and dignity of each human being, immense resources must be mobilized. No energy sources known today can be forgotten. We must also count on scientific and technical progress to discover new ones in the future.

Nuclear energy is one of these sources. The 400 nuclear plants existing today in the world produced 1,600 billion kWh in 1987, i.e. 16 % of the electricity generated in the whole world.

Where they are properly managed, they operate with an exceptional level of availability and reliability.

Nevertheless, a large number of men and women across the world are today extremely worried about the use of nuclear energy. This poses a true problem for society, one which needs to be dealt with seriously, objectively and a clear and straightforward manner.

During the last few centuries, science and technology have bestowed blessings on mankind that would have been impossible for our ancestors to imagine. It would be against all reason to want to benefit from the advantages of progress and at the same time refuse to take on any of its constraints. However it is imperative that the potential inconveniences that it includes be defined within boundaries that are acceptable for the health of humanity and the quality of the environment.

The Cherebyl accident was indeed tragic but figures cited thereafter, in a panic situation, regarding the casualties caused by the radioactive cloud which escaped from the plant, are meaningless and must be rejected.

The earth is a fragile ecological niche. The fact that the ozone layer, which at high altitudes is protecting us from the ultraviolet radiation from the sun, is starting to disappear in places, is a real source of worry for us. The steady increase in the proportion of carbon dioxide in the atmosphere, an inescapable consequence of the combustion of coal and hydrocarbons, will possibly lead to harmful, irreversible effects on the climate of our planet within a hundred years' time.

By objectively comparing the long-term effects of the various energy vectors, it would not be scientifically honest to claim that nuclear energy is less ecological than other forms of energy.

The results that have already been obtained regarding its use for the generation of electricity in numerous countries across the world are in fact remarkable. The Japanese program is

exemplary in this light, through its continuity, its consistency, and the quality of its achievements insofar as concerns both the power plants themselves and the various industrial installations of the nuclear fuel cycle.

This is particularly the case in the field of fast neutron breeder reactors (LMEBR), where the Japanese program is not without recalling that of Western Europe. It consists of a series of logically linked steps: the experimental Joyo reactor, followed by the Monju prototype station being built, which will in the future be followed by a first demonstration plant with a power of over 1,000 MWe. The similarity of their technical options and objectives should encourage the creation of a true association between Japan and Western Europe.

Now that the fast neutron breeder reactor systems have demonstrated their industrial feasibility, they must still prove that they are economically competitive with the present-day light water nuclear power plants. Commercial success of the fast neutron reactor is within our reach, but perhaps not for another quarter of a century. In fact, the date that it will occur depends partially on external factors, such as the price of natural uranium on the international market.

Forecasts concerning the future of energy in the world can only be made with the greatest care, since it is impossible to imagine the disruptions that are likely to bring about entirely new discoveries or unexpected improvements in existing techniques.

Mankind will have to use a wide variety of energy resources, both to meet its extremely varied requirements and to ward off the hazards of a monoculture.

For a number of developing countries, where wood is often still the basic fuel, it is undoubtedly through the intensive use of fossil fuels that the transition to easier conditions of life will be made.

It can be predicted that the low-price oil and gas reserves of the earth will be exhausted in

a century, but for some uses such as air transport, it is difficult to see how to substitute hydrocarbons in any way.

The world's coal reserves are vast should last several centuries. Their wide utilization however poses some difficulties. The operation of mines might be faced with problems as regards workers and environmental protection. There is generally inadequacy between the location of deposits and the location of use (i.e. industrial and urban concentrations), which poses major transportation problems, whether it be by land, river or maritime transport. Considerable progress is expected in the use of fossil fuels in power plants, through new techniques such as fluidized beds. One basic objective is to considerably reduce the pollution resulting from nitrogen and sulfur oxides contained in smoke and fumes.

Solar radiation is an energy source whose importance should increase in the future, particularly for residential applications and in the commercial sector, and for advanced-technology industrial activities. Its privileged fields of use will depend on its specific characteristics, above all due to the fact that it is present everywhere, but in low concentrations. The processes using direct conversion through photovoltaic cells can be expected to be developed as the yield of these cells increases and their unitary cost goes down.

Controlled thermonuclear fusion in principle offers an inexhaustible source of energy, using the deuterium contained in sea water. We can hope that in the near future the physical conditions of the break-even in a deuterium and tritium plasma will be obtained in an experimental magnetic confinement device. The technological and economical problems to be overcome are nevertheless of such an amplitude that it is not at all certain that it will be possible to achieve the use of the fusion energy on earth at any significant scale.

For a whole list of reasons, we may anticipate that it will be a long time before the

developing countries will be able to take advantage of nuclear fission energy, which would during this time remain the privilege of the most industrialized nations. The advanced countries will have to help the developing ones as much as possible so that these too can take advantage later on of this form of energy. In the mean time, the advanced countries should increase the use that they themselves make of nuclear energy in order to reserve for others energy sources such as oil, gas or coal, which are more immediate and easier to use.

As industrialization increases in the world, the share of the electricity vector will also increase, due to the fact of its versatility and capability of adapting to multiple usages. This fact should encourage the development of nuclear energy, which lends itself particularly well to electricity generation. Nevertheless, nuclear energy should later on play a significant role in the production of heat through modest-sized specific reactors.

The day will come when the peaceful use of nuclear energy will be through power plants equipped with breeder reactors. Mankind will therefore have available an energy able to provide its requirements for many centuries to come. The chemical and nuclear characteristics of plutonium will impose rigid rules, which all countries will have to abide by, controlling its handling, transport and more generally any chain of industrial operations marking the successive steps of its use. The general use of breeder reactors will require that order be present everywhere and at all times, and we can even hope that it will contribute to its implementation.

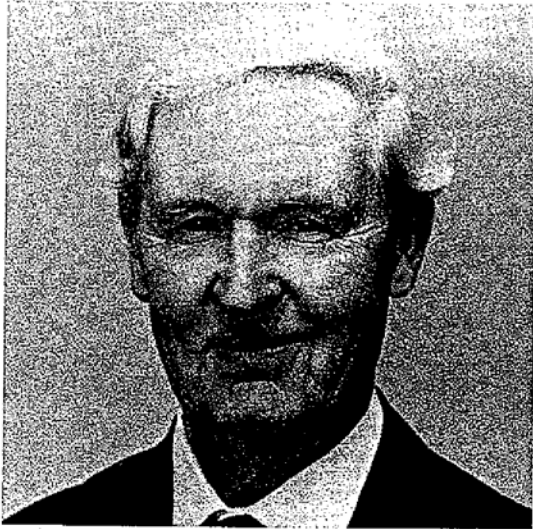
In all probability, the 21st century will bring with it spectacular progress in terms of space exploration. The propulsion of space vehicles for long periods of time and the energy supply of stations isolated in interplanetary space will require nuclear reactors with specific characteristics. It can be anticipated that the liquid metal-cooled fast neutron reactor will prove to

be particularly well adapted to these usages.

The use of fission energy in space will make numerous missions possible, ones whose beginnings we are only catching a glimpse of today. Beyond practical applications, in this I see above all a new step in the adventure of mankind and the innate requirement which, throughout man's evolution, led him boldly down the halls of knowledge to explore the mysteries of the universe.

It is in this that man finds his greatest nobility and may finally be his very reason for existence.

予防医学分野「天然痘の根絶」共同受賞

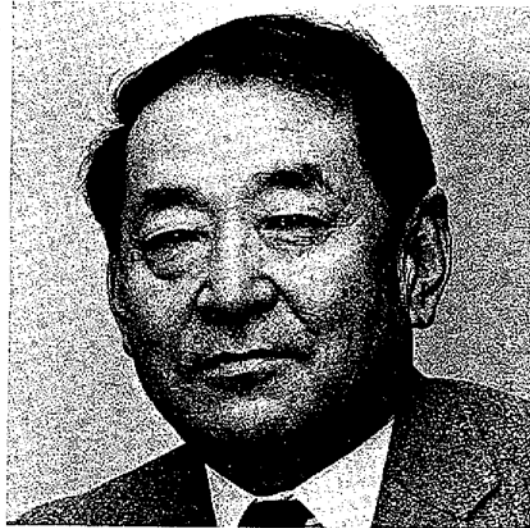


フランク フェナー博士

Dr. Frank Fenner

オーストラリア国立大学名誉教授。1914年
生まれ。

1978年以降、WHOの天然痘根絶確認委員
会委員長としてヘンダーソン・蟻田両博士の
遂行した天然痘根絶計画の評価を研究の一環
として行い、計画そのものの徹底に貢献した。



蟻田 功博士

Dr. Isao Arita

国立熊本病院院長。1926年生まれ。

WHOのアフリカ事務局、ジュネーブ本部を
経て、1977年から85年までヘンダーソン博
士の後任として二代目の世界天然痘根絶対策
本部本部長となる。

天然痘根絶対策を徹底的に実施するための
基礎知識の確立に寄与し、本疾患伝播の疫学
分析、自然宿主動物の調査、ワクチンの品質
向上、管理に関する研究、技術を完成させ、
その後の計画の遂行に貢献した。



ドナルド A. ヘンダーソン博士

Dr. Donald A. Henderson

ジョンズ・ホプキンス大学公衆衛生学部長。
1928年生まれ。

WHO(世界保健機構)の世界天然痘根絶対策本部初代本部長として、3,000年以上にわたり人類を苦しめてきた天然痘を1977年を最後に地球上から消滅させた、人類史に残る快挙の基礎確立に貢献。予防医学において必要不可欠とされる天然痘常在国の集団プログラム開発および従事者の教育・訓練にも力を注いだ。

天然痘とその克服への歴史

フランク フェナー

蟻田博士(東京会場)とヘンダーソン博士(大阪会場)の講演の前提として、病気としての天然痘——その臨床的な特徴と疫学——について、また、はるか昔から1965年、つまりWHOの天然痘根絶計画がスタートする直前までの天然痘とその克服への歴史を、簡単に述べます。

A SHORT HISTORY OF SMALLPOX AND ITS CONTROL

Frank Fenner

The longer lectures by Dr Arita(Tokyo) and Dr Henderson(Osaka) will be preceded by a short description of smallpox as a disease——its clinical features and epidemiology——and the history of smallpox and its control from ancient times until 1965, just before the Intensified Smallpox Eradication Programme of the World Health Organization was launched.

天然痘根絶計画の成功とその教訓

蟻田 功

1966年、世界保健機関 (WHO) のジュネーブ総会は、天然痘根絶のための特別強化対策費でふくらんだ1967年のWHO予算を、賛成票と反対票の差わずか2票で承認しました。このように、世界天然痘根絶対策は、多くの専門家や行政官の懐疑の渦のなかで、1967年に発足したのです。

WHOジュネーブ対策本部は、最初、使用ワクチンの90%がWHOの基準以下であるという難問と取り組まねばなりませんでした。3年間の国際的品質管理の努力により、使用ワクチンのほとんどが合格品となりました。開発途上国は、交通事情が極めて悪く、保健資源も多くありません。100%の予防接種が全人口に対して行なわれれば、天然痘は人だけに流行する感染症なので、根絶につながります。しかし、強化対策開始後2年にして、100%接種は、開発途上国の不完全な公衆衛生下部機構のため、およそ不可能であることがわかりました。そこで解決法として、集団接種をやめ、発生患者の探索とその患者の周囲だけの接種、すなわち「サーベイランス・封じ込め接種」に切りかえたのです。この方法により、南アメリカ、アフリカ、アジアの常在流行国が、次々と天然痘ゼロを報告しはじめました。

戦乱による天然痘流行の再燃、猿痘そう(天然痘類似疾患だが根絶に影響を与えないことが研究の結果わかりました)の発見、研究所天然痘ウイルスによる小流行など、対策の後退を危惧させる事例はいくつもありませんでしたが、すべて解決したのです。WHOが依頼した根絶確認委員会(19カ国からの専門家による)は、29カ国のかつての天然痘常在流行国とその周辺国の状態を検討し、地球上から天然痘

が消滅したことを確認しました。これを受けて、1980年、WHOはジュネーブ総会において天然痘根絶を宣言したのです。

天然痘根絶計画の成功は、国際協力の有効性と予防医学の重要性という2つの重大な教訓を示しています。その教訓は、現在進行しているWHOの予防接種拡大事業、ポリオ根絶計画、またエイズ特別対策にも生かされつつあり、かつて天然痘対策に従事した職員が、これら3つの対策で大活躍をしています。

この事業は、人類が、人種、政治、宗教の相違を越えて協力し、1つの重篤な流行病を地球上から消滅させたという人類史における特異な事例であり、また20世紀の予防医学の輝かしい勝利といえましょう。

最近WHOは、『天然痘とその根絶』という1500ページにおよぶ膨大にして正確な根絶の記録を出版しました。

SUCCESS OF SMALLPOX ERADICATION PROGRAMME AND LESSONS LEARNED

Isao Arita

The 1967 WHO budget approved by the World Health Assembly in 1966 represented a substantial increase over the previous year. This was because of the inclusion of the necessary funds for implementing an intensified smallpox eradication programme — even though many experts and health administrators were at the time sceptical about the feasibility of the programme. In 1967 the intensified programme was started priority to making as its first improvement of the vaccine quality being used in the programme. At that time almost 90% of the vaccine in use was not up to WHO standards. In three years, 80% of the vaccine came to meet WHO standards.

In many countries where smallpox was endemic, the strategy was a mass campaign to immunize the whole population. Since animals do not harbor smallpox, transmission can be interrupted if an entire population is immunized in a relatively short period of time. It soon became apparent, however, that 100% vaccination was an impossible task in view of the topography, poor communications and scarce health service resources. Therefore, a concept of surveillance-containment measures was introduced, which was designed to discover cases by strengthening the surveillance and vaccinating only those people in the immediate vicinity of the case. This strategy was fully developed during the first half of 1970's, resulting in the rapid interruption of smallpox transmission in many countries in South America, the Asian subcontinent and Africa, south of Sahara. In October 1977, the last endemic case was discovered in the horn of Africa.

There were a few difficulties such as the reoccurrence of smallpox epidemics in war affected areas, the discovery of monkeypox in humans and the occurrence of laboratory associated cases. These problems were all solved, however. WHO's "Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication" examined 79 countries (countries where the disease was once endemic or those adjacent to

them) and certified that smallpox had been eradicated throughout the world and would not return as an endemic disease. Based on this, in 1980 the World Health Assembly declared the success of the global smallpox eradication programme.

There are two important lessons to be learned from the programme. Firstly, that the international cooperation is useful and secondly, that the preventive medicine is less costly than the curative medicine. Such lessons are now being applied in the execution of WHO priority programmes such as expanded the programme on immunization, the poliomyelitis eradication programme and the special programme on AIDS. Many who had once worked for the smallpox eradication programme are now engaged in the above programmes.

The success of the smallpox eradication programme appears to be a unique achievement in the history of civilization in the sense that nations collaborated to eliminate a disastrous disease ignoring differences in race, religion and politics. It is a brilliant victory for preventive medicine in the 20th century. Recently WHO published a 1500-page monograph entitled "Smallpox and Its Eradication" which comprehensively documents on the eradication of the disease.

天然痘の根絶

ドナルド A.ヘンダーソン

1966年、世界保健機関は、天然痘根絶計画推進のために240万ドルを投じることを決議しました。そして、この計画は、翌1967年1月より開始されることになったのです。しかし、10年のうちに成果が得られるであろうという希望的観測とはうらはらに、大方の出席者は、実際には、その成功の見通しには懐疑的でした。それも無理はありませんでした。当時、天然痘は、人口にして10億人以上にもおよぶ30カ国以上で風土病として蔓延していました。これらの国の多くは、貧しく人口密度の非常に高い国々でした。年間1,000万から1,500万人もの患者が発生していたのです。この障壁は越えがたく、実際、有効な策もほとんどない状態でした。

私たちは、この天然痘根絶計画を開始するにあたり、2つの柱を立てました。その1つは、天然痘が蔓延するすべての国において、人口の80%に薬効の確かな天然痘ワクチンの予防接種を行なうことでした。第2には、天然痘が発生したときにそれを検知できる広範囲にわたる通報システムを確立して、感染経路を調べ、患者を隔離するとともに患者の接触者に予防接種を行なってその急発生を阻止することでした。

この計画は1967年以前にとられていたものとは次の点で異なっていました。すなわち、1967年までは、成果は、天然痘の予防接種を受けた人数でとらえられていて、使用されたワクチンの薬効が確認されることはほとんどなく、また、報告された予防接種件数が正しいか否かもほとんど確認されていませんでした。患者発生時の通報体制を改善させるような策は何らとられず、実際、後の調査で明らか

になったように、当時、現実にはわずか100例に1例しか報告されていない状態でした。

私たちは、年間2億5000万回分以上のワクチンが必要という見積もりを立てました。もし、すべてを購入するとなれば、それは予算総額を越えてしまうでしょう。そこで、私たちは、寄付をつのると同時に、開発途上国の研究所と協力して、彼らが独自にワクチンを生産できるよう援助指導することにしたのです。

1968年には、米国のワイエス研究所で開発されたまったく新しい型の接種器具の実地テストを行ないました。それは、二枝状の針で、ワクチン中に浸すと、毛細管現象によってワクチンが二枝の間に確保されます。これをすばやく15回打つことにより、確実な予防接種が行なえる十分量のワクチンウイルスを接種することができました。必要なワクチン量は、従来の方法の1/4になり、また、接種者も10~15分の練習でその技術を修得することができます。しかも、その針は安価で、滅菌して何度でも再使用が可能なものでした。

予防接種運動期間中、私たちは、少なくとも人口の80%の者が予防接種を受け、その接種が成功していることを確かめるために、接種を行なってきたサンプル地域を訪れる調査班を組織しました。

しかし、この天然痘根絶運動の中で最も重要なことは、天然痘患者の監視を加えたことでした。その“監視”は、天然痘患者の発見および通報の割合を向上させるためのさまざまな活動から成っていました。私たちは、天然痘患者“ゼロ”を目指しました。この運動の成果を把握するためには、どのくらいの発症件数があるのかを把握する必要があったの

です。そして、どのような人の集団に天然痘が発生するのかを絶えず調べることにより、最も天然痘に感染しやすい人の予防接種を確実に行ない、また、患者の隔離および接触者への予防接種によって急激な発生をくい止められるよう、方策を修正することができました。移動研究班は各地の医療センターや病院を訪れ、天然痘発症件数を毎週報告するよう要請しました。そして、天然痘発生が通報されると、研究班はただちに調査を行ない、感染を防いだのです。

天然痘撲滅計画は、1967年から1969年にかけては感染のひどい国から始められ、1971年にはすべての国について実施されるようになりました。アフリカ諸国の大多数および南北アメリカでの成果は著しいものがありました。1970年までに、天然痘の発生国数は33カ国から17カ国へと減少し、1973年には、天然痘が発生するのは、インド亜大陸、ちょうどこの計画が開始されはじめたばかりのエチオピア、およびボツワナのみとなり、ボツワナの天然痘については、翌年以降根絶されました。

しかし、インド亜大陸の場合は非常に困難であることがわかりました。私たちがアフリカで行なってきたような努力もほとんど成果をあげなかったのです。アジアの天然痘が発生する地方では、7億近くもの人が、地球上で最も人口密度の高い地域に住んでおり、彼らは、頻りに、しかも汽車やバスによって広い範囲にわたり行き来していました。多くの天然痘患者が都市部で感染し、そして村へ帰って治るか死亡するかしました。この病気はみるまに、広い地域にわたって蔓延したのです。

1973年の夏、特別な運動が企画されました。

健康管理に従事するすべての人が、毎月1週間にわたって、インドのすべての村——その後、すべての家庭——を訪れ、患者の発見にあたるというものです。患者が発見されれば、専門の研究班が急行して、感染をくいとめます。その理論的数字たるや、12万人の医療スタッフを1億戸以上の戸別訪問に割り当てるといふ、途方もないものでした。

最初の調査は10月に行なわれました。結果はおそろしいほどのものでした。しかし、この調査計画によって、それまでより迅速に、より多くの感染経路が発見されたのです。そして、いったん発見されさえすれば、感染はくいとめることができました。調査結果は着実によくなってきました。そして、より確実な方法が用いられたのです。患者が減少するにつれ、新たに患者の発生を通報した村人に報奨金を与えたのです。インドでの方法は、その後パキスタン、ネパール、バングラデシュでも使われるようになりました。

1974年の夏、私たちはアジアでの天然痘根絶達成を確信しました。そして、10月16日に発生した患者が最後の症例となったのです。

残るはエチオピアばかりとなりました。しかし、この国は難題を抱えていました。エチオピアでは、2,500万人の国民が、日本の3倍もの面積に相当する砂漠や高原台地に散在して暮らしていたのです。現在でも、国民の半数が、あらゆる交通道路から1日以上歩かなければならない距離に住んでいる国です。そして、医療スタッフはほとんどいませんでした。日本、米国、オーストリアからのボランティアを含む勇敢な研究班は、徐々にこの病気を除去してゆき、1976年8月、最後の感染

経路が断たれたのです。

しかし、終局までにはもう一幕ありました。当時、エチオピアで参戦していたソマリア人ゲリラたちが、自国へ天然痘をもち帰ったのです。最初の天然痘患者は1976年9月に出現しました。そして、なおもう1年の天然痘撲滅運動がソマリア全土でくり広げられました。しかし、ついに感染の最後の鎖は断たれたのです。ソマリアのメルカ出身のコック、アリ・マーリンが、さかのぼること少なくとも3,000年にわたって延々と続いてきた感染の輪の最後の患者となりました。10年という最初の目標には遅れはしたが、わずか9カ月と26日後のことでした。

残る問題は2つありました。(1)天然痘撲滅が達成されたことをどのようにしたら確かめられるか、(2)私たちがそれを確信しているにせよ、どのようにしたら政府当局者にも十分な確信を与え、予防接種の廃止を認可させることができるか、の2点です。

天然痘が存続するためには、人から人へと伝染し続けなければなりません。したがって、感染が存続しているならば、増え続ける患者の1人を探し出すにせよ顔のあばたを探すにせよ、その形跡は時がたつにつれ明らかになってくるでしょう。私たちは、その国で最後の患者が発生した後、天然痘と確認され得る患者を通報した者すべてに報奨金を与えるという宣伝を行ないました。同時に、特設班を編成し、広い地域にわたってくり返し戸別訪問調査を行なったのです。患者は発見されませんでした。

天然痘根絶の完了を第三者に確信させるためには、かつての感染国すべてについて、最後

の患者が発見されてから2年以上経過した後、各国を訪問する国際委員が任命されました。委員たちは、計画の詳細な報告をまとめ、実際に各国をまわってこれらを確認したのでした。

ついに1978年、WHOの会長は、グローバル委員会に対し、全世界的に天然痘根絶が達成されたことを独自に調査確認するよう指示しました。2年にわたる調査後、委員長は、天然痘が根絶したという十分な証拠があると世界保健機関に報告することができました。今や、天然痘予防接種は廃止され、国際的な予防接種証明書は必要なくなったのです。

現在では、天然痘ウイルスは、ガラスビンに封入されてわずか2つの研究所に残っているだけです。

予防接種や検疫隔離を廃止することによって節約になる金額は、年間20億ドルに達すると推定されます。これに対し、この計画に対して与えられた国際的援助は、平均すると年間わずか800万ドルでした。

この計画では、いかに費用をかけずに効果的に疾病予防を行なうことができ、またそれがいかに開発途上国にとって重要であるかを明らかにしました。免疫学的処置を基本においた予防はことさら適切な方法です。事実、WHOは、この天然痘根絶計画にならって、6つの重大な感染症から年間1億の新生児を守る全世界的免疫処置計画を開始しています。

私たちは、健康という目標に向かって、長く困難な道のりを少しずつ歩んできましたが、そこに重要な一歩が記されました。私たちは、予防医学と公衆衛生の分野でさらに新たな成功をおさめることが可能であるという確信をもったのです。

THE ERADICATION OF SMALLPOX

Donald A. Henderson

In 1966, the World Health Assembly voted to commit US \$2.4 million to intensify the Program of smallpox eradication. This program began in January 1967. Although hope was expressed that the goal could be achieved in 10 years, most delegates were, in fact, skeptical of the prospects for its success. Their doubts were understandable. Smallpox at that time was then endemic in more than 30 countries with a population of more than 1,000 million persons. Many of these countries were among the world's poorest and most densely populated. In all, there were between 10 and 15 million cases occurring each year. The obstacles were formidable and the resources available were few indeed.

We began the program with a two-fold strategy. First was to vaccinate 80% of the population in all endemic countries with smallpox vaccine of assured potency. The second was to establish a comprehensive reporting system which would detect cases of smallpox when they occurred and to investigate and to contain outbreaks by isolation of the patient and vaccination of his contacts.

The strategy was different from that which had been employed before 1967. Until 1967, progress in smallpox control had been measured in terms of millions of persons vaccinated. Little had been done to assure that the vaccine in use was potent or that the numbers of vaccinations being reported were accurate. Nothing had been done to improve the reporting of cases and, indeed, as studies later revealed, only one case in 100 was actually being reported at that time.

We estimated a need for more than 250 million doses of vaccine each year. If purchased, this would have exceeded the entire budget available to us. And so, we sought donations while, at the same time, we worked with laboratories in the developing countries to help them produce their own vaccine.

In 1968, we field tested a remarkable new invention developed by Wyeth Laboratories in

the U.S.A.—the bifurcated needle. The needle was dipped into the vaccine. By capillarity, vaccine was held between the tines and 15 rapid strokes implanted sufficient vaccine virus to assure successful vaccination. Only one-fourth as much vaccine was required as had been required with older techniques. Vaccinators could be trained in 10 to 15 minutes. The needles were inexpensive and could be sterilized and reused many times.

During vaccination campaigns, we organized teams which visited a sample of the areas which had been vaccinated to verify that at least 80% had been vaccinated and that the vaccinations were successful.

The most important component of strategy in the campaign, however, was the addition of surveillance for smallpox cases. "Surveillance" incorporated a number of different activities designed to improve the detection and reporting of smallpox cases. Our target was "0" cases of smallpox. To measure progress, we had to know how many cases were occurring. By continually determining which groups of individuals were developing smallpox, we were able to alter our strategy to assure vaccination of those who were most frequently afflicted and to stop outbreaks by isolating patients and vaccinating their contacts. Roving teams visited health centers and hospitals to ask that they report cases each week. When cases were reported, the teams promptly investigated then and contained the outbreaks.

Between 1967 and 1969, programs began in most infected countries and by 1971, all were in operation. Progress in most of Africa and the Americas was rapid. By 1970, the number of endemic countries had decreased from 33 to 17. By 1973, smallpox was confined to the Indian subcontinent, to Ethiopia whose program had just begun and to Botswana which became free of smallpox later that year.

The Indian subcontinent, however, proved to be a formidable challenge. Efforts such as we

had made in Africa had little impact. In the endemic Asian areas, nearly 700 million people lived in the most densely populated regions on earth. They traveled frequently and for long distances by trains and buses. Many smallpox patients, infected in cities, returned to their villages to recover or to die. The disease spread rapidly and widely.

During the summer of 1973, a special campaign was planned. All health workers, during one week each month, would visit every village in India—later every house—in search of cases. When cases were discovered, special teams moved in to contain the outbreaks. The logistics were formidable—120,000 workers were assigned to visit over 100 million households.

The first search took place in October. The results were appalling. However, with the search program, more outbreaks were found, and more rapidly. Once found, they could be contained. The quality of the searches steadily improved. More rigid control measures were used. As cases decreased, a reward was offered to the villager who reported each new case. Techniques employed in India were soon adapted for use in Pakistan, Nepal and Bangladesh.

By the summer of 1974, we knew that eradication in Asia could be achieved. And, on 16 October, the last Asian case occurred.

Only Ethiopia remained to be conquered. Ethiopia, however, was a challenge unto itself. It was a country of 25 million people scattered across desert and highland plateau in an area three times larger than Japan. It is a country where half the population lives more than a day's walk from any accessible road. Health staff were few. Gradually an intrepid team, including volunteers from Japan, the U.S.A. and Austria, eliminated the disease and in August 1976, the last outbreak was contained.

There was, however, one last chapter. Somali guerrillas, then fighting Ethiopian forces, brought the disease back to Somalia.

The first cases were reported in September 1976. For yet another year a smallpox campaign was waged throughout Somalia. But, at last, the final chains of transmission were severed. Ali Maalin, a cook from Merka, Somalia, proved to be the last case in a continuing chain of infection extending back at least 3,000 years. The 10-years time target had been missed, but only by 9 months and 26 days.

Two questions remained: (1) How could we be certain that eradication had been achieved; and (2) even if we were confident, how could national authorities also be sufficiently confident to permit them to stop vaccination?

Smallpox, to persist, had to continue to spread from person to person. Thus, evidence of persistent transmission would be increasingly apparent with time, either through detection of one of an increasing number of cases or through detection of facial scars. After the last cases occurred in a country, we publicized a reward to be given to anyone who reported a case which could be confirmed as smallpox. In addition, special teams conducted repeated house to house searches over vast areas. No cases were found.

To provide assurance to others that eradication had been achieved, international commissions were appointed to visit each previously infected country after at least two years had elapsed since the last case. The commissions reviewed detailed reports of the programs and verified these through visits in the field.

Finally, in 1978, the Director-General of WHO appointed a Global Commission to satisfy themselves personally that global eradication had been achieved. After two years' work, the Chairman was able to report to the World Health Assembly that there was adequate evidence. Vaccination has now been stopped and international vaccination certificates are no longer needed.

Variola virus is now confined to glass vials in just two laboratories.

The savings to be realized because of the cessation of vaccination and quarantine measures are estimated to be U.S. \$2,000 million dollars each year. In comparison, international assistance to the program amounted to an average of only U.S. \$8 million per year.

The program illustrates how inexpensive and effective prevention can be and how applicable it is for developing countries. Prevention based on immunization is especially applicable. Indeed, WHO has built on the smallpox program to begin a global program of Immunization to protect the 100 million newborns each year against six major infectious diseases.

A small but important step has been taken in a long and difficult journey toward better health but it taking that step, we have renewed confidence that other successes in prevention and public health are possible.

予防医学分野「エイズ原因ウイルスの発見と診断法の開発」共同受賞



リュック モンタニエ博士

Dr. Luc Montagnier

パスツール研究所，ウイルス腫瘍学部長。
1932年生まれ。

パスツール研究所の共同研究者を率い、
1983年、世界に先駆けて後天性免疫不全症候
群(AIDS)の病原体であるヒト免疫不全症ウ
イルス(HIV)を発見、HIV研究の糸口を開い
た。さらに実用的な血清診断法を開発し、健
康感染者や感染血液の確認を容易にし、基本
的予防対策の確立に貢献。



ロバート C. ギャロ博士

Dr. Robert C. Gallo

アメリカ合衆国国立がん研究所，腫瘍細胞
生物学部長。1937年生まれ。

独自の研究グループを率い、ヒトT細胞培
養法を確立し、HIVのウイルス分離に成功、
そのAIDSとの関連解析に貢献。ウイルスの検
出、感染経路の解明、ウイルス学的性質の解
析、さらにHIVや抗体の確認などに積極的に
参加し、現在最も有効な治療薬アジドチミジ
ン(AZT)の開発研究をはじめ、ワクチンを目
指した遺伝子工学によるウイルス抗源の生産
においても先駆者の人物。

AIDSレトロウイルス

リュック モンタニエ

動物のレトロウイルス、つまりトリ白血病ウイルスが初めて発見されたのは20世紀のはじめでしたが、ヒトの病気にかかわるレトロウイルスが認識されるようになったのは、ごく最近のことです。そして、この問題は、おそらくエイズの流行によって今世紀末まで続くでしょう。

私がウイルスについて興味をもったのは30年以上も前のことでしたが、当時「RNAガン・ウイルス」と呼ばれていたレトロウイルスの研究をしようと決めたのは、1965年のことでした。これらのウイルスの分子生物学的な説明は、その頃まだなされていなかったのです。それらの遺伝物質はRNAと想像されていましたが、明らかにされてはおらず、それらの複製機構もまったくわからなかったのです。

1970年代のはじめに、2つの重要な発見がありました。それは、レトロウイルスについての知識にとどまらず、現代の分子遺伝学やガンの研究に対して、まさに著しい一大展開をもたらしたのです。その1つは、テミンとバルチモアによる逆転写酵素の発見です。この酵素は、ウイルスRNAをDNAに転写するもので、転写されたDNAは宿主細胞のDNAに組み込まれます。もう1つは、ヒルとヒロバによる「プロウイルスDNAは感染性をもち、ウイルスの遺伝情報をすべて保持している」という最初の証明です。

その当時、実験室や家畜で示されたモデルを基にして、多くの研究者がガンに関係したヒト・レトロウイルスの探索に没頭していました。これらの探索は成功しませんでした。発ガン性のレトロウイルスについての研究から、ガンに関与した修飾された細胞の遺伝子

の発見がもたらされました。これがガン遺伝子です。日本で最初に発見された稀れな白血病の1つである成人T細胞白血病でのみ、ヒト・レトロウイルス (HTLV-I) が関連していることがわかりました。これを最初に報告したのは、本日ともに授賞する私の友人のR. ギャロ博士のグループでした。また、そのウイルスを発見してすばらしい研究をしたのは、日本の三好博士と日沼博士と吉田博士と彼らの協力者です。

1979年に、私は、協力者のJ.C. チェルマンとF. バル・シヌーシとともに、私たちがマウスのレトロウイルスで得た観察をヒトのレトロウイルスの研究に適用してみました。他のウイルスと同様に、レトロウイルスに感染した細胞は、インターフェロンをつくり出します。インターフェロンに対する抗体によって、インターフェロンの活性を抑制すると、ウイルスの複製が著しく増加しました。

しかし、これだけ改良して、短期間でのヒトのガン細胞の初代培養を何回やっても、レトロウイルスは検出できませんでした。いくつかの乳ガンで、レトロウイルスのDNAが関与している可能性を間接的に証明できただけだったのです。いわゆる、“進歩の推進力”です。おもしろいことに、これらの塩基配列が、ガン細胞だけでなく、患者の血液から培養したTリンパ球からもみつかりました。このことから、私は、多くのガン患者からの抗インターフェロン抗体とT細胞成長因子を加えて、Tリンパ球を培養することにしました。同じ方法は、エイズ患者や持続性のリンパ節腫症患者にも適用しました。リンパ節腫症は、時として数年のうちにエイズになる前兆でもあ

ります。私たちは幸運にも、最初のリンパ節腫症の患者のリンパ節の培養から、リンパ節腫症関連ウイルス、LAV(後にHIV-1と呼ばれる)ウイルスを分離することができました。

さらに驚いたことに、そのウイルスは、その当時、唯一のヒト・レトロウイルスであったHTLV-Iとは、抗原的に著しく異なっていたのです。私たちがみつけたウイルスは、新種でしかも、ウマ感染性貧血ウイルスと少し関連性があることがわかりました。ウマ感染性貧血ウイルスは、ウマに激しい(時として致命的な)貧血を引き起こすレンチウイルスです。

1983年の間に、私は研究者と臨床医のチームを編成し、エイズに、この新しいレトロウイルスが関係していることを証明する方向で研究を計画しました。既に名を挙げたウイルス学者のほかに、免疫学者のJ.C.グルックマンとD.クラッツマン、臨床医のW.ローゼンbaumとC.グリッセリとE.ビルマー、臨床ウイルス学者のF.ブラン・ベチネとC.ルージオー、疫学者のJ.B.ブルネの大いなる力添えに感謝したいと思います。

1983年の間に、私たちは、主なりスクグループに属する典型的な患者からLAV類似ウイルスを分離することができました。このリスクグループとは、複数の相手をもつホモセクシャルの人々、血友病患者、静注麻薬使用者、中央アフリカの人々です。私たちは患者のみでなく、ウイルスの健康保有者の抗体を検出するためにELISAとRIPAテストをセットアップしました。

私たちは、Tリンパ球においてウイルスの細胞変性効果を発見し、T4リンパ球のみが

感染することを示しました。1984年5月までに、私たちは、その新しいウイルスがAIDSの原因になるという証拠をほぼ得たのでした。このことは、ギャロ博士たちの重要な貢献をいささかも減ずることにはなりません。共同研究で彼らが見つけたHTLV-IIIは、実質的にほぼLAVと同じであることが明白となったのでした。

このことは、1984年の終わりに両ウイルスがクローン化され、塩基配列も解明されたことによってより明確となりました。ここで驚いたことがわかりました。すべてのレトロウイルスに典型的な遺伝子がある一方、エイズウイルスは、いくつかの新しい遺伝子をもっていて、その遺伝子はウイルスの発現を制御し、おそらく細胞において有害な効果を及ぼすらしいのです。W.ハッセルティンとF.ワングスタールたちのグループは、ある1つの遺伝子(TAT)が、別のウイルス遺伝子に対して、トランスの転写活性効果があることを確認しました。私たちは最近、また別の遺伝子であるFが、リンパ球のシグナルの伝達におそらく関与しているであろうことを確認しています。他の分離株の塩基配列を決めることにより、このタイプのウイルス(特にアフリカの人から分離した2つのウイルス)では、遺伝子の変異が大きいことがわかりました。そしてそれは、エンベロープの部分で著しかったのです。

さらに私たちは、1985年に、西アフリカに住むAIDS患者から、遺伝的にもっと離れたウイルスで現にHIV-2と呼ばれる新しい型のウイルスを分離しました。それ以来、多くのHIV-2の分離が行なわれ、それらのAIDS

との関係が認められています。

私たちは、HIV-2が同じような生物学的特性をもち、HIV-1、HIV-2ともに、ウイルスのエンベロープが同一のレセプターであるCD4分子と結合することを示すことができました。2つのウイルスの主な違いは、遺伝子配列にあり(50%以上違っている)、いかに自然が同じ生物学的特性で2つの解決法を見出しているかは、驚くべきことです。実際、アカゲザルにAIDS様の症候を示すシミアンウイルスは、HIV-2と同一ではありませんがよく似ています。HIV-2の起原は、このウイルスにあるのかもしれませんが。

HIVの分離は、輸血や血液製剤によるウイルスの混入を防止する方法や、有望な治療法のデザインやワクチンの開発に向けて道を開きました。しかし、私たちが治療やワクチンのために正しい解決法をすぐに見つけることができる望みは少ないといえます。

分子レベルでのウイルスの知識と疾患の病理生理学との間には、まだまだ多くのくい違いがあるからです。なぜ比較的少量のT4リンパ球やマクロファージの慢性感染によって、それがたとえ日和見感染やガンが一見したところ治ったかにみえた患者でさえも、全身の免疫系がとり返しのつかない病気になったり、致命的な疾患になりうるのかを理解することは、特にむずかしいのです。

この現象を理解することは、合理的な治療法をさがすには必要不可欠です。

同様に、ウイルスへの感染と臨床症候が現われるまでの間に、長い期間がある理由がわかっていません。ウイルスはこの期間の間に変わるのでしょうか。免疫刺激の役割は何か

のでしょうか。

ワクチンの問題もまた、きわめてむずかしいテーマです。外見上はこのウイルスは抗体や細胞障害応答に対して保護するエンベロープという重要な部分をもって構成されています。これらの部分を免疫原にする試みは、防御ワクチンを手に入れるためには、まだ不足しています。

エイズウイルスについての基本的な研究にはまだまだ多くのことが残されているのです。同僚とともに、私はこの恐ろしい病気の根絶に向かって、いかなる努力をもおしまわないでしょう。

THE AIDS RETROVIRUSES

Luc Montagnier

Although the first animal retrovirus, avian leukosis virus, was discovered at the beginning of this century, the involvement of retroviruses in human diseases has been only recently recognized, and it will probably dominate—through the AIDS epidemic—the end of this century.

My interest in viruses began more than 30 years ago, but I really decided working on retroviruses—called at that time RNA tumor viruses—in 1965. Not much was known then about the molecular biology of these viruses: their genetic material, assumed to be RNA, was ill-defined, and their mode of replication was completely ignored.

At the beginning of the 1970s, two important discoveries were really a breakthrough not only for the knowledge of retroviruses themselves, but also for modern molecular genetics and studies on cancers: that by Temin and Baltimore of the reverse transcriptase, the enzyme which allows transcription of the viral RNA into DNA, the latter becoming integrated into the host cell DNA, and the first demonstration by Hill and Hillova that proviral DNA was infectious and contain all the genetic information of the virus.

At that time, a number of laboratories engaged themselves in a search for human retroviruses associated with cancer, following the models shown by laboratory or domestic animals. This search was unsuccessful, while the work on transforming retrovirus led to the discovery of modified cellular genes involved in cancers, the oncogenes. Only a rare form of leukemia, first described in Japan, adult T cell leukemia, was found associated with a real human retrovirus, HTLV-I, first described by my colleague which is honoured today, Dr. R. Gallo and his group, and also discovered and well studied in this country by Drs. Miyoshi, Hinuma, Yoshida and their coworkers.

In 1979, with my associates J. C. Chermann and F. Barre-Sinoussi, I started application to the search of human retroviruses of an obser-

vation we made in mouse retroviruses: like other viruses, cells infected by retroviruses are making interferon. If we suppress the action of interferon by antibodies raised against interferon, the virus replication is significantly increased.

But even using this improvement we could not detect any retrovirus in many short term primary cultures of human cancer cells. We had only indirect evidence of possible involvement of retroviral DNA sequences in some breast cancers, so called at "poussées évolutives". Interestingly, such sequences were not only found in the tumor cells but also in the cultured blood T lymphocytes of the patients. This led me to undertake T lymphocyte cultures (with anti-interferon serum and T cell growth factor) from many cancerous patients. The same method was applied to AIDS patients or patients with persistent lymphadenopathy, a sign which sometime precedes by years the occurrence of AIDS. We were lucky enough to isolate from the first lymph node culture of a patient with lymphadenopathy, the lymphadenopathy associated virus, LAV, renamed later HIV-I. Much to our surprise, the virus appeared antigenically very different from the only known human retrovirus at that time, HTLV-I. We realized that the virus we had discovered was new and distantly related to the equine infectious anaemia virus, a lentivirus of the horse associated with severe, sometime fatal anaemia. During the year 1983, I set up a team of researchers and clinicians and we designed studies aimed at demonstrating the involvement of this new retrovirus in AIDS. Besides the virologists I already named, I like to acknowledge the important contribution of the immunologists, J. C. Gluckman and D. Klatzmann, the clinicians, W. Rozendaum, C. Griscelli and E. Vilmer, the medical virologists, F. Brun-Vezinet and C. Rouzioux, the epidemiologist, J. B. Brunet.

During the year 1983, we were able to isolate

LAV-like viruses from authentic cases of AIDS in patients belonging to the main at risk groups : homosexuals with multiple partners, hemophiliacs, I. V. drug users, Central Africans. We set up ELISA and RIPA tests to detect antibodies not only in patients, but also in healthy carriers of the virus.

We detected a cytopathic effect of the virus in T lymphocytes, and showed that only T4 lymphocytes could be infected. By March 1984, we had fair evidence that the new virus was the causative agent of AIDS. This is not to diminish the important contributions of Dr. Gallo and his coworkers. Collaborative work made obvious that the HTLV-III described by them corresponded to the same viral entity than LAV.

This became still more apparent when, at the end of 1984, both viruses were cloned and sequenced. Here came the surprise: besides the classical genes seen in all retroviruses, the AIDS virus has some new genes involved in the regulation of its expression and possibly with deleterious effect in cells. The groups of W. Haseltine and F. Wong-Staal could identify a gene having a transactivation effect on the other viral genes (TAT). We recently identify a possible role of another gene, F, in the transduction of signals to the lymphocytes. Sequencing of others isolates, especially of two viruses isolated from African subjects, showed us the extent of the large genetic variability of this type of virus, particularly in the envelope gene.

A still more distant virus, actually a new type called now HIV-2 was isolated by us at the end of 1985 from an AIDS patient living in West Africa. Since then, many isolates of HIV-2 have been made, and its association with AIDS recognized.

HIV-2 has similar biological properties, and we could show that for both HIV-1 and HIV-2, the virus envelope binds to the same receptor, the CD4 molecule. The main difference between the two viruses lies in their genetic

sequence (more than 50% difference) and it is amazing how Nature has found two solutions for the same biological properties. Actually, HIV-2 is close, but not identical to a simian virus associated with an AIDS-like syndrome in macaques, and may be derived from this virus.

The isolation of HIVs has opened the way to the elimination of their transmission by blood transfusion and blood products, the design of therapeutics which look promising (AZT) and vaccines. However there is little hope that we could very quickly find the right solution for treatment and vaccination.

There are still many gaps between our knowledge on the virus at the molecular level and the pathophysiology of the disease. It is particularly difficult to understand why a chronic infection of a relatively small number of T4 lymphocytes and macrophages can lead to an irreversible disorder of the whole immune system, and to a fatal issue, even in patients apparently cured of their opportunistic infections or cancers.

Understanding this phenomenon is a prerequisite for designing rational therapeutics.

Similarly we do not know the reason of the long incubation period which lies between the exposure to the virus and the occurrence of clinical signs. Does the virus change during this period? What is the role of immunogenic stimulation?

The problem of vaccine is also a very difficult one. Apparently the virus is constructed to have the vital parts of its envelope protected against antibody or cytotoxic response. Trying to make those parts immunogenic is critical for obtaining protective vaccines.

Therefore much remains to be done in fundamental research about the AIDS virus! My colleagues and I will make any effort to contribute to the eradication of this dreadful disease.

20世紀後期のヒト・ウイルス:ガンとAIDSにおける役割

ロバート C. ギャロ

エイズは、現在最も危惧すべき世界的な流行性の病気であり、社会全体に影響を与え、法律体系、経済、医療行為、研究さらに人間関係や自分自身についての考え方にも、衝撃を与えました。それは、社会権力、民主主義の価値、私たちの生き方、協同で作業できる人間の能力などに対する新しい挑戦です。エイズは1981年に米国で見つかったばかりですが、ここ二、三年で目覚ましい研究の進展がありました。そして、1982年から1984年の間に、レトロウイルス原因説が提唱されてウイルスが分離され、それがエイズの原因であることが証明され、培養系によってウイルスが大量に得られるようになりました(ウイルスのタイピングが行なえる試薬ができ、大規模な血清疫学調査ができるようになりました)。さらに、未感染の多くの人たちをウイルスの感染から防ぐために正確な血液検査が開発されました。ウイルス遺伝子のクローン化と発現系が開発され、個々の分離株の変異もみつきり、種々の遺伝子が確認されたのです。さらに、脳にウイルスが存在することもわかりました。また、完全なウイルス遺伝子構造の解析や、有効な抗ウイルス薬の開発も始まっています。

もしエイズウイルスが20年前に問題となっていたのなら、私たちは原因もわからず、血液検査もなかったでしょうし、今頃は、エイズが発見された当初提唱されたものよりさらに奇妙な仮説を立てて研究に没頭していたことでしょう。1960年代には、私たちはT細胞とB細胞を区別できませんでしたし、T細胞を培養することも、遺伝子をクローン化することも、解析することも、レトロウイルスを生

化学的に検出することもできませんでした(ただし、電子顕微鏡での方法は例外です)。急速な研究の進歩を可能にしたカギは、次のような研究や発見でした。

(1)ハワード・テミンによるすぐれたアイデアと研究から生まれた1970年のテミンとバルチモアによる逆転写酵素の発見。(2)1970から1975年の間に、S. シュピーゲルマンたちや私の同僚による、レトロウイルスを感度よく特異的に検出する方法としての逆転写酵素の測定法の開発。(3)1976年に私たちが発見して実用化したT細胞を増殖させるインターロイキン-2。(4)G. ケーラーとC. ミルシュタインによるモノクローナル抗体の開発(これを利用して、多くの研究グループが抗体による細胞型の分類、特にリンパ球の型を分類しました)。(5)S. コーエンとH. ボイヤーによる遺伝子クローニング技術の開発。(6)英国のF. サンガーたちが先鞭をつけた遺伝子構造解析とその他の核酸技術。最初のヒト・レトロウイルス(HTLV-IとHTLV-II)と、このウイルスにかかわる病気の発見、研究、応用との結びつきは、エイズの原因を考えるのに大いに役立ち、いかにしてレトロウイルスによる病気にアプローチすべきかを教えてくれました。これらの研究は、私のグループと日本の複数のグループ(特に、高月、吉田、三好、日沼、そして私の友人であった故・伊藤、最近では杉村、三輪、下遠野)によって行なわれました。

急速な進歩にもかかわらず、現在私たちは、抗ウイルス剤、補助的な治療、ワクチンの開発といったさし迫った問題に直面しています。抗ウイルス剤による治療は、ウイルスの増殖

サイクルに関する基礎研究から生まれてきました。他のレトロウイルスと同じように、HIVは逆転写酵素（すなわち感染後にウイルスRNAからウイルスDNAを転写するDNAポリメラーゼ）をもっています。このことを利用してDNAポリメラーゼ阻害物質を調べてみたところ、AZTに活性が認められ、抗ウイルスという研究分野に心理的な支援を与えました。なぜなら、悲観的で疑い深い科学者たちに、「何かがやれるのだ」ということを証明したからです。しかしAZTは、有効ではあるが最終解答ではありません。同じような機構で、あるいは違った機構で働くより優れた物質が必要です。たとえば最近の研究では、可溶性CD4タンパク質が取り上げられています。ウイルスの感染性という基礎的な研究から、私たちはT4リンパ球表面にあるCD4分子が、エイズウイルスのレセプター（受容体）であることを学びました。この分子は、DNA組み替え技術によって大量につくられ、精製されて可溶化されています。フリーのCD4は、ウイルスのエンベロープ（外被）と結合することによって、細胞がウイルスと結合する過程と競合し、その結果、細胞の内部にウイルスが入り込むのを阻害するのです。今後の研究では、このようなウイルスの発現を阻害するアプローチが注目されるでしょう。特にHIVのゲノムには5つの“アクセサリー”遺伝子が知られており、そのうちの2つの遺伝子の機能を阻害することが、注目されています。この2つの遺伝子はウイルスの複製に必要であることが、ワング-スタールたちによって示されています。

社会教育はAIDSに関しても重要ですが、

それだけでは十分ではありません。中央アメリカや薬物静注者の場合、それ以上のもの、つまり効果的なワクチンの開発が必要ですが、まだ日の目をみていません。問題は数多くあります。HIVは、免疫機能を攻撃します。HIVは細胞のDNAにその遺伝子情報を組み込み、その細胞が免疫的に活性化されるまで潜伏して（T4細胞の場合）、長期にわたり免疫機能から逃れて生き残るのでしょう。HIVは脳にも浸入します。また遺伝子に変異します（同一の分離株は1つとしてないのです）。この変化は、しばしば、免疫機能から逃れることができるような生物学的な機能の変化をも導きます。さらに、唯一使える動物実験系は扱いにくく、動物の入手もむずかしいし、ウイルスを接種しても動物には発症しません。それにもかかわらず、中和抗体を誘導するウイルスの抗原決定基やT細胞による免疫に関する抗原決定基について研究が進化したように、エンベロープの中で変化しない部分を決定する研究も進んでいます。さらに、動物実験では、非常に強い免疫反応が簡単には得られたわけではありませんが、私たちの共同研究者であるパリ大学のダニエル・ザグリー博士は、彼自身を実験モデルとしたウイルスのエンベロープを用いたワクチンプロトコールで、ヒトにおいても実証的な免疫反応が起こりうることを示しました。もちろん、本来の命題である「HIVによる感染に対して、防御できるか」という問題についてはわかりません。

HTLV-IやHTLV-IIについてのワクチンの開発や、私たちが以前から続けてきた研究に加えて、私たちは今、HIVの起源と発病のメカニズムについて特に注目しています。

何種類の AIDS ウイルスが存在しているのか？ それらはどこからやってきたのか？ それらがなぜ今頃現われたのか？ 感染者の何%がエイズになるのか？ 遺伝的な抵抗性や感受性があるのだろうか？ 環境要因とか他のウイルスの関与があるのだろうか？ いかにして脳が感染を受けるのだろうか？ T4リンパ球の減少は、どんなメカニズムで起こるのだろうか？ ガン（特にカポジ肉腫）は、なぜHIVに感染したヒトにできるのだろうか？

誰も、HIVの起源については確かなことはわかりません。しかし、確かなことは、中央アフリカとハイチと米国において同時期に流行し始めたことと、何人かのヨーロッパの臨床医が、ごくまれではあるが、エイズが1960年代前半の中央アフリカの田舎でみられたと信じていること、HTLV-IやHTLV-IIと同様にHIVに関連したレトロウイルスに感染したアフリカ猿がいることです。1970年代以降の多くの血清と、まれではあるがそれ以前の血清に抗体陽性のものがあることがわかっています。私は、HTLV-Iのように、HIV-1やHIV-2も古くからヒトに感染していたが、HTLV-Iと違って、著しく限定されたごく狭い地域や集団の中に閉じこめられて存在していたのではないかと考えています。たぶん社会経済の変化、そして20世紀の風習（旅行の普及、無差別な乱交、静注麻薬の乱用、医療行為における血液や血液製剤の普及）の大きな変化に伴って、かつてはまれだったものが、集中的に世界各地に広がったのでしょう。かつては限定的であった感染が、一般的で世界的になってしまったのです。

実際的な意味から言えば、ただ1つのエイズウイルス（HIV-1）があるにすぎません。もちろん、その変異性は、ワクチンを開発する際に問題を引き起こしますが、診断（血液テスト）では問題になりません。しかし、HIV-2は、時に、HIV-1の血液検査で見過ごされて、確かに小さな問題を提起しています（HIV-1の血液検査はHIV-2感染の90%以上を検出するでしょう）。HIV-2はHIV-1ほどには広がっていません。そして明らかに、HIV-1ほどは、病原性は強くないのです。驚くべきことであり、また不思議なことです。HIV-2は比較的限られた西アフリカに存在しているのです。それは、エセックスとカンキによって、SIVとして知られているサルウイルスとの抗体反応を調べる血清検査で初めて報告されました。SIVはHIV-2と密接に関係していることがわかっています。モンタニエのグループや、後にスウェーデンと私たちのグループが分離したHIV-2の研究から、分離株にはHIV-1に匹敵するほどの遺伝子変異があることが示されています。

HIV-1の疫学的な特徴の多くは、ニューヨーク州とニュージャージー州の麻薬常用者についての最近の調査から説明できます。この研究によると、第1に、静注麻薬の乱用が、2つの白血病ウイルス（HTLV-IとHTLV-II）とエイズウイルス（HIV-1）の広まる主な原因となり続けています。第2に、患者の多くが、HTLV-IとHIV-1の二重感染を受けています。第3に、非常に短い隔たりであっても、違ったグループの間では著しい流行の差があるのです。

HIVについての遺伝的感受性の証拠はな

く、必要なコファクターも知られていません。

約35%の感染者が、今、典型的エイズへの経過をたどっていますが、経過の正確な予想をするにはもっと時間がかかるでしょう。

試験管内の研究からは、T4細胞の免疫賦活、ウイルスの発現と拡散を引き起こすことがわかりました。私たちは、生体内でも同じことが起こると推定しており、不必要なワクチンや、十分に考慮してない免疫刺激治療に対して警告を発しています。そして、T細胞を活性化する他の慢性感染についても心配しています。最近、私たちは、新しいヒト・ヘルペスウイルス（HBLVまたはヒト・ヘルペスウイルス-6、HHV-6）をみつけました。HBLVはT4細胞に感染し、その細胞を死に至らしめることを警告したのです。多くのHIV陽性者は、非常に高いHBLVの抗体をもっています。そこで、私たちは今、HBLVが、一部あるいはすべてのエイズにおけるコファクターであるかどうか、たとえばT4減少を促進しているのかどうかについて調べています。

T4リンパ球だけがHIV感染における重要な標的ではありません。1984年、マクロファージと関連細胞もまた、HIVに感染することを報告しました。脳切片の分析をもとに、マクロファージが脳にウイルスを運ぶ可能性を示唆しました。最近、私たちは、ウイルス遺伝子におけるごくわずかな変化が、細胞特異性を変えうることを見出しました。感染したT4細胞は、ウイルスが発現して細胞から出てゆく時のみ、HIVによって殺されるのであり、ウイルスが細胞に侵入する時や細胞の遺伝子に組み込まれる時には殺されないのです。そして、その細胞死は、CD4とウイルスのエン

ベロープの間の何らかの内部的相互作用によっているようにみえます。

ここ2年の間、私たちはHIV-1感染に関係した流行性カポジサルコーマ(KS)の起源や病因についても集中して研究しています。最近、いくつかのエキサイティングな進歩がありました。(1)私たちは、長期継代できるヒトのカポジサルコーマの、試験管内と生体内のモデルを開発しました。(2)これらのモデルを使った研究により、KSには、オートクリン(自己分泌)やパラクリン(傍分泌)の成長因子があり(他にサイトカイン分泌)、KSは必ずしも悪性ではないことが示されました。何らかのサイトカインの異常な量の異常な分泌により、KSの病態全体を説明できると私たちは思っています。そしてそれはKSをコントロールする新しいアプローチを示唆しています。

レトロウイルスに象徴されるように、潜伏性でゆっくりと活動するウイルスは、20世紀の人々にとってますます問題になっています。生物医学のテクノロジーを結集することこそが、医科学的な部分の問題を解決する方法です。しかし、社会、つまり私たちすべてが、残りの問題を抑えることができるかどうかはわからないのです。

HUMAN VIRUSES OF THE LATE 20TH CENTURY: THEIR ROLE IN CANCER AND AIDS

Robert C. Gallo

AIDS is the most serious pandemic of our time, effecting all society and impacting on our legal structure, economics, medical care, research, and our feelings about each other and ourselves. It poses a novel challenge to the strength of society, to democratic values, to our way of life, and to our abilities to work together. Although only first recognized in the U.S. in 1981, remarkable progress was made in a few years. Thus, between 1982 and 1984: A retrovirus theory was proposed and the virus identified, proven to be the cause of AIDS, mass produced in continuous culture, (thereby providing specific reagents for virus typing and large scale sero-epidemiology), and an accurate blood test was developed which prevented the virus from infecting many thousands of additional people. Also, the viral genes were molecularly cloned and expressed, the variation of isolate to isolate discovered, the various genes identified, the presence of the virus in the brain found, the entire viral genome sequenced and the beginning of antiviral treatment with some benefit developed.

If the AIDS virus had become a problem 20 years earlier, we would not know the cause nor would we have a blood test, and perhaps we would by now be in pursuit of even more bizarre hypotheses than some of those first proposed. In the 1960's we could not distinguish T cells from B cells, nor grow T cells, nor clone and analyze genes, nor biochemically detect a retrovirus (only describe one by electron microscopy). The key advances that made our rapid progress possible were: the discovery of reverse transcriptase by Temin and Baltimore in 1970 based predominantly on Howard Temin's ideas and work; the development of reverse transcriptase as a sensitive and specific assay for retroviruses, between 1970-75 by the late S. Spiegelman and co-workers and by my colleagues; our discovery and use of interleukin-2 (IL-2) to grow T cells (1976); the development of monoclonal anti-

bodies by G. Kohler and C. Milstein—their use by many groups for defining cell types, especially for typing lymphocytes; the development of gene cloning technology, particularly by S. Cohen and H. Boyer; and gene sequencing and other nucleic acid techniques pioneered in Great Britain by F. Sanger and co-workers. The discovery, study, and use of the first human retroviruses (HTLV-I and HTLV-II) and their linkage to disease by my group and by several Japanese groups (notably T. Takatsuki, M. Yoshida, O. Miyoshi, Y. Hinuma, our late friend Y. Ito, and more recently the group of T. Sugimura, M. Miwa and K. Shimotohno) were also critical to much of our thinking about the cause of AIDS and how to approach the problem as a retroviral disease.

Despite the rapidity of progress we are in urgent need for additional practical advances in anti-viral therapy, supportive care, and vaccine development. Anti-viral treatment has come out of fundamental work on the virus replication cycle. Like other retroviruses, HIV contains reverse transcriptase, the DNA polymerase enzyme which catalyzes formation conversion of viral DNA from the viral RNA after infection. This led to a search for DNA polymerase inhibitors, and positive results with one AZT, provided a psychological stimulus to the field because it proved to a very pessimistic and wary scientific community that something could be done. AZT helps, but it is not the answer. More and better compounds working by similar and different mechanisms are needed. A recent major advance is the production of soluble CD4 proteins. From basic studies of viral infectivity we learned that the CD4 molecule on the surface of the T4 lymphocytes is the receptor for the AIDS virus. This molecule has been made in large amounts by recombinant DNA technology, purified and solubilized. The free CD4 complexes to the viral envelope and thereby competes with the cell for virus binding and blocks

entry of the virus into the cell. Much future work will focus on inhibition of virus expression, particularly on interfering with the function of two of the five "accessory" genes of the HIV-genome, genes which Wong-Staal and co-workers have shown are essential for HIV replication.

Although public education is vital to the AIDS efforts, it is not sufficient. The problem in central Africa and among intravenous drug abusers will require much more. Thus, an effective vaccine is really needed, but at this time it is not in sight. The problems are many. HIV attacks the immune system; it integrates its genetic information into the chromosomal DNA of the cell, and may be latent until (in the case of the T4 cell) the cell is immune activated—thus, escaping from the immune system for long periods; it enters the brain; shows genetic change (no two isolates are identical), and this change often leads to a difference in biological behavior including the ability to escape the immune system. In addition, the only animal models available are difficult to work with, hard to get, and when inoculated with virus they do not get disease. Nonetheless, we have made progress in defining viral epitopes for induction of neutralizing antibodies and epitopes for T cell immunity, as well as defining regions of the envelope which are constant. Also, although a very impressive immune response has not been easy to obtain in the animal models, certain vaccine protocols with the viral envelope used by my collaborator, Dr. Daniel Zagury of the University of Paris, on himself have shown that a substantial immune response in man to a vaccine candidate is possible. Of course, the answer to the key question "Is he protected against infection with HIV?" is unknown.

In addition to vaccine development and our continued work on HTLV-I and HTLV-II, my co-workers and I are now chiefly concerned with the question of HIV origin and pathogenesis. How many AIDS viruses are

there? Where did they come from? Why now? What percent of infected people get AIDS? Is there any genetic resistance or susceptibility? Are there other environmental co-factors or other viruses which play a role? How does the brain get infected? What is the mechanism of the depletion of the T4 lymphocytes? How do the cancers (especially the Kaposi sarcoma) develop in HIV infected people?

No one knows the origin of HIV with certainty. We do know that an epidemic began in central Africa, Haiti and the U.S. about the same time; that some European clinicians believe rare cases were seen in the early 1960s in rural central Africa; and that like HTLV-I and HTLV-II, there are African monkeys infected with related retroviruses. We know that many sera from the 1970s and rare earlier ones are positive. My thinking is that like HTLV-I, HIV-1 and HIV-2 are old infections of man, but unlike HTLV-I, they were remarkably restricted to a very small geographic area and group. Probably social-economic changes caused what was once rare to spread concentrically, and with the major changes in 20th century habits, to many other areas of the world (widespread travel, increased sexual promiscuity, I.V. drug abuse, and the wide dissemination of blood and blood products for medical use). Thus, what was rare and isolated became common and global.

For practical purposes, there is really but one true AIDS virus (HIV-1). Of course, its heterogeneity creates problems for vaccines but not for diagnosis (blood tests). HIV-2, does, however, create a small problem because it can be missed in the HIV-1 blood test on a rare occasion (HIV-1 blood test will detect more than 90% of HIV-2 infections). HIV-2 has not spread like HIV-1, and obviously it is not nearly as pathogenic. Strikingly and strangely it is relatively confined to West Africa where it was first discovered by Essex and Kanki when they tested such sera for antibodies reactive with a monkey virus known as SIV.

We now know that SIV is closely related to HIV-2. Isolates of HIV-2 from Montagnier's group, and later from Sweden and our group have shown that HIV-2 has genomic variation from isolate to isolate comparable to HIV-1.

Many key aspects of the epidemiology of HIV-1 can be illustrated with a recent single study of I.V. drug addicts in the New York-New Jersey areas. These studies demonstrate: (1) I.V. drug abuse continues to be a major cause of spread by both leukemia viruses (HTLV-I and HTLV-II) plus AIDS virus (HIV-1); (2) many are double infected (HTLV-I and HIV-1); (3) there are sharp differences in prevalence over very short distances and among different groups.

There are no indications of genetic susceptibility to HIV and no known necessary co-factors. About 35% of infected people now seem to progress to frank AIDS, but a true estimate of progression will take more time.

From *in vitro* studies we learned that immune activation of a T4 cell leads to virus expression and spread. We assume the same is true *in vivo* so we caution against unnecessary vaccines and poorly thought out immune stimulation therapy, and we are concerned about other chronic infections which activate T cells. Recently, we discovered a new human herpes virus (HBLV or human herpes virus-6, HHV-6). We have shown HBLV can infect T4 cells and lead to their killing. Many HIV positive people have very high antibodies to HBLV. Therefore, we are now attempting to find out whether HBLV is a co-factor in some or all cases of AIDS, i.e., augmenting the T4 depletion.

T4 lymphocytes are not the only major target for HIV-infection. In 1984 we found that macrophage and related cells are also infected. Based on our analyses of brain sections we suggested that the macrophage may bring virus to the brain. Recently, we found that very minor changes in the viral genome can lead to differential cell tropism. The infected

T4 cell is killed by HIV only when the virus is expressed and released not on entry or integration, and the killing appears to depend upon some internal interaction of the viral envelope with CD4.

During the past two years we have also focused on the origin and pathogenesis of the epidemic Kaposi sarcoma (KS) associated with HIV-1 infection. Recently, several exciting advances have been made: (1) we developed both a long term *in vitro* and *in vivo* model of human KS; (2) studies with these models indicate that KS is an autocrine and paracrine growth factor (and other cytokine releasing) abnormality and not necessarily a true malignancy. Abnormal amounts and abnormal release of several cytokines were found which we think can explain the entire pathophysiology of KS, and suggests new approaches to its control.

In conclusion, latent, slowly acting viruses typified by retroviruses, are an increasing problem for 20th century man with AIDS as the most obvious threat. Yet the combined forces of biomedical technology have the means to solve most of the medical scientific problems. It is less certain whether society (all of us) can handle the rest.