

第134回日本医学会シンポジウム

感染症をめぐる最近の話題

期日 平成20年7月17日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第134回日本医学会シンポジウム

感染症をめぐる最近の話題

日 時：平成20年 7月17日(木) 13:00～17:00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

(司会) 竹 田 美 文 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

鈴 木 守 (群馬大学)

光 山 正 雄 (京都大学大学院医学研究科)

宮 村 達 男 (国立感染症研究所)

13:00 開会の挨拶 高 久 史 磨 (日本医学会長)

13:05 序 論 竹 田 美 文 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

(座長) 鈴 木 守

13:15 1. エイズ

俣 野 哲 朗 (東京大学医科学研究所)

13:40 2. 薬剤耐性マラリアの世界的拡散に対する戦略

狩 野 繁 之 (国立国際医療センター研究所)

(座長) 光 山 正 雄

14:05 3. ヘリコバクター・ピロリの多様な病原性

平 山 壽 哉 (長崎大学熱帯医学研究所)

14:30 4. ヒトパピローマウイルスの生活環とワクチン戦略

神 田 忠 仁 (国立感染症研究所)

14:55 5. C型肝炎ウイルス研究の進展：ウイルス増殖からワクチン開発へ

脇 田 隆 字 (国立感染症研究所)

(座長) 宮 村 達 男

15:20 6. 麻 疹

柳 雄 介 (九州大学大学院医学研究院)

15:45 7. パンデミック・インフルエンザ—過去と未来—

河 岡 義 裕 (東京大学医科学研究所)

16:10 休 憩

16:20 総 合 討 論

16:55 閉会の挨拶

岸 本 忠 三 (日本医学会副会長)

17:00 終 了

第134回日本医学会シンポジウム組織委員

竹 田 美 文

鈴 木

守

光 山 正 雄

宮 村 達 男

1. エイズ

俣野 哲朗

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター 微生物学

抗HIV-1薬多剤併用療法の開発以降10年あまりを経た現在でも、世界におけるHIV-1感染者数は未だに拡大を続けていることは周知のとおりである。このようなHIV-1感染拡大を放置することは、HIV-1にとって新たな変異の獲得の機会を与え、現在奏功している抗HIV-1薬耐性ウイルスの流行の危険性を増すことになる。さらに、この感染症が免疫能低下を引き起こすことから、新たな微生物の感染増殖の機会を与える結果、新興再興感染症出現を促す可能性も危惧される。この感染症の克服には、やはり「HIV-1感染増殖の場を減らす」という予防戦略が鍵となる。まずは、啓蒙活動を含めた社会的予防活動が重要であるが、慢性感染症であるHIV-1感染症の克服には、それだけでは十分ではなく、切り札となる予防ワクチン開発が国際的重要課題とされている。

HIV-1感染症の最も本質的な特徴は、慢性持続感染症であることであり、自然感染

経過で誘導される宿主適応免疫によりHIV-1複製が制御されないことである。したがって、予防エイズワクチン開発のためには、従来の抗ウイルスワクチン開発戦略とは異なり、免疫誘導法の開発に加えて、どのような免疫反応を誘導するかというウイルス複製制御機序の解明が重要となる。

現時点では、われわれの開発したセンダイウイルスベクターワクチン等の細胞性免疫誘導型ワクチンが最も有望なものとしていくつかの臨床試験が進行中あるいは計画中である。これら最有望なものでさえ、霊長類動物エイズモデルで得られている有効性は、ワクチン接種後ウイルス感染した個体での一過性の体内ウイルス量低下あるいはその一部でのエイズ発症阻止程度であるが、集団としてのHIV感染拡大阻止効果の可能性が期待されている。本シンポジウムでは、これら予防エイズワクチン開発の現況を紹介する。

2. 薬剤耐性マラリアの世界的拡散に対する戦略

狩野 繁之

国立国際医療センター研究所 適正技術開発・移転研究部

クロロキンに対する薬剤耐性マラリアの報告が、1950年代後半に世界の2ヵ所のフォーカス(コロンビアおよびタイ・ミャンマー国境)から同時に起こり始めた。以後、クロロキン耐性マラリアは世界中に拡散し、現在その耐性の報告がないのは中国、中近東の一部だけである。その後、スルファドキシシン/ピリメサミンに対する耐性の拡散、メフロキンに対するメコン川流域国における高い耐性が報告されている。いま世界でマラリア流行が再興し、なおかつ対策が困難になっている大きな原因は、この薬剤耐性の出現と拡散のためである。

われわれは、この薬剤耐性マラリアの猖獗に対する戦略として欠かせない2つの戦略を展開している。1つは、正確な薬剤耐性の発現機序と分布を把握するための疫学研究、そしてもう1つは、薬剤耐性マラリアの適切な診断と治療に関する臨床研究である。この両者に関する最近の話題を報告する。

1. 薬剤耐性マラリアの遺伝疫学

熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*) chloroquine resistant transporter protein (PfCRT)の1アミノ酸置換(K76T)は、クロロキン耐性と極めて高い相関があることが知られている。われわれは、同遺

伝子変異とマイクロサテライトDNAを分子マーカーとして用い、フィリピン、ベトナム、タイのクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の分布と起源を推定したところ、これらの耐性原虫は、タイの耐性株がアジア地域に拡散してきたと考えるよりはむしろ、それぞれの地域に個別に分布していた原虫集団の中から耐性型の変異が生じてきたものと理解された。この知見は、薬剤耐性マラリアの診断と治療は、それぞれの流行地域で独自の戦略をとらなければならないことを示唆している。

2. 生薬(青蒿素: artemisinin)の誘導体を用いた治療研究

現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は、artemisinin誘導体をベースにした多剤併用療法(ACT: artemisinin-derivatives combination therapy)である。artemisinin誘導体は、患者の原虫血症を急速に改善し、臨床症状の改善に即効性を持ち、多剤耐性マラリア原虫に有効で、末梢血中生殖母体の数を減らし、血中半減期が数時間と短く、副作用もほとんど認められない。わが国の輸入マラリア患者、およびタイのマラリア患者に対するACTの有効性に関する臨床研究成果を報告する。

3. ヘリコバクター・ピロリの多様な病原性

平山 壽哉

長崎大学熱帯医学研究所 細菌学

ヘリコバクター・ピロリは1983年に発見され、発展途上国では人口の約8割、全世界人口の半数以上の人々が本菌に感染している。感染者の大多数のヒトは無症状で経過し、感染した一部のヒトに胃炎、消化性潰瘍、MALTリンパ腫、胃癌などの消化器疾患を発症させる。通常、胃粘膜での炎症は病原菌を排除するように働くが、本菌は排除されることなく持続感染し、自然に除菌されることはほとんどないので、これらの疾患は本菌が感染してから数ヶ月、数十年を経て発症に至る。本邦の本菌感染者は、5,000万人以上と推定されているが、消化性潰瘍の患者数は約100万人、胃癌総患者数は数十万人にすぎず、感染者のほとんどは無症候性の胃炎を起こすのみである。したがって発症とその後の臨床経過には本菌の病原因子とそれに対する宿主側の生体防御反応がどのように関わってくるかが重要であり、疾患の病態生理の理解に基づく適切な治療が必要な感染症である。

感染と発症に関わる多くの病原因子 (VacA, CagA, NAP, γ -GTPなど) が知られている。中でも4型分泌装置を介して直

接宿主細胞に注入されるエフェクター分子 CagAと細胞に空胞変性を引き起こす空胞化毒素 (VacA) を産生する菌株は、病原性が高いとされている。VacAを動物に経口投与すると胃粘膜の受容体型チロシンフォスファターゼ β と結合して胃炎や胃潰瘍などが発症する。CagAは胃癌発症との関連が示唆されている病原因子である。アジアの胃癌患者から分離された菌株のCagAには特有の配列があり、細胞内でリン酸化されると、SHP-2と強く結合してそのフォスファターゼ活性を亢進させ、特有の形態変化を強く引き起こす。また、本菌感染を契機として胃上皮細胞で遺伝子編集酵素 (activation-induced cytidine deaminase: AID) が異常発現し、癌関連遺伝子変異の生成に機能することも報告されている。

一方、ヘリコバクター・ピロリの除菌により種々の皮膚・神経疾患、血液疾患などが軽快することから胃外の病変に本菌の関与が疑われている。加えて現在有効な除菌法にも耐性問題が生じている。本菌の複雑な病原性の早急な解明と的確な予防、治療法の確立が望まれている。

4. ヒトパピローマウイルスの生活環とワクチン戦略

神田 忠仁

国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター

子宮頸癌は女性の癌では世界で2番目に多く、わが国では年間約12,000人が発症している。ほぼ全ての子宮頸癌から、ヒトパピローマウイルス(HPV)ゲノムが検出される。HPVは8000塩基対の環状2本鎖DNAゲノムがL1およびL2蛋白質で構成される正二十面体キャプシドに包まれた粒子である。L1蛋白質のアミノ酸配列をもとに100以上の遺伝子型に分類されており、子宮頸癌に関わるHPV(15種)を高リスク型と呼ぶ。16型が最も多く、次いで欧米では18型が、わが国では52, 58型が多い。高リスクHPVは粘膜の微小なキズから表皮基底細胞に侵入し、一過性のゲノム複製を経て、核内エピゾームとして潜伏感染する。基底細胞でHPVは増殖しないが、感染細胞の分裂時にはHPVゲノムも倍加して娘細胞に分配され、潜伏感染が維持される。感染細胞が表皮形成の分化過程に進むと、HPVゲノムの複製とL1, L2蛋白質の発現がおこり、子孫ウイルスが形成される。分化の終盤で

宿主細胞のDNA合成系を再活性化してゲノム複製に使うため、HPVのE6, E7蛋白質がp53とpRbの機能を阻害する。通常ウイルス増殖後に感染細胞は死滅するが、ごく稀に細胞DNAにE6, E7遺伝子が組み込まれ、ウイルス増殖ができないにもかかわらずE6, E7蛋白質が継続的に高発現すると、p53, pRb機能を失った不死化細胞となり、そこに変異が蓄積して癌化する。L1蛋白質のみを細胞で高発現させると、自律的に集合してウイルス様粒子(VLP)ができる。動物パピローマウイルスではVLPないしL2蛋白質の免疫で感染が予防され、さらに受動免疫が成立する。HPV16, 18型VLPを抗原とするワクチンが開発され、型特異的な感染予防効果を示す臨床試験成績を得て、米国等で市販が始まっている。L2蛋白質には型共通中和エピトープが存在するので、これをワクチン抗原に応用する研究も進められている。

5. C型肝炎ウイルス研究の進展： ウイルス増殖からワクチン開発へ

脇田 隆 字

国立感染症研究所 ウイルス第二部

C型肝炎ウイルス(HCV)は、1989年に米国カイロン社のホートン博士らがウイルスゲノムcDNAクローニングにより発見した。抗体アッセイ系の開発により新規感染者数は激減したが、わが国には100–200万人の、全世界では1億7千万人のHCVキャリアーが存在し、HCV感染症は10–30年かけて肝硬変、肝臓癌に進展することが知られている。また、米国CDCによれば、米国では未だに毎年25,000例の新規感染者があると報告されている。従って、HCV新規感染の予防法とHCVキャリアーに対する抗ウイルス療法の開発が重要であり、肝臓癌に対する治療法の改善による予後の向上も必要である。現在、HCVに対する抗ウイルス療法はインターフェロンとリバビリンが使用されているが、その効果は充分ではない。HCVはその発見以降ウイルス培養が困難で、ウイルス学的研究が進まず、抗ウイルス薬およびワクチンの開発が遅れてきた。

しかし、1999年にはレプリコン実験系が報告され、2005年には劇症肝炎患者から分離した遺伝子型2aのJFH-1株を用いたウイルス培養系を我々が報告して、HCVの基礎研究は一気に加速した。レプリコンやウイルス培養系によるウイルスの複製増殖機構の解明による新規抗ウイルス薬の開発が進行している。特にウイルスの感染増殖には多くの宿主因子が関わっていることが明らかとなり、新たな抗ウイルス薬開発の標的として期待される。さらに、ウイルスの初期感染過程および感染中和に関する解析が進行し、多くの知見がワクチン開発につながることも期待できる。これまで、HCVに対するワクチンはリコンビナント抗原による中和抗体誘導、ペプチドやプラスミドDNA、ウイルスベクター等による細胞性免疫誘導などが試みられてきた。ウイルス培養系の開発によるHCV研究の進展状況とワクチン開発について講演する。

6. 麻疹

柳 雄介

九州大学大学院医学研究院 ウイルス学

麻疹は小児の代表的ウイルス感染症である。ワクチンにより予防が可能になり患者数は激減したが、わが国ではワクチン未接種者や接種していても時間経過により免疫が低下した成人における感染が大きな問題になっている。麻疹ウイルスは気道から侵入し、主に全身のリンパ組織で増殖する。強い免疫抑制作用のため、肺炎などの二次感染を起こす。また、感染後脳炎や中枢神経系の持続感染を起こすことも知られている。これらの病態の詳しい発症メカニズムはまだ十分解明されていない。

われわれは、麻疹ウイルスの細胞受容体が免疫系細胞に発現しているsignaling lymphocyte activation molecule (SLAM; CD150ともよばれる)であることを明らかにした。麻疹ウイルスのトロピズムや免疫抑制を起こす性質は、受容体がSLAMであることによってよく説明される。SLAMは、細胞外領域にV, C2の二つの免疫グ

ロブリンドメインをもち、受容体機能にはVドメインが必要である。Vドメインをコードするエクソンだけをヒトとマウスの間で置き換えたノックインマウスは、麻疹ウイルスのトロピズムや免疫抑制能をよく再現する。

最近、われわれは麻疹ウイルスがSLAMとは別の受容体を使って極性をもつ上皮細胞にも感染できることを明らかにした。麻疹ウイルスが空気感染による強い伝染力をもつことに気道上皮細胞への感染が関わっている可能性がある。われわれは、さらに、麻疹ウイルスの受容体結合蛋白質(H蛋白質)の結晶構造をX線解析により決定した。その結果、受容体と結合する領域や中和抗体エピトープの立体構造上の位置が明らかになるとともに、なぜHIVやインフルエンザウイルスと違って、麻疹ウイルスは抗体からエスケープしないかについて重要な示唆が得られた。

7. パンデミック・インフルエンザ—過去と未来—

河岡 義裕

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門／感染症国際研究センター

インフルエンザは、紀元前にすでにその記載が認められるほど古くから存在する疾病である。前世紀、人類は三度、世界的規模のインフルエンザの流行(パンデミック)を経験した。なかでも、スペイン風邪では、世界で2,000万人以上が死亡した。しかし、今世紀に起きた三度のパンデミックによる死亡者数と毎年流行するエピソードによる1958年以降の死亡者数はほぼ同数である。このインフルエンザを制圧するに

は、ワクチンと抗ウイルス薬がある。現行の不活化ワクチンは、症状の重篤化は効果的に予防するものの感染そのものの予防は期待できない。一方、抗ウイルス薬としては、ノイラミニダーゼ阻害薬が開発され、臨床現場で使用されているが、耐性ウイルスが出現している。新型ウイルスがいつ現れても不思議ではない現状をふまえた上で、インフルエンザに関する最近の知見について考察したい。

総合討論

(司会) 竹田美文
岡山大学大学院医歯薬学研究科

鈴木守
群馬大学

光山正雄
京都大学大学院医学研究科

宮村達男
国立感染症研究所