

解 説

<第6回>日本の身近な感染症情報と対策

生 田 和 良

[要旨]

2021年5月に出版された『たいせつな家族を感染症から守る本』と題する単行本(生田和良 著、講談社発行)について、シリーズとして数回にまとめ、バムサジャーナルで紹介する。この本は8章の構成である。今回の第6回は最終章である8章(感染症の検査とワクチン、抗体医薬)についてまとめる。

キーワード: PCR検査、抗原検査、抗体検査、単クローン抗体、中和抗体、ワクチン、抗体医薬

感染症の迅速診断

感染症の原因となっている病原体を特定することは、その後の対応を決めるうえで重要である。しかも、病原体は次々とうつついていくので、その特定(診断)をできるだけ迅速に行うことが望ましい。

従来の感染症の診断は、患者の症状から行ったり、患者検体を用いて臨床検査機関に依頼するのが一般的であった。最近の主流は、高感度な遺伝子検査であるPCR(polymerase chain reaction、ポリマーゼ連鎖反応)検査であるが、設備の整った施設での検査となるために診断にやや時間を要する。したがって、感染伝播が容易に起こりやすい病原体の場合や、また抗ウイルス剤などの治療法が確立している場合には、原因となっている病原体をベッドサイドで迅速に診断し、その結果に従って的確な処方が行われることが一般的になっている。

1. PCR検査

新型コロナウイルスウイルスが出現して以来、このPCR検査は一般的な用語になった。PCR検査陽性者数イコール感染者数として扱われるメディア業界では、全国のPCR検査陽性者数が毎日報告されることが普通になり、「わが国はほかの国に比べ、PCR検査数が少なすぎる」と、コメントされることが常となっていた。一方では、新型コロナウイルスのPCR検査は偽陽性や偽陰性(陰性者を陽性、また陽性者を陰性と判定したりする)のケースがあり得るので問題であるとの意見もあった。しかし、いくら検査

しても、その集団のごく一部のみをカバーしているに過ぎないことを認識すべきである。実際、感染していても症状が表に出ない、いわゆる無症状者の存在があり、検査を受けない場合が多い。他方、インフルエンザのように、診断することで抗インフルエンザ薬を処方できる場合にはベッドサイドで迅速診断することの意味は大きい。

2. 抗原検査

抗原とは、免疫細胞が自分のものではない非自己(nonsel)と認識する成分のことで、これを排除しようとする免疫細胞が育つことで健康を維持できる。したがって、この抗原とは細菌やウイルスを構成するたんぱく質などである。

この抗原を検出するためには、あらかじめこの抗原成分と特異的に結合できる抗体を用意する必要がある。このような検査は免疫学的なELISAや蛍光抗体法などの方法が行われていたが、最近の主流はイムノクロマトグラフィ法になっている。ベッドサイドで迅速(15分程度)に診断が可能なキットが開発され、実用化されている。ただ、新型コロナウイルスでも開発初期のころは、感度と特異性の点で問題になる時期があった。しかし、PCR検査はウイルスの遺伝子を標的とした検査であることから、陽性と診断されても、この陽性は感染力のあるウイルス粒子を標的としたものか、壊れたウイルスの破片を標的としたものかどうかかわからないとして、むしろ感度はやや劣るぐらいの方が実際の社会で人にうつす可能性のある感染者の特

定には優れているとの意見もある。

3. 抗体検査

からだに侵入してきた異物(非自己成分)に対して、その異物を標的にして排除しようとする機構、これが人間や動物のからだに備わっている免疫システムである。免疫システムで活躍する感染防御の働き手は特異的な抗体やキラーT細胞である。これらの働き手を、強毒な病原体が広がる前に、毒性を抑えた形で、しかも強毒な病原体の排除に有効な形で誘導できるように、予防的に接種するのがワクチンである。

病原体に感染すると特異的な抗体が誘導されるので、この抗体の存在を検出することによって、過去にその病原体に暴露(感染)していたことがあるか否かが確認できる。このための検査方法を抗体検査という。

抗体の誘導は、最初は IgM タイプの抗体が上昇し、その後 IgG タイプとなる。したがって、麻しんでは感染初期に誘導される IgM に対する抗体検査が、感染の診断法の 1 つとして使われているが、多くの感染症では IgG の抗体検査が一般的である。一方のキラーT細胞の誘導に対する検査も、抗体検査と同様に、過去の感染歴を調べるために有効であるが、充実した解析設備が整った研究機関でのみ検査可能であり、一般的な検査としては難しい。

新型コロナウイルスウイルスの出現からパンデミック状態が続き、PCR や抗原の検出による感染診断が世界的に行われ、野外のウイルスに感染した場合に誘導される抗体レベルよりも、新たな技術で開発された mRNA ワクチン接種の方が感染防御に有効な免疫の働き手を誘導するのに効果的であるとの報告が多い¹⁾。

ところで、ワクチン接種で有効な抗体が誘導されているかどうかの検査を実施することは一般化されていない。ワクチンを接種していても、感染防御に十分な抗体が誘導されていない場合があるので、今後、ワクチン接種後に抗体検査を実施することが望まれる。

4. 抗体医薬

社会に蔓延している細菌やウイルスに感染すると、もし

くはワクチンを接種すると特異的な抗体が誘導されてくる。このワクチン接種の場合には、感染防御に効果的な抗体が誘導されるまでに3~4週間の期間が必要である。そこで、感染した場合やワクチン接種で誘導されるような抗体を大量に製造できれば、感染後早期にその抗体を投与すれば、たちまち有効な効果が得られる。このような抗体による治療法は、感染者の回復期血清を新たな患者へ投与する血清療法(ドイツ留学中の北里柴三郎によって礎が築かれた)と呼ばれていたものとはほぼ同等の効果が得られる。

マウスなどの実験動物に細菌やウイルスの構成成分(抗原)を免疫することにより、同様の特異性を持ち、感染防御の機能も兼ね備えた抗体(免疫血清)を得ることができる。次に、この免疫したマウスの免疫細胞(Bリンパ球)を用いて、骨髄腫がん細胞(ミエローマ細胞)との融合細胞を作製するハイブリドーマ作製技術が開発された²⁾。免疫したマウスのリンパ球の抗体産生能とミエローマ細胞の細胞分裂の性状を兼ね備えた細胞株がこのハイブリドーマである。この技術により、抗体を産生していた1個のBリンパ球に由来する、大量の細胞集団が得られるようになった。この技術により、モノクローナル抗体を産生し続ける細胞を作製することが可能になった。その後も、モノクローナル抗体の作製技術はいろいろと開発されている。すなわち、ファージディスプレイ法;マウスへの免疫により得られた抗体の抗原認識領域を用いてヒト抗体型に組換えられたヒト化技術;完全ヒト抗体作製のハイブリドーマ法や EBウイルスによるヒトB細胞の不死化技術;ヒト化トランスジェニックマウスへの免疫によるヒト抗体の作製技術など³⁾。

ウイルスなどの病原体粒子の表面を構成するたんぱく質(その多くは糖たんぱく質)が免疫原(抗原)となると、たんぱく質の一定領域のアミノ酸配列や折れ曲がってできた高次構造を異物(nonsel)として認識する領域(=エピトープ)となって、この領域の形を正確に認識するモノクローナル抗体ができる。1匹のマウスの脾臓細胞を用いたハイブリドーマを細胞クローニングすることにより、1個のリンパ球に由来するハイブリドーマ細胞を樹立することが可能となり、その細胞の大量培養した培養液から十分量の

モノクローナル抗体を収獲することができる。これを製品化したものが抗体医薬であり、患者の治療薬、また予防薬として用いられている。

実際には、マウスの抗体(IgG)をそのまま人に投与することはできないので、ヒト化IgGと呼ばれる形として臨床で使われている。最近では、特異的なモノクローナル抗体作製技術も多様化しており、特に、患者や感染者の末梢血リンパ球に由来するハイブリドーマ技術も開発され、副作用の少ない100%ヒトIgGの抗体医薬の開発も進んでいる。

ウイルスの場合にはRSウイルスに対するモノクローナル抗体(RSウイルスに対するヒト化モノクローナル抗体「シナジス」)が開発され、わが国でも出産時の妊娠週数が28週以下で、12ヶ月齢以下の乳幼児;出産時の妊娠週数が29~35週で、6ヶ月齢以下の乳児;そのほか一定のリスクの高い対象者には保険適用で1か月ごとの投与が行われている⁴⁾。最近では、新型コロナのウイルス粒子表面を構成するスパイクたんぱく質の、宿主細胞上のレセプターに結合する領域をエピトープとして認識した2種類のモノクローナル抗体によるカクテル療法⁵⁾により、50歳以上、肥満や糖尿病などの基礎疾患を持った、重症化リスク因子を持つ患者を対象とした点滴静脈注射による感染防御能を期待した治療法が実用化している。

5. 血清型と遺伝子型

同じウイルスの仲間分類される場合であっても、抗体によって明確な違いが存在することがある。その多くはモノクローナル抗体によって型別され、それぞれの型は血清型と呼ばれる。新たに分離されたウイルス分離株が、既存の血清型の型別に用いられるモノクローナル抗体との反応が認められない場合には、新しくモノクローナル抗体の作製が必要になる。それぞれの国でどの血清型が

主流になっているかを確認することは、ワクチンを開発する際に、どの血清型のウイルス株を用いるかが効果的なワクチンを開発するうえで重要になってくる。

血清型の解析には、それぞれの血清型特異的なモノクローナル抗体の作製が必要になる。ただ、ウイルスによっては新しい血清型の存在が次々と多く見つかることが多くなっている。そのようなウイルスにおいては、モノクローナル抗体の作製が追い付かなく、最近では診断においてもPCR検査が用いられることが多くなったこととも関連するが、血清型に代わって、ウイルスゲノムの遺伝子配列の違いから型別する、遺伝子型による分類が多くなっている。

参考資料

- 1) COVID-19 ワクチンに関する提言. 日本感染症学会. 最終更新日2022年10月4日.
https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43
- 2) Köhler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256: 495-497.
- 3) 生田和良. デングウイルス感染症に対して抗体医薬は治療法になるか? *臨床とウイルス*. 2017; 44 (5): 243-251.
- 4) RSウイルスの感染症予防注射(シナジス).
https://www.know-vpd.jp/children/prevention_rs.htm
- 5) 新型コロナの予防にも治療にも期待される中和抗体医薬日経バイオテック千葉支 2020年9月30日.
<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/20/09/29/07445/>

(大阪大学 名誉教授)

Information on infectious diseases familiar to Japan and their countermeasures

Kazuyoshi Ikuta

Professor Emeritus, Osaka University

Keywords: PCR test, antigen test, antibody test, monoclonal antibody, neutralizing antibody, vaccine, antibody drug