

解 説

<第7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、バムサジャーナル先月号までに6回に分けて紹介してきた。先日のバムサジャーナル編集会議から、これまでと同じく、「日本の身近な感染症情報と対策」と題して、違った観点からの新たな連載を、との依頼を受けた。そこで、今回からも継続して、その時々話題を取り上げていく。今回は、ウイルス感染症と免疫について話題にしたい。

キーワード: ワクチン、免疫応答、ウイルス感染様式、ワクチン後の抗体検査、抗体医薬

はじめに

ワクチンにはさまざまな形のものがあるが、近年はより安全性を追求することが通常で、新しい生ワクチンの承認を取得するなどは、ほぼ不可能というのが常識であった。そこへ、2019年、とんでもない新しい感染症(「COVID-19」; 日本では「新型コロナ」といつてきたが、最近「コロナ 2019」との名称が提案された)が中国・武漢で発生したと報告され、その後にはたちまち世界の隅々まで広がりパンデミック状態になった。幸い、中国の患者からいち早くこの原因ウイルスが分離され、そのゲノム情報が配信された。欧米の研究者が中心となり、そのゲノム情報(分離ウイルスを使うこともなく)を用いて mRNA ワクチンが1年を待たずに開発され(これまではワクチン開発に数年はかかっていた)、世界中の感染状況に大きな影響を与えた。日本では、海外で開発されたワクチンを、2021年5月ごろから現在までに多い人で5回も接種してきた。

ウイルスの感染様式は多様である。この多様なウイルス感染様式に対して誘導される、さまざまな応答機序が複雑に絡み合っ、ウイルス感染症を引き起こされている。したがって、人それぞれの免疫状態によって、現れる症状も異なってくる。新型コロナについてはかなり割り切った説明がなされているが、実際にはウイルス側にも人の側(免疫反応など)にもはっきりしない多くの要因を抱えながら、時間が経過し、いよいよ収束に向かいそうな状況に

なっているというのが現在の姿と思われる。

ウイルス感染症の多様性

ウイルス感染症は、大きく急性感染症と持続感染症とに分かれる。持続感染症は、感染後の急性感染期(この期間の感染様式は溶解感染と呼ばれ、感染した細胞は大量のウイルスを産生した後は死滅する)を経た後に、ウイルスが完全にかからだから排除される急性感染症とは異なり、その後も感染性のウイルスを少量ながら産生し続けている形の慢性感染症、そして急性感染期以降は何らかの形でゲノムをどこかの臓器(細胞)に潜ませて、感染性ウイルスの産生が認められない形の潜伏感染症に分かれる。後者の場合でも、何らかのきっかけで、潜んでいたウイルスゲノムが再活性化して、急性感染状態に様変わりする。

そのきっかけのひとつが高齢化である。若く元気な時期では免疫の力で抑えつけて、潜伏状態を維持させていたが、高齢で免疫力が低下し、抑えつける力に限界がきて、潜伏ウイルスが活動し始め、やがてからだに悪さをするような活動を許してしまう状態になることがある。例えば、小児期に水痘ウイルス(ヘルペスウイルスのひとつ)に感染し、発疹も消失し、健康を回復した後もウイルスは潜伏感染しているが、症状はなく問題なく経過する。しかし、60代、70代になって帯状疱疹を発症することがある。

これは、小児期に感染した水痘ウイルスを、それまで強い免疫力で潜伏状態に抑え続けていたが、高齢化に伴って免疫力が低下したために抑えきれず、潜伏から再活性化状態へとスイッチが入り、ウイルスが暴れるのを許してしまう状態、すなわち帯状発疹の発症となる。したがって、50年以上もの間、体内に潜んで生きながらえていた潜伏ウイルスが、その人(宿主)が年老いて問題が顕在化することになる。また、HIV(レトロウイルスのひとつ)感染後の急性期以降の無症状キャリアと呼ばれる、何年にも及ぶ無症状な期間の後にエイズを発症するのも同様である。HIV感染により、後天的な免疫抑制状態が進むと、徐々に免疫力が落ちていき、いよいよ抑えきれないレベルまで低下が進むと発症に至る。他にも、BKウイルスやJCウイルスなどのポリオーマウイルスも、小児期に感染し、特に問題になることなく潜伏感染状態で経過している人がほとんどである。しかし、何らかの形(臓器移植時の免疫抑制剤の投与やHIV感染など)で免疫抑制状態になると、これら潜伏状態のウイルスに活性化が引き起こされ、重い症状が現れ、深刻な状況に陥る。

感染症に対する免疫応答の多様性

免疫には自然免疫と獲得免疫がある。感染した細菌やウイルスそれぞれに対して特異的な免疫応答をするのは後者に属する免疫で、液性免疫と細胞性免疫が存在する。

ウイルスなど異物が体内に入ってくれば、そのウイルス粒子のいろいろなところを正確に(特異的に)認識できる抗体が作られるが、ウイルスに対して有効(感染のブロックなど)に働く免疫抗体は、ウイルス粒子に対して作られた抗体のうちのごく一部に限られる。抗体には、ウイルスの感染をブロックする中和抗体、そして抗体が補体系の力を借りる補体依存性細胞障害性作用(complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC)やマクロファージやNK細胞の力を借りる抗体依存性細胞障害作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)がある。そのうちの中和抗体の測定のみが可能である(煩雑であり、時間もかかる)として、抗体の有効性評価に活用され

ている。しかし、ほかの機能性抗体の活性や、さらにいろいろな細胞性免疫活性については、設備機器が充実している研究機関でしか解析できないものが多く、実用的な測定に対応していない。したがって、野外で流行している病原体に自然感染した場合やワクチンを接種した際に、どの程度有効な免疫が応答されたのかは中和抗体だけでは情報が不十分である。ただ、一般的には、抗体検査といえば感染したかどうかを確認するための検査であるという位置づけで、中和活性を含めて機能の有無に関係なく、病原体に特異的に反応する抗体の上昇が認められれば、陽性と判定される。

免疫は学習の積み重ね

当然のことであるが、住む環境の違いによって、免疫細胞が学習する内容(レパートリー)に大きな違いが生じる。常時、感染症が蔓延している地域に住む人の多くは、そのような感染症に対しては、学習した免疫力で抑えつけて、問題がない状態で生活している。最近では、旅行やビジネスで海外に出かけるチャンスが増えている。出かけた国で蔓延している病原体に対する免疫を全く持たない人は、そのような病原体に曝される機会に遭遇すると、容易に感染を成立させてしまう。たとえば、開発途上国に行き、現地で食事をした際にお腹を壊した経験のある人たちは多いと思われる。それも、おそらく下痢症に関係する病原体に対する免疫学習の機会がほぼない人が多いわが国から海外へ出かけ、そこでの飲食が原因と考えられる。

また、生まれてから幼児期、青年期、成人期と過ごしていくうちのどこかで何らかの病原体に遭遇すると、その病原体に対する免疫を誘導し、それぞれ免疫記憶という形で免疫の種になる免疫記憶細胞のレパートリーを増やしている。年を重ねるとともに、その作業を繰り返している。したがって、インフルエンザウイルスのように、年々、遺伝子変異を繰り返すことが当たり前のようなウイルスに対しては学習の幅が広いほど、対応可能なインフルエンザウイルスの型も多くなる(もちろん、対応できる免疫力は多様で、遠い昔に学習したもので、それ以降は長らく遭遇し

ていない場合には、当然その免疫力も年々低下している。実際、2009年の、ブタ由来のインフルエンザが発生した際のウイルスは H1N1 という亜型(日本では、新型インフルエンザウイルスと呼ばれている)で、それまでにヒトの間で流行していたソ連型と呼ばれていた H1N1 型ウイルスに対して学習していた免疫では役に立たず、まさに新型ウイルスのようにパンデミック状態になった(しかし、同じ H1N1 なので新型ではなく、パンデミックウイルスと呼ぶのが正しい)。このウイルスが出現した際には、若い元気な人たちの間で大流行したが、高齢者は過去の学習歴が活かされたのか、軽症に経過した人が多かった¹⁾。

水痘ウイルスは、小児期にほとんどの子どもが感染して免疫を獲得することが常であったが、水痘ウイルスに対する生ワクチンが開発され、そのワクチンが定期接種化されると、ほとんどの子どもがワクチン接種するようになった。それと並行して、高齢者の帯状疱疹患者が増えたというデータが報告されている²⁾。この報告から、野外のウイルスに感染したといっても、終生の効果的な免疫力を獲得することは容易ではなく、小児の間で、野外で流行することにより、高齢者もそのウイルスによって免疫がブースト(追加刺激)され、帯状疱疹抑制効果が高いレベルに維持できていた、すなわち小児の間の流行の恩恵を高齢者は受けていたと考えられる。しかし、小児の多くが水痘ワクチンを接種するようになると、野外からのブーストという恩恵を受ける機会が減り、高齢者の帯状疱疹発症頻度が高くなってしまったと考えられる。長いコロナ禍で、帯状疱疹を何度も発症する人が増えているという。最近では、若い世代で帯状疱疹を発症する人が多くいるという報告もみられる³⁾。いずれも長期のコロナ禍によるストレスで免疫に何らかの影響を与えているのかもしれない。

水痘ウイルスと同じく、生ワクチンである麻しんワクチンや風しんワクチンの 2 回の接種は、終生を通しての効果的な免疫誘導が可能といわれている。しかも、麻しんウイルスと風しんウイルスは、インフルエンザウイルスやコロナウイルスと同様に、変異しやすいと一般的にいわれている、ゲノムが RNA のウイルスである。生ワクチン接種が始められて 50 年以上も経過するが、これら麻しんウイルスと風し

んウイルスは、変異株の出現が認められず、同じワクチン株の接種で、きわめて高い有効性を発揮している。ただ、最近、風しんについて気になる調査結果(千葉大学真菌医学研究センターと千葉市などの共同調査)が報告されている⁴⁾。20 代の男性のおよそ半分が風しん(妊娠初期に風しんウイルスに感染すると、生まれてくる赤ちゃんの目や耳、心臓に病気が起こる恐れがある)に対する抗体量が不十分であるようである。2018 年からの 3 年間に、20 代のおよそ 2,700 人のデータを分析し、男性の 8%、女性の 6%は抗体がなく、男性の 47%、女性の 44%についても抗体は不十分な量であったことから、若い人たちに抗体検査を受けてほしいと訴えている。

このように、免疫誘導の幅は、遭遇する感染症の種類に比例して経験(学習)していくことに基づく。しかし、それぞれの経験で誘導された免疫応答の力も時間経過とともに低下していくので、何らかの形でブーストとなる刺激で再び亢進する必要がある。開発途上国と異なり、わが国のように、蔓延している感染症も少ないことから、野外から免疫細胞を刺激する病原体の種類も少なく、また病原体が存在していても遭遇する機会が少ない国では、ワクチン接種が免疫細胞の学習や、その後のブーストの貴重な機会となると考えられ、ワクチン接種後も定期的な免疫力の程度を検査する習慣付けが重要になってくると思われる。

ワクチンや検査の限界

新型コロナは、思った以上に深刻な感染症である。ほどほどに弱毒性であることから、パンデミック状態になりやすいウイルスであった。一方、4 種類の風邪コロナウイルスは単なる風邪の原因であり、感染してもそれほど重要視されてこなかった。逆に、2002 年発生 of SARS や 2012 年発生 of MERS は致死性が高く、感染者の多くは入院するか、死亡し、新型コロナのように軽症や無症状の感染者の存在が認められないことでパンデミックになりにくい。

この新型コロナが出現し、世界的にその情報共有が進み、ほぼ毎日新しい情報が公開される日々が 3 年以上も続いている。それに、PCR 検査が世界的に進み、わが国

でも設備、体制が整うにしたがって PCR 検査可能数が増えていった。日々の PCR 陽性者数 (=感染者数と読み替えている) があらゆるメディアで逐一報告され、意外にもそれに大きな興味を示す風潮が継続されてきた。インフルエンザの抗原検査では陽性であれば、有効性の高い抗ウイルス薬が処方されるというメリットがあったが、新型コロナウイルスの PCR 検査ではそのような意義が認められず、ただ、ほかの人にうつす可能性を減らすために隔離(自宅待機・ホテル療養や入院)する流れのみであった。

新型コロナの予防対策として、ワクチン接種の重要性が強調されてきた。ところが、「ワクチンを接種したのに感染した」と、不満を口にする人が多かった。しかし、このようなことは新型コロナに限った話ではなく、インフルエンザでもよく話題になっている。呼吸器系の感染症は、呼吸器粘膜上の免疫抗体 (IgA) が感染防御には有効であるが、皮下や筋肉内に接種するワクチンは血液中の抗体 (IgG) を誘導するもので、発症予防効果、さらに重症化予防効果が期待できるものであると、その都度説明されている。しかし、最近の報告⁵⁾では、今回の mRNA ワクチン接種では、血液中の IgG 抗体に加えて、唾液中の IgA 抗体にも上昇が認められたことが明らかになった。また、別の報告^{6, 7)}では、免疫反応は時間経過とともに、抗体の結合性を成熟させることが可能であり、同一ドナーから発症後の異なる時期に単離されたモノクローナル抗体では、変異ウイルスへの中和活性に経時的な改善が認められることがあるようである。

最近では、細胞で培養したウイルスを使う機会がなく、病原性の高いウイルスも組換えウイルスや組換えたんぱく質を使ったアッセイで済まされている現状がある。ただ、手を加えていない自然の感染性ウイルスを用いた場合に同じ現象が得られているのか、間違った結果が得られる可能性があり得るのかの説明がないことが多い。そうすると、組換えウイルスや組換えたんぱく質を用いた系が自然の感染性のウイルスによっても同じ結果になるとの認識が正しいことのように、そのまま素通り状態になってしまうことが懸念される。確かに、新型コロナの原因となっているウイルスや各変異株も含めて用いたアッセイにより、中

和抗体活性を調べることは望ましいが、バイオセーフティレベル (BSL) 3 という、設備が充実した研究機関でしか実施できない。実際には、なかなかそういう実験をすることは現実的ではなく、購入可能なものが多い組換え体を用いた簡便な方法では、簡単に実施でき、結果が出しやすい現実がある。

参考資料

- 1) 河岡義裕: 新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスの特性を解明—90 歳以上の高齢者が高レベルの抗体を保有—. 科学技術振興機構報 第 652 号.
<https://www.jst.go.jp/pr/info/info652/index.html>
- 2) <特集> 水痘・帯状疱疹の動向とワクチン. IASR Vol. 39, 129-130, 2018 年 8 月号.
- 3) 若い世代でも患者が急増「帯状疱疹」気づきにくく治療が遅れ重症化するケースも “免疫機能” を高めることが予防のポイント.
<https://news.yahoo.co.jp/articles/ae2225ae402c9d74bc1ef24ca1bf1432fbf327ab>
- 4) 「風疹の日」20 代男性の半数が抗体不十分 若い世代も予防を. NHK, 2023 年 2 月 4 日.
<https://www3.nhk.or.jp/news/special/stopfushin/news/20230204/index.html>
- 5) Azzi L, Dalla Gasperina D, Veronesi G, Shallak M, Maurino V, Baj A, et al: Mucosal immune response after the booster dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine. EBioMedicine. 2023; 88: 104435.
- 6) Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al: Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature. 2021; 591: 639-644.
- 7) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, et al: Temporal maturation of neutralization antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 2021; 54: 1841-1852, e4.

(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: vaccine, immune responses, viral infection modes, post-vaccine antibody test, antibody drug