

### 感染症学の将来を考える：臨床と基礎の融合を目指して

<sup>1</sup> 国立感染症研究所 感染症情報センター

○大石 和徳<sup>1</sup>

1990年代から、ニパウイルス脳炎、ヒトにおける鳥インフルエンザ H5N1、SARS などの新興感染症が発生し、社会的な問題となった。また、近年、デング熱などの蚊媒介性熱性疾患、手足口病重症例の流行の流行が東南アジア諸国で大きな公衆衛生上の問題となっている。一方、国内では生食用食肉の喫食に起因する腸管出血性大腸菌感染症の集団発生やワクチンにより予防できる疾病である風疹や百日咳の流行などが問題化している。これらの社会的インパクトの大きい感染症の多くは未だ病態や治療・予防法が解明されていないのが現状である。本講演では、演者が長崎大熱研、阪大微研で継続して考えてきたデングウイルス感染症の病態研究、肺炎球菌経鼻粘膜ワクチンについて紹介する。デングの臨床像の特徴の一つは血小板減少症であるが、この機序の分子基盤は十分に解明されていない。我々はフィリピンにデング二次感染症例において末梢血アポトーシス血小板が生体内では単球・マクロファージのフォスファチジルセリン認識機構を介して貪食クリアランスされることを明らかにし、デングウイルス特異的な血小板アポトーシス促進作用を確認した (J Infect Dis, 2012)。これらの所見から、急性期におけるデングウイルスの骨髄の巨核球特異的な作用が本症の血小板減少の本態と推察された。肺炎球菌表面タンパク質である PspA (pneumococcal surface protein A) は全ての肺炎球菌に存在し、そのアミノ酸配列から 6 つの clade に分類される。わが国における侵襲性肺炎球菌感染症由来の臨床分離株のうち、その 99% が clade 1-5 でカバーされている。我々はこれまでに clade 2 の PspA 抗原を用いたマウス経鼻粘膜ワクチンが致死性二次性肺炎球菌性肺炎を予防する効果を明らかにした (Vaccine 2011)。また、異なる clade の PspA を 2 つ融合した PspA 融合タンパク質ワクチンの接種により、clade 1~5 の臨床分離株によるマウス致死性肺炎を予防することを確認した。この結果から、交差反応性の高い肺炎球菌タンパク質ワクチンが創出できることが示唆された。さらに、我々は clade 2 の PspA 遺伝子を 1 回のみ複製可能なインフルエンザウイルスベクター (半生インフルエンザ) を用いたマウス経鼻粘膜ワクチンの開発を進め、本ワクチンがインフルエンザウイルスのみならず致死性肺炎球菌性肺炎を予防する効果、鼻腔保菌クリアランス促進効果を確認した。この成績から、インフルエンザと肺炎球菌による呼吸器感染症を予防できる経鼻粘膜ワクチンが創出できる可能性が示唆された。本講演において、一人の臨床医の発想が基礎医学者との共同研究により科学的に実証され、さらに実現されつつあることを示したい。