

インフルエンザ重症化メカニズムの解明と治療法の開発

徳島大学 疾患酵素学研究センター

木戸 博

「ヒトはなぜインフルエンザ感染で死亡するのだろうか?」、「高病原性と低病原性インフルエンザは何が違うのだろうか?」、「インフルエンザ脳症はなぜ日本人の乳幼児に多く、何が脳症患者の生死を分けているのだろうか?」。患者を目の前にして、頭を過ぎる“なぜ”である。これらの“なぜ”に、現在の酵素学はどの程度答えられるのだろうか? 現状を述べてみたい。インフルエンザウイルスが感染すると、ウイルス増殖に先立つ最初の生体反応が、炎症性サイトカインの TNF- α 、IL-6、IL-1 β の上昇である。これらのサイトカインは、生体免疫応答の誘導に不可欠である一方、全身臓器に微量に潜在する腓トリプシンの異常な転写増幅と matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の転写増幅を引き起こし、多臓器不全の一因となっていることがこの数年間の研究で明らかになってきた。さらに腓トリプシンは、ウイルスの感染性を誘導する感染活性化酵素であることから、感染初期の気道に局限したウイルス増殖を、全身臓器のウイルス増殖に変えるきっかけを作っている。血管基底膜の破壊による浮腫と循環不全、組織破壊は多臓器不全と死を誘導する。インフルエンザウイルスが細胞に感染するためには、ウイルス膜蛋白質のヘマグルチニン前駆体(HA0)が切断されて、HA1 と HA2 に成熟される必要がある。インフルエンザウイルスは、感染と増殖に不可欠なこのプロセシングプロテアーゼを持たないために、プロテアーゼの発現している臓器でしか増殖できない。高病原性と低病原性インフルエンザの違いも、HA0 プロセシングプロテアーゼの違いから良く説明できる。新規創薬ターゲットとして期待される。インフルエンザ脳症が日本人乳幼児に多い原因として、ミトコンドリア内で ATP を産生するさいに不可欠な carnitine palmitoyltransferase II の温度感受性遺伝子多型が見つかった。この多型は平熱時では無症状に近いが、高熱と共に酵素活性が低下し、体内 ATP 産生量が急速に低下して“ATP クライシス”となり、脳浮腫になったと考えられる。インフルエンザ感染の病態で、ウイルスの細胞内侵入を支配する HA0 プロセシングプロテアーゼ、多臓器不全を誘導する異所性腓トリプシンと MMP-9、脳症の原因としての“ATP クライシス”の回避が今後の創薬ターゲットとなると推定している。

分子標的治療薬による癌化学療法への進化と個別化治療への展開

(財) 癌研究会 癌化学療法センター 基礎研究部
藤田直也

現在も臨床で用いられている多くの抗癌剤は、癌細胞の無秩序な増殖を抑制するというを指標にランダムスリーニングによって選択されてきた。そのため、これら抗癌剤は強い抗腫瘍効果を示す一方、癌細胞に対する特異性が低く、増殖期にある正常細胞をも障害してしまう危険性がつきまとっていた。近年の癌の基礎研究の発展に伴い、癌細胞の特徴・特性を規定する分子機構が明らかにされ、それら機構に関与する分子標的を同定し、その機能を制御することによって癌の根治に結びつけようとする分子標的治療研究が盛んに行われるようになってきている。その研究成果により、グリベック、イレッサなどに代表される新しい分子標的治療薬が、画期的治療薬として、実際に臨床応用されている。さらに、近年のゲノム研究の進展にともない、癌の個性診断というべき新しいコンセプトによる研究が始まっている。これら分子標的研究とゲノム研究は、患者さん個人ごとに最適な治療法を選択するといった個別化治療（テーラーメイド治療）を目指した研究であり、抗癌剤の副作用を劇的に減少させ、かつ奏効率を上昇させることが期待されており、従来の癌化学療法へのイメージを大幅に変えていくものと期待されている。本講演では、近年の抗癌剤開発ストラテジーの変化を分子標的治療薬を中心に概説するとともに、癌でも問題となっている薬剤耐性について耐性克服薬も含めて概説し、感染症治療薬への応用可能性について言及したい。

招請講演 3

マクロライド新作用の軌跡と展望

(財)結核予防会複十字病院¹, 日本医科大学²

工藤翔二^{1,2}

マクロライドが抗菌活性以外の作用(新作用 novel action)については、すでに大村 智博士(北里研究所)らの研究によって、エリスロマイシンに消化管蠕動ホルモンであるモチリンに類似した作用のあることが知られていた。引き続き、マクロライド新作用に関する研究の展開は、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)に対するエリスロマイシン少量長期療法(EM療法)に始まる。

DPBは日本をはじめアジア地域に集積する難治性の慢性気道感染症であり、かつてその予後は著しく劣悪なものであった。EM療法は、たまたま我々が遭遇した1症例を端緒とするEM療法の発見(1984年)と、その後の二重盲検比較試験(厚労省研究班)等の検証を経て確立した。現在DPBの予後は5年生存率90%以上へと著しく改善している。DPBに対するEM療法は米国内科専門医更新試験(2000年)に出題されるなど、今日では世界的にも認められている。そして対象疾患はDPBから慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎などの上下気道の慢性疾患へ、薬剤はEMからCAM,RXM,AZMへと14,15員環を包括したマクロライド療法へと拡大し、欧米ではDPBと同様の難治性気道疾患である嚢胞性線維症cystic fibrosisへ臨床応用が多数報告されている。わが国におけるマクロライド療法確立の意義は、致死的なDPBの予後を著しく改善させたこと、慢性気道感染症における気道炎症病態解明とその抑制の重要性を明らかにしたこと、さらにマクロライド新作用研究の契機となったことにある。1994年、呼吸器内科、耳鼻咽喉科等の臨床領域と薬学、細菌学、免疫学等の基礎領域の研究者によって「マクロライド新作用研究会」が設立され、研究の推進に大きな役割を果たしてきた。

EM療法から25年、私たちにとってこの間の最大の研究テーマは、DPBの治療において14員環及び15員環マクロライドが“どのような機序によって効果をもたらすのか”という最も基本的な命題にあった。EM療法における臨床的な観察から、本剤が抗菌薬として作用しているのではないことが認識され、宿主の気道炎症病態への関わりが注目された。今日、気道上皮細胞のムチン及びCl⁻チャンネル阻害による水分泌抑制と、IL-8産生抑制による好中球集積抑制が、気道炎症病態の改善に関わる最も主要な作用と考えられ、マクロライドが気道上皮細胞におけるIL-8mRNAの発現に関わる転写調節因子NFκB及びAP-1を抑制することが明らかになった。さらに、緑膿菌のバイオフィーム形成等に関連する細菌相互の情報伝達機構であるquorum sensing機構の抑制など、細菌機能のモジュレーションによる弱毒化の作用が明らかになった。

DPBに始まるマクロライド療法は、マクロライド新作用の臨床応用について新たな展開をみせつつある。COPD急性増悪の軽減効果及びその機序にかかわるライノウイルス感染の抑制(in vitro)、COPDの発症予防につながる実験的肺気腫形成の抑制、インフルエンザ感染の軽減効果と実験的致死性インフルエンザ感染の抑制などである。今日のマクロライド療法は、DPBやcystic fibrosisなどの稀な疾患から、社会的により普遍性のあるコモディティーズに向かって、臨床応用が検討されつつある。今後、マクロライドの構造と活性の相関に基づいて、抗菌活性のない抗炎症薬としての新たなマクロライドの創薬が期待されている。

リウマチ性疾患における免疫抑制療法と感染症： ステロイドから生物学的製剤まで

東邦大学 医療センター 大森病院 膠原病科

川合眞一

リウマチ性疾患では一般に自己免疫現象がみられ、免疫抑制療法が奏効する。これらには、ステロイド、低分子免疫抑制薬、およびサイトカイン阻害薬などの生物学的製剤があり、いずれも臨床上有用な治療薬である。しかし、これらは免疫異常の改善のみならず感染防御を障害してさまざまな感染症合併を誘導する。ステロイドは1948年に始めて関節リウマチ患者に使われたが、その後は種々の膠原病疾患などの中心的治療薬として使われるようになった。この治療薬の有害反応は極めて多様だが、いずれも用量依存性であり、感染症も同様でときに極めて重篤となる。一般に、細菌感染症はその時点のステロイド使用量に、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症はそれに投与期間の要素も加わって合併率が増加する。近年、リウマチ性疾患治療にはいくつかの低分子免疫抑制薬が以前より頻繁に使われるようになった。これらはメトトレキサート（低用量週1回パルス）、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなどの代謝拮抗薬、シクロホスファミド（月1回パルス）、およびカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンとタクロリムスである。これらの薬物には各々に特徴的有害反応が知られているが、共通した有害反応として感染症がある。多くはステロイドと併用されているため、感染リスクにこれらの免疫抑制薬がどの程度関与しているかについては評価し難い。しかし、当初の予想よりは感染リスクは少なく、ステロイドのみに頼らないリウマチ性疾患治療法として利用されている。米国では1998年に、わが国では2003年になって生物学的製剤が関節リウマチ治療薬として承認された。これらは関節破壊の進行をも阻害するなど有効性は確かなものだが、やはり有害反応としての感染症が大きな注目を集めている。現在、わが国の臨床現場で使用可能な生物学的製剤は、腫瘍壊死因子（TNF） α を標的とした製剤であるキメラ型モノクローナル抗体のインフリキシマブ、TNF α 受容体製剤のエタネルセプトおよび完全ヒト化モノクローナル抗体のアダリムマブがある。また、インターロイキン（IL）-6を標的としたIL-6受容体抗体のトシリズマブも、2008年にわが国で関節リウマチと若年性特発性関節炎に対して承認された。わが国ではいずれの製剤も全例登録性で製造販売後調査が行われており、既にインフリキシマブとエタネルセプトでは各々5000例、14,000例の調査が終了した。その結果、懸念されていた結核症に加えてニューモシスチス肺炎が報告され、さらに細菌性肺炎が増加していた。なお、後者の合併には男性、高齢、関節リウマチ進行例、既存の肺病変といった危険因子が抽出された。また、例え低用量であってもステロイドの併用が感染リスクを増大させていた。TNF α やIL-6などのサイトカイン阻害療法以外でも、細胞表面抗原を標的としたいくつかの生物学的製剤が開発されている。Bリンパ球の表面抗原であるCD20を標的とした製剤では、リツキシマブとオクレリズマブがある。前者は既に悪性リンパ腫治療薬として臨床現場で使われているが、米国では関節リウマチに対して承認されており、わが国では全身性エリテマトーデスの臨床試験が進められている。また、抗原提示細胞とTリンパ球の相互作用に関連したCD28を競合的に阻害するアバタセプトも米国では関節リウマチ治療薬として承認された。これらも感染リスクを増加させることが明らかにされており、これからのリウマチ性疾患治療における感染症の意義は益々重要になったと言える。本講演では、以上述べてきたリウマチ性疾患治療における免疫抑制療法の有効性を簡単に紹介し、次にそれらに伴う重要な有害反応である感染症についてまとめてみたい。