

第163回山口県医師会生涯研修セミナー

令和4年度第1回日本医師会生涯教育講座

と き 令和4年5月8日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県総合保健会館 第一研修室

特別講演1

「核酸と医療」

山口県環境保健センター所長 調 恒明

[印象記：徳山 沼 文隆]



調先生は昭和56年に山口大学医学部を卒業後、生化学の道に進まれ、研究者として多くの功績をあげられ、平成19年より現職に就任されています。平成26年からは感染症対策に関わる国の指針等作成のための各種委員会委員として参画されています。令和2年からは新型コロナウイルス感染症(covid-19)病原体検査の指針検討委員会委員としてもご活躍です。今回は「核酸と医療」—遺伝子技術から見たCOVID-19—というタイトルで、分子生物学の基礎的なところからmRNAワクチンまでわかりやすく解説していただきました。なお、今回の講演内容要旨は調先生に執筆していただきました。

古典的PCRとリアルタイムPCR

リアルタイムPCR法は、PCR反応にprobeと呼ばれる短いヌクレオチドを用いる。Probeは、検出したいターゲット遺伝子に相補的な配列を持ち、末端が蛍光色素で標識されておりPCR反応中に増幅されているDNAに特異的に結合し、ポリメラーゼによって分解されて初めて蛍光を発するようになる。この蛍光を検出することによって合成されたDNAの量(反応に加えられた核酸の量も)を推定することができる。したがって、リアルタイムPCR法による新型コロナウイルスの検査では、ウイルス量が推定できること、通常の

PCRよりも特異性が高いことが特徴である。

リアルタイムPCR法によるウイルス量の推定と感染性の評価

リアルタイムPCR法では、検体中の核酸量(つまりウイルス量)を推定することができる。検出感度は、5～10個のRNAを検出可能である。新型コロナウイルスのゲノムは、29,900個の核酸からなり、RNAウイルスとしては最大のゲノムサイズである。ウイルス粒子には全長のRNAゲノムが含まれているが、細胞内では部分的なRNAが多く合成されており、PCR検査で検出される。

全国自治体による新型コロナウイルス感染症PCR検査の立ち上げ

新興感染症の検査対応は、感染症法に基づき国立感染症研究所による新たな検査法の開発とその検査法に基づき全国自治体の地方衛生研究所(山口県では山口県環境保健センター)による検査によって行われる。

私は、地方衛生研究所(地衛研)全国協議会会長として、2020年1月9日の時点から、厚生労働省、国立感染症研究所(感染研)と連絡を取り、全国の地衛研において検査対応が必要となることを想定し、検査法の確立、マニュアルの整備、検

査試薬の提供について依頼した。1月10日に中国からウイルスの全ゲノム配列が公表され、感染研では直ちに検査法の開発に着手し、1月27日には全国の地衛研に向けて conventional PCR 法の試薬が配布され、1月31日にはリアルタイム PCR 法の試薬及び病原体検出マニュアル（感染研と地方衛生研究所全国協議会の協働作成）が提供され、全国の自治体で検査対応が可能となった。自治体における第1例目の監査結果は、感染研にメールで送付し確認を受けたが、それ以降は地方衛生研究所の検査で確定となった。この極めて迅速な全国検査体制の立ち上げは、感染研と地衛研の日ごろの連携と信頼関係が可能とした。

PCR 検査対応

3月から4月にかけてのいわゆる流行の第1波では、地方衛生研究所の検査が全検査数の約6割を占めた。この時、マスコミでは連日、検査数の少なさについて報道、批判が展開され、特に民間での検査の拡充が意図的に阻害されているのではないかという疑念がもたれた。わが国では病原体の遺伝子検査の保険適応が限られており、民間では検査の場所、検査機器、技術者が圧倒的に不足していた。未知の病原体の検査法を直ちに開発し、全国で統一された検査が迅速に立ち上がる必要があるが、これは、国の危機管理の一環であり、将来の新興感染症対応についても、今回と同様、検査法の開発は感染研で行い、現場での検査を地方衛生研究所で実施し、検出感度、特異度を検証したのち、民間に展開することが、最も効率が高く、正確で迅速な検査の初期対応とその後の拡充につながると考えられる。

その後、民間の検査の拡充により、地方衛生研究所での PCR 検査は、都市部では民間の検査を補完する立場となったが、NGS と保健所の疫学調査を活用した分子疫学解析、さまざまな変異株検査への柔軟な対応、地方においては民間の PCR 検査の比重は少なく、休日も含めた保健所、本庁との緊密な連携によるクラスター対策へ貢献が続いている。

変異とは

ウイルスを含む生物が増殖する際には DNA もしくは RNA が、ポリメラーゼによって複製されることによって遺伝情報が維持されていく。複製の際には核酸の相補性によって概ね正確に読み取られるが、一定の頻度で誤った塩基が組み込まれ複製が行われると遺伝子に変異が起こる。DNA ポリメラーゼでは、複製中に誤った塩基を取り除く 3' → 5' エキソヌクレアーゼ活性による除去機能（校正：proof reading）が備わっているため、変異の頻度はごく少ない。一方、通常短い RNA を複製（転写）し、誤りの影響の少ない RNA ポリメラーゼにはその機能はなく、RNA 複製においては誤りが起こりやすい。

新型コロナウイルスでは、15.5日に1つ（塩基）の誤りが蓄積されていくことがわかっている。変異が起こっても、コドンの縮重のためアミノ酸に変化が起こらない（ナンセンス変異）こともあり、変化が起こってもセリンからスレオニンの変異のようにアミノ酸が変化しても類似した性質（同義置換）であったり、タンパク質の機能に重要でない部分の変異はウイルスの挙動に変化がないことが多い。一方、新型コロナウイルスが細胞に結合する際に重要な部分である S タンパク質の受容体結合部位（RBD/ receptor binding domain, 220 amino acids）に変異（N501Y など）が起こると細胞への結合力が強くなり感染力が高まったり、抗体の結合する epitope に変位があると免疫逃避性を獲得（L452R など）したりすることによって病原性、感染性に変化が生じる。変異はランダムに生じるが、感染拡大により感染拡大速度の速い変異株が選択され、あるいは免疫不全の患者の体内で長期間抗体の攻撃を受けながら増殖を続けたウイルス株は免疫逃避性を獲得する、と考えられている。このようなウイルスの変化を知るために世界中でウイルスゲノム配列が決定され公的データベース GISAID に報告する努力がなされており、それに基づいてさまざま対策が講じられている。

病原体のゲノム解析

新型コロナウイルスのゲノム解析では、検体の

RNAを抽出し、cDNAを合成し、98の部分に分割して増幅するマルチプレックスPCRにより増幅した後、次世代シーケンサで配列を決定する。その後、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの解析サーバーに配列を送付して解析を行い、系統を決定する。さらにネットワーク図を作成し個々のウイルス株の関係性を図式化する。また、公的データベース GISAID に配列を登録している。

例えば、2022年1月から流行したオミクロン株は、同一配列を持つ株が県内で検出されたことから、1つのウイルス株が岩国市から県全体に広がったと考えられた。また、2022年7月に入って採取された32検体のゲノム解析の結果では、15検体(約47%)がオミクロン株BA.5系統であった。ウイルス株間の関連を解析するネットワーク解析を行ったところ、15のBA.5ウイルス株は10の異なる系統に分かれており、それぞれ個別に県内に持ち込まれたと考えられ、県外との頻繁な人の移動による感染拡大が示唆された。

mRNA ワクチンの原理、効果、安全性

mRNA ワクチンは、20年以上かけて感染症の予防、がんの治療に向けた開発が行われてきており、その技術が成熟した段階で今回の新型コロナウイルス感染症が発生したことから迅速なワ

クチン開発が可能となった。mRNA ワクチンは SARS-CoV-2 の S タンパク質遺伝子をコードする RNA であるが、その 5' 側にキャップ構造を付加していること、コドンを一のコドン使用率に最適化していること、ウリジン塩基を化学的に修飾してシュードウリジンとし、自然免疫を抑制して副反応を抑えていること、ポリ A テールを付加して安定性を高めていることなどの工夫が盛り込まれている。数億人分のワクチンに使用するに足る大量の RNA を合成する技術も高度なものと思われる。また、mRNA を細胞内に導入するために、脂質ナノ粒子に RNA を封じ込め細胞表面に結合し、膜融合により mRNA が細胞内に取り込まれるようにしている。脂質ナノ粒子の成分も詳細な検討が行われている。封じ込めたナノ粒子を精製し安定な形で市場に供給するパイプラインも高いハードルがあったと思われる。

まとめ

新型コロナウイルス感染症対策は、高度な遺伝子技術があってはじめて成り立っており、今後は、地域医療、行政においても高度な知識、技術が要求されることとなっていくと考えられ、それに合わせていく必要がある。

特別講演 2

「ナノ粒子の健康影響

(前半部：山口県初の薬学部の紹介)」

山口東京理科大学副学長・薬学部長／薬学部教授 **武田 健**

[印象記：防府山下 哲男]



まず、山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部について紹介された。

2018年に西日本初の公立薬学部として設置され、地方創生に貢献することになった(図1)。薬学部薬学科の入学定員は120名で収容定員は720名、現在5年生まで在学している。一般入

試での山口県出身者は10%未満であるが、推薦入試枠30名を入れると約30%を占めて、山口県に貢献している。薬学部の目的を「薬学を通して人の健康を守り、山口県を中心とする地域への貢献」としている。くすりを創る(創薬科学)、くすりを使う(医療・臨床薬学)、やまいを

予防する（社会健康薬学）の3つを柱として教育と研究を行っている（図2）。そして、まちの科学者として地域に貢献し、国際性も身に付けることを目指している。統計教育の遅れが日本の現状として存在する。そこで本薬学部では情報・統計教育に力を入れている。昨年、文部科学省から公立大学では初めて「数理・データサイエンス・AI教育プログラムプラス」に認定された（図3）。2023年度には工学部に「数理情報科学科」が新設されるので、薬学部は新設学科と連携してますますデータサイエンス教育・研究を積極的に推進していくというお話であった。

続いて、ナノ粒子による健康被害の内容に移られた。

まず、煙草の健康被害について話された。1日の喫煙本数と肺がんは直線的因果関係があり、許容本数というものは無い。喫煙は肺がんだけでは

なく、他の部位の癌の発生にも関与している。煙草を吸わないモルモン教徒には癌が少なく、肺がんは3分の1程度になっている。先生は癌の発生原因は化学物質だけでなく、煙草に含まれるナノ粒子も関係しているのではないかと仮説を持っている。

害を引き起こすと思われるナノ粒子には、煙草のほか、ディーゼル車の排ガス、テフロン加工のなべから出る粒子などの非意図的に生成されるものと、塗料のカーボンブラック、日焼け止めに入っている酸化チタンなど意図的に生成されたものに由来するものがある（図4）。

東京理科大学着任後、カップルの7組に1組が不妊で、半分が男性側に原因があることが判ったので、男性生殖系に影響する化学物質があるのではないかと研究を始めた。まず、ディーゼルの排ガスを検討したところ、男性生殖系に影響する



図1



図2

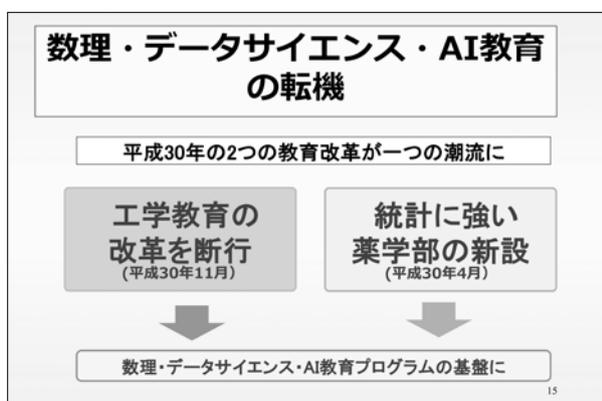


図3

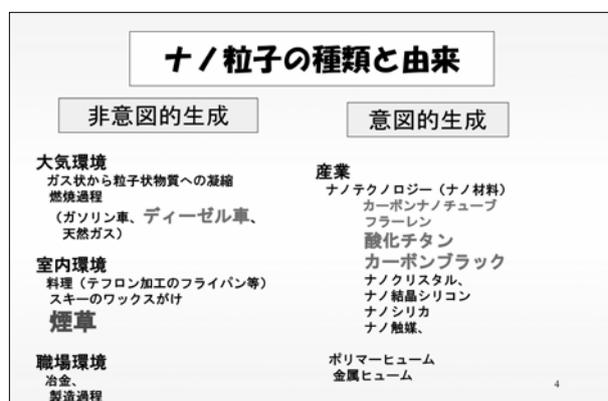


図4

ことが明らかになった。ちょうど、石原東京都知事（当時）がディーゼル車の都内乗り入れ規制をした時期である。当初、ディーゼルの排ガス中の化学物質が内分泌かく乱物質として働いているのではないかという仮説を立てた。しかし、微粒子が悪さの原因であることがわかった。妊娠マウス使って、ディーゼル排ガスを妊娠2日目から16日目まで1日8時間一定量を曝露させ、6週と12週胎仔の脳を調べた（図5）。フィルターで排ガス粒子を除去した空気を吸わせて育てた仔を対象とした。その結果、微粒子を吸った仔の脳皮質末梢血管には、血管周囲マクロファージ内の顆粒の肥大化、顆粒の変性、蜂の巣状構造が出現した（図6）。PAS陽性細胞数（血管周囲マクロファージ）は減少し、アストロサイトのエンドフットが肥大化し、灰白質で脳血管周囲アストロサイトの増加が認められた。妊娠期母マウスに取り込

まれた超微小粒子が仔の脳の抹消血管に悪影響を及ぼしていると考えれる。

ナノマテリアルの用途はあらゆる分野に広がっており（図7）、酸化チタンなどは日焼け止めクリームなどの化粧品にも入っている（図8）。この粒子の影響について、妊娠マウスに皮下投与して仔への影響を、脳と精巣で調べた。大脳皮質末梢血管に狭窄がおきており、脳嗅球僧帽細胞にアポトーシスが起こっていた（図9）。14ナノメートルのカーボンブラックの霊長類モデルでの実験では、3年後に解剖したリンパ節のマクロファージや樹上細胞ライソゾームへのカーボンブラック粒子の取り込み蓄積が認められ、II型マクロファージ活性化を示す遺伝子発現の著しい亢進やアレルギーに関わる免疫応答誘導などが引き起こされていることが判った。

これらの研究結果を踏まえて、行政や産業界へ

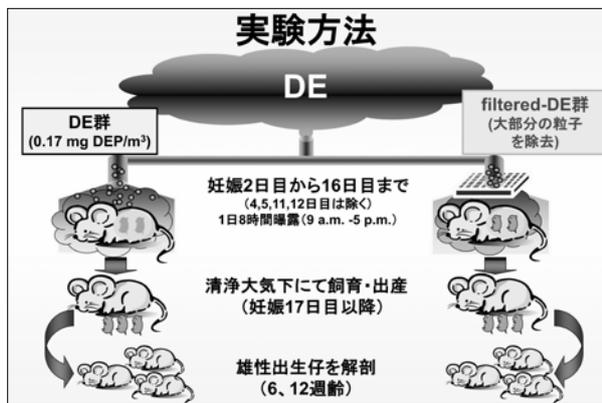


図5

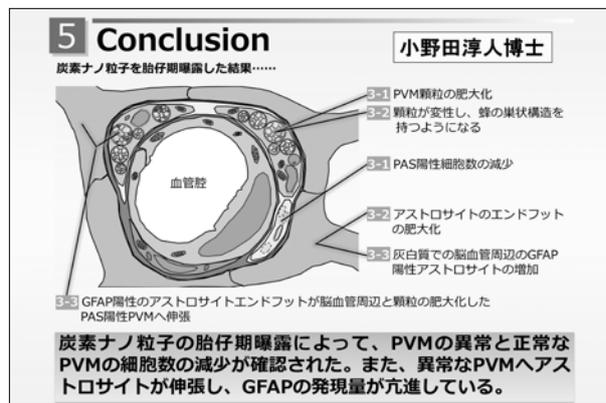


図6

ナノマテリアルの用途

	医薬品等	食品、食品包装	化粧品	繊維	家庭用品、スポーツ	家電、電子製品	塗料、インク
フラーレン	△		○		○	△	
SWCNT カーボンナノチューブ単層						○	
MWCNT 多層	△			△		○	○
カーボンブラック			○			○	○
銀・無機微粒子		○	○	○	○	○	○
酸化チタン			○	○	○	○	○
アルミナ			○			○	△
酸化亜鉛	○		○	○	○	△	○
シリカ	○	○	○	○			○
ニッケル						○	

○:現状の用途、△:将来可能性のある用途 厚生労働省⁹

図7

応用の拡がり～ナノ材料

- 1) **無機素材** 触媒、顔料、蛍光体、磁性体、医薬品素材、化粧品素材、食品素材、潤滑剤、電子材料、記録材料
- 2) **有機素材** 塗料、接着剤、プラスチック、医薬（DDS）、化粧品、情報分野（トナー、液晶パネル）、土木・建築（添加剤、凝集剤、滑剤）
- 3) **金属素材** ナノ結晶合金、ナノ結晶シリコン、ナノ金属触媒、ナノ光触媒

図8

の情報発信を行い、例えば、日焼け止めクリームなどナノ粒子の塗布が特に炎症性皮膚からの透過性を増して健康被害を起こしうることなど、ナノ粒子と健康被害について社会的啓発を行っていく必要がある（図10）。

PM2.5（2.5ミクロン以下の粒子）には大量のナノ粒子が含まれている（図11）。このPM2.5濃度の上昇と死亡数の増加の関係がロンドンやハーバートの疫学研究で報告されており、中でも循環器系での死亡との関係が示唆されている。なぜ粒子が悪いかは研究中である。

私達の研究から、ナノ粒子が慢性炎症を引き起こし、メタボリックシンドローム、がん、神経変性疾患、動脈硬化性疾患などを引き起こしうる仮説を立てている（図12）。妊婦さんの喫煙は産児に影響し、乳幼児の突然死、低体重出生、早産、認知・行動異常、肺機能低下に関係性が疫学的に

示唆されている。ナノ粒子やPM2.5は胎児や幼少児など未熟な子供の時期での影響は大きく、ユニセフでは「大気汚染：子どもの脳の発達に及ぼす影響」として注意を喚起している。

ナノ粒子に mRNA を内蔵して筋肉注射する新型コロナのワクチンが登場し、抗がん剤をナノ粒子に閉じ込めて脳血液関門を突破させて脳腫瘍に到達させようとする研究など、医療分野での有効利用もなされている。

ナノ粒子に対する活用とともに弊害にも目を向けた視点の大切さをお教えいただいたご講演であった。

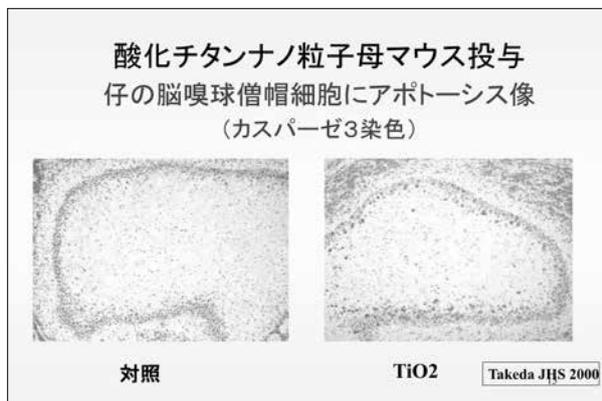


図9

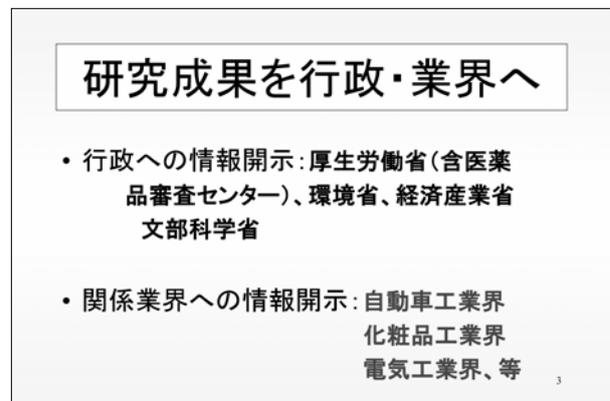


図10

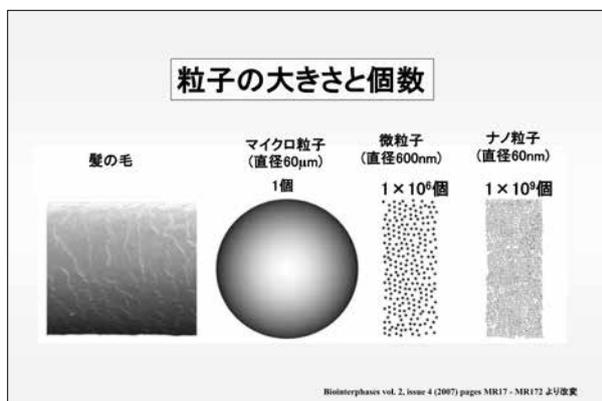


図11

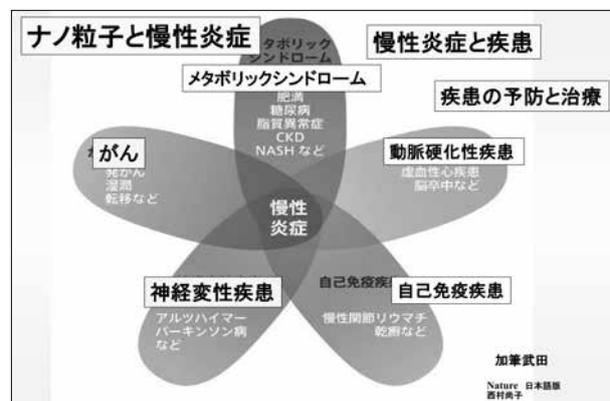


図12

特別講演3

「がん免疫療法の進展と将来展望」

山口大学大学院医学系研究科免疫学講座教授 玉田 耕治

[印象記：山口市 清水 良一]



令和4年5月8日の第163回山口県医師会生涯研修セミナーの特別講演3で、山口大学大学院医学系研究科免疫学講座教授の玉田耕治先生による「がん免疫療法の進展と将来展望」とのタイトルでのご講演を拝聴する機会を得ました。

玉田先生は平成4年（1992年）3月に九州大学医学部を卒業され、泌尿器科医として研修医時代を過ごされたのち、平成6年（1994年）4月に九州大学大学院に入学されました。大学院では九州大学生体防御医学研究所免疫学にて研究に従事し、平成10年3月に大学院での研究修了後、直ちに米国へ留学され、以後、13年に亘りメイヨークリニック医学部、ジョンズホプキンス大学医学部及びメリーランド州立大学医学部でがんに対する免疫療法の研究・開発に取り組んでこられました。特に、ジョンズホプキンス大学医学部及びメリーランド州立大学医学部では主任研究者として研究室を主宰され、PD-L1などの免疫チェックポイント分子の同定と機能解析、並びに免疫細胞（T細胞）に遺伝子改変技術を加えたキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor：CAR）発現T細胞療法の技術開発等の業績を残されました。帰国後の平成23年（2011年）5月1日から山口大学大学院医学系研究科免疫学講座の教授に就任され、平成28年（2016年）8月1日からは東京大学医科学研究所の委嘱教授も兼任されています。

CAR-T細胞療法は標的となるがん抗原を均一に持ち、かつ、血液中で比較的容易にアクセスが可能な血液悪性腫瘍に対する優れた治療効果が期待でき、日本では平成31年（2019年）3月に、「再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）及び再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

（DLBCL）」を効能・効果に、国内初のCAR-T細胞療法としての「キムリア」が医薬品として承認され、以降、今日までに世界で承認された同効薬品計6種類の内4種類が本邦での保険適応となっています。患者由来の免疫細胞（T細胞）の遺伝子組み換えを行う究極の個別化医療のため、保険適応の医薬品としては破格の3,000万円以上する高額医薬品として話題となったことは記憶に新しいところです。一方、その時点では、固形がんに対するCAR-T細胞療法の有効性は確立できていませんでした。がん患者の93%を占める固形がんに対して、治療効果の期待できるCAR-T細胞療法の開発が急がれる中、教室では平成30年（2018年）3月のNature Biotechnologyに、固形がんに対する極めて治療効果の高い免疫機能調整型次世代CAR-T細胞である「マウスモデルでのPrime CAR-T（Proliferation-inducing and migration-enhancing CAR-T）細胞」の開発に成功したことを発表されました。

特筆すべきは、平成29年（2017年）9月1日から令和4年3月31日までの5年間に亘る文部科学省の「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」事業に対して、山口大学では玉田先生が長年取り組んでこられた固形がんに対する最先端医療技術である「PRIME CAR-T細胞療法」を主軸とする「革新的コア医療技術に基づく潜在的アンメット・メディカル・ニーズ市場の開拓及び創造」を掲げて山口県との共同提案により採択されていた事業について、この春に実施された国の最終評価で、最高の「S」評価を受けられたことです。このように当日のご講演は、今後必ず世界をリードすることになる革新的医療技術を用いた固形がんに対する免疫療法の進展と将来展望を、第一人者の玉田先生から直に拝聴できる

貴重な機会となりました。

ご講演の前半部分では、第一選択のがん治療法として、従来から実施されてきた外科手術、放射線療法といった局所療法と、がんの病期を問わず実施される化学療法に加え、特定のがん種に限れば、がん免疫療法も選択できる時代となった現状が語られました。特に、進行がんに対する化学療法との比較で、がん免疫療法の特徴は、より長期的な予後改善効果が期待できることをご講演の中で強調されました。

現在主流のがん免疫療法の骨子

本来、生体を守る役割を担う免疫の応答には不完全性があり、免疫応答に異常をきたすと自己免疫疾患、過剰に反応したときにはアレルギー疾患、さらに、活性化した状態がいつまでも続くと慢性炎症疾患等がそれぞれ発症してしまいます。これら生体にとっては有害な事象を発症しにくくするために、細胞性免疫を担うT細胞の表面にはブレーキをかけるための免疫チェックポイント分子(PD-1、CTLA 4・・・等20種類以上)が発現しており、免疫の暴走を食い止めるための機構として機能しています。この機構の制御には通常は抗原提示細胞や制御性T細胞及びT細胞の標的となった自己の細胞自身が、T細胞上に発現している免疫チェックポイント分子(受容体)に働きかけることで、T細胞にブレーキをかける役割を果たしています。

ところが、がん細胞はこの機構を逆手にとってT細胞上に発現している免疫チェックポイント分子に対するリガンドを自ら準備し、自身を攻撃しようとするT細胞に先制攻撃を仕掛け、T細胞を疲弊させる機能を持つことで巧みに免疫応答を無力化し、がん細胞自身の増殖に有利な局所環境を作り出しています。

現在、一部の固形がんに対して実施されているがん免疫療法は、T細胞に発現している免疫チェックポイント分子と腫瘍の持つリガンドとが接着するのを阻害し、結果として細胞傷害性T細胞が疲弊することなく腫瘍細胞に結合して、がんを殺傷させることを目的に、「免疫チェックポイント阻害剤」を投与する方法が主流となって

います。一方、血液がんに対しては、前述の通り、通常型CAR-T細胞を用いたCAR-T細胞療法が大きな成功を収めており、免疫療法の主流となっています。

がん免疫サイクルからみた固形がんに対するがん免疫療法の課題

現状では、たとえ免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できるがん種でも、奏功するのは良くて3割程度に留まっており、固形がんに対するがん免疫療法には克服すべき課題があります。その理由は、がん免疫サイクルの視点で読み解くとよく理解できます。がん免疫サイクルとは次に示す7つの過程が途切れることなく循環してはじめて、抗腫瘍効果が発揮されるというものです。具体的には、「①がん抗原のがん組織外への放出、②抗原提示細胞によるがん抗原の取り込みと提示、③リンパ節内で抗原提示細胞によるT細胞の活性化、④T細胞のがん組織への遊走、⑤T細胞のがん組織内への浸潤、⑥T細胞によるがん細胞の認識、⑦T細胞によるパーフォリン及びグランザイムのがん細胞への注入等によるがん細胞の破壊(→①組織外へのがん抗原の放出)」の7つのステップについて、①→②→③→④→⑤→⑥→⑦→①→②→③・・・と順次循環してこのサイクルが繰り返されれば、がん免疫療法は奏功するというものです。

このがん免疫サイクルからみた現状の固形がんに対する免疫療法の課題は、玉田先生の示された1枚のスライドに集約されていました。それは、免疫サイクルの④T細胞のがん組織への遊走と⑤T細胞のがん組織内への浸潤、及び⑥T細胞によるがん細胞の認識の能力が十分に発揮できているときに見られる「いわゆるHot tumor」の腫瘍局所状況をいかにして持続的に生みだせるかというものでした。「Hot tumor」の状況下であれば、現在主流の「免疫チェックポイント阻害剤」の治療効果は十分に期待できます。

ご講演の後半では、いよいよ固形がんに対する免疫療法の課題を一挙に解決する「PRIME CAR-T細胞療法」について語られました。

PRIME CAR-T細胞の開発

そもそも、がん免疫療法がその効果を発揮するためには、免疫細胞（T細胞）によるがん抗原の認識と共にがんを破壊する能力（がん免疫サイクルでいう⑥と⑦のステップ）が正常に機能していることが大前提となっています。この機能が欠落していれば、たとえ免疫チェックポイント阻害剤で、いくら免疫系のブレーキを外しても抗腫瘍効果は望めません。このことは、現在主流の固形がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が期待したよりも低いことの要因の一つにもなっています。そこで、遺伝子導入技術により、腫瘍にアクセスし、攻撃できる能力（車に例えるなら新しいエンジン）を備えたT細胞（CAR-T細胞）を、固形がんに対する免疫療法の軸に据え、治療戦略を練ることになったとのことです。

固形がんでは、がん抗原の多様性のために血液がんとは違って、がん抗原が均一ではないため、通常型のCAR-T細胞療法ではアクセスが叶わないうがん細胞が腫瘍組織塊の中に数多く存在します。そのため、宿主生体由来の細胞傷害性T細胞が加勢できる仕組み（体内の免疫細胞を腫瘍局所に集積させる仕組み）をCAR-T細胞療法に付加することが必須の要件となります。また、腫瘍局所で持続的なT細胞の活性化（CAR-T細胞及び宿主由来のT細胞の増殖や生存維持）の状況を生み出すことも、腫瘍に対する攻撃を単発で終わらせず、「Hot tumor」の局所環境を維持する上で不可欠の要素です。これら2つの課題を解決するためのヒントになったのが、リンパ節内での細網細胞が産生するケモカインのCCL19とサイトカインのIL-7の作用でした。リンパ節内では細網細胞が分泌するケモカインのCCL19の作用でT細胞を1か所に集積させ、リンパ節内でのT細胞領域の形成に関与し、さらにサイトカインのIL-7も分泌することで、集積したT細胞を活性化（増殖）させる役割を担っています。玉田先生は、これらCCL19とIL-7の機能に着目され、CAR-T細胞が、がん抗原と結合した際に起こるCAR-T細胞自身の活性化の過程で、ケモカインのCCL19とサイトカインのIL-7をCAR-T細胞自身が同時に産生・分泌する能力を持つ新しいタイプ

のCAR-T細胞の開発に取り組みました。そして、2018年3月にPRIME CAR-T細胞の開発に成功したことを発表されました。具体的には標的とするがん抗原にアクセスするためのCARタンパクをコードする塩基配列の後ろに自己切断可能な2Aペプチドをコードする遺伝子を介在させ、その後ろに続けてIL-7をコードする遺伝子を配置し、同じく2Aペプチドをコードする遺伝子を介在させたあと、CCL19をコードする遺伝子を配置したプラスミドベクターを作製し、T細胞に遺伝子導入することでPRIME CAR-T細胞の作製に成功したとのことです。

PRIME CAR-T細胞療法の骨子

固形がんにアクセスしたCAR-T細胞が活性化する過程で産生されるCCL19は生体内のT細胞や樹状細胞の腫瘍局所への遊走能を向上させ、また、IL-7は腫瘍局所でのT細胞の増殖や生存維持を促進させることで、CAR-T細胞のみならず、生体内由来細胞傷害性Tリンパ球（CTL）をも大量に動員することに繋がり、固形がん周囲へのエフェクター細胞の送達性問題は解決できる目途が立ちました。

さらに、腫瘍局所に多くのエフェクター細胞並びに樹状細胞が集積する環境下で、PRIME CAR-T細胞による一部の腫瘍破壊が先行して生じることが、腫瘍特異抗原発現の不均一性（tumor heterogeneity）があったとしても、内因性の腫瘍抗原も含めて、相異なる個別の腫瘍抗原を漏らさず樹状細胞が認識できることに繋がり、固形がんに対しても極めて高い治療効果が期待できる目途が立ちました。ここに、免疫チェックポイント阻害剤を併用すれば、腫瘍局所に集積した宿主生体由来の細胞傷害性T細胞も疲弊することなく固形がんを攻撃することに寄与するであろうことは論を俟ちません。

免疫不全マウスの実験ではヒト肺がんモデル及びメラノーマモデルでPRIME CAR-T細胞療法により100%の生存が確認できており、通常型のCAR-T細胞療法よりも優れた抗腫瘍効果が確認できています。また、同様にヒト膵がんPDXモデルでもPRIME CAR-T細胞療法は優れた治療効果

を示しており、病理組織でも CAR-T 細胞のみならず、宿主生体由来の T 細胞の腫瘍組織での増加（「いわゆる Hot tumor」）が確認できています。

遺伝子改変 T 細胞療法を主軸とする免疫療法の将来展望

ご講演の最後に、免疫細胞療法の実施に必要な CAR-T 細胞自動培養装置の開発及び品質管理も含めたサプライチェーンの構築等、ハード面の課題克服が急がれることを先ず語られました。そして、医療費の高額化を憂慮しつつも PRIME CAR-T 細胞療法による個別化医療と、より多くのがん種への適応拡大を目指しつつ、有害事象の危険性はあるものの免疫チェックポイント阻害剤、化学療法及び放射線療法をも併用した「複合がん免疫療法

の開発による難治性がんの予後改善」にも寄与することを、がん免疫療法の将来展望として強調され、ご講演を締めくくられました。

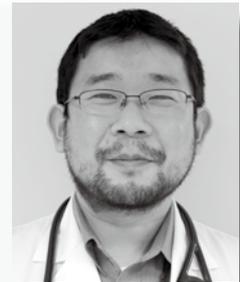
現在進んでいる治験が優れた結果を示し、世界をリードする固形がんに対するがん免疫療法の確立される日が待ち遠しく感じられたご講演でした。玉田先生の今後ますますのご活躍をお祈りしたいと思います。

特別講演 4

「COVID-19 アップデート」

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座教授 忽那賢志

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



新型コロナウイルスの最大の特徴はスパイク蛋白という突起構造があること。このスパイク蛋白がヒトの細胞表面の ACE2 受容体に接着することによってウイルスが細胞の中に侵入し、感染が成立するので、スパイク蛋白が感染力や病原性に関係している。変異株は、このスパイク蛋白のアミノ酸に変異が起こることで、より ACE2 受容体につきやすくなって感染力が強くなっている。加えて、スパイク蛋白は治療薬、たとえばモノクローナル抗体の標的であったり、ワクチンの標的になっている。今、世界中で接種されているワクチンは最初に武漢で見つかった武漢型コロナウイルスのスパイク蛋白を細胞の中で作り出すワクチンになっているので、オミクロン株のようにスパイク蛋白の形が大きく変わってしまった変異株に対しては感染予防効果が落ちてしまっている。同様に、モノクローナル抗体も武漢株にはよく反

応していたが、オミクロン株には活性が落ちる。

新型コロナウイルスの感染経路は接触感染、飛沫感染、エアロゾル感染がある。一つ目の接触感染はウイルスが付着した人の手に触り、その手で自分の顔、目や口や鼻など粘膜に触れることで感染が成立する。接触感染を防ぐためにはこまめな手洗いをすることが重要。二つ目は飛沫感染で、従来の飛沫感染は咳やくしゃみという症状がある人が飛ばす飛沫によって感染が広がるものもあるが、新型コロナウイルス感染症ではそういった症状のない人、あるいは発症前の人にも感染性がある。唾液中にウイルスをたくさん含んでいるので、会話で発生する飛沫でも感染するため、みんながユニバーサルマスクをつけるという対策が行われている。三つ目はエアロゾル感染で、換気の悪い閉鎖空間では、飛沫の飛ぶ距離を超えて、感染が成立する。換気の悪い閉鎖空間では換気対策が重

要である。過去20年間、世界で流行を起こしたコロナウイルス感染症3つを比較する。SARSやMERSは非常に重症度の高い感染症で、致死率はSARS 9%、MERS 34%だが、感染者数は数千人単位にとどまっている。新型コロナウイルス感染症は、致死率は1%であるが、感染した患者数はすでに5億人を超えている。日本の感染者数の推移をみると、2021年の8月に第5波でピークを迎え、その後3か月感染者数が非常に少ない状態が続いたが、オミクロン株となり、急激に感染者が増えて、2月上旬をピークに今は少しずつ減ってきている。結局、オミクロン株の影響、ワクチン接種によって重症化率や死亡率は減ってきてはいるが、感染者が増えすぎてしまって、重症者数や死亡者数そのものは増えている。死亡者の年齢では、第6波は平均年齢が78.9歳で、ほとんどが70歳以上の高齢者に集中している。アメリカでは感染したときにできるN蛋白に対する抗体陽性者が50%以上、17歳以下の若年者では70%を超えているので、2022年2月の時点で7割を超える人がオミクロン株に感染している。外国における感染者の減少は、実際に感染して免疫を持っていることと関係している。一方、日本人ではN蛋白に対する抗体は10%未満であり、感染者そのものが少ない。オミクロン株はデルタ株から変異して出現したものではなく、全く別の系統から出現してきている。オミクロン株はおそらく免疫不全の人の体内で増えたり減ったりを繰り返しながらゆっくり変異をして、突然出現してきたものである。デルタ株の感染者数が50万人に達するまでに150日かかっているが、オミクロン株は50日で、非常に感染力が強い。強い理由は、一つには世代時間（感染者が出て、その感染者が次の感染者を生むまでの時間）がもともとの新型コロナウイルスは5日間だったが、オミクロン株は2日間にまで短縮している。もう一つは、オミクロン株だとワクチン接種をした人も含めて感染が広がりやすい。デルタ株まではワクチン接種を2回完了した人は少なくとも数か月間は感染しにくくなっていたが、オミクロン株ではワクチン接種をしている人も、過去にコロナに感染したことがある人も感染することがある。な

お、オミクロン株はデルタ株と比べて入院リスクや重症化リスクが3分の1である。一つはオミクロン株の場合はワクチン接種をした人も感染しやすくなっているため、ワクチン接種の影響がかなり大きい（入院リスクが0.76倍、武漢株と同じ）。現在はほぼ9割程度がBA.2に置き換わっている。オミクロン株よりも感染力が30%程度強くなっている。さらにBA.4、BA.5というオミクロン株系統が出現している。オミクロン株がでてきた南アフリカ共和国ではBA.1、そしてBA.2に置き換わり、今BA.4とBA.5が合計で半分程度を占めるにいたっている。ワクチン2回接種でデルタ株では90%程度の感染予防効果であったが、オミクロン株では65%程度にまで落ちている。これは当初の武漢株に近いウイルスに対しては95%の発症予防効果といわれていたもので、これと比べると30%程度、効果が落ちている。4回目のワクチン接種について、イスラエルでの医療従事者に4回目のワクチン接種をした時の抗体の推移をみると、2回目接種直後には抗体が高いが、半年程度で抗体の量が下がってきている。3回目の接種で抗体の量は2回目のピークの倍になっている。3回目の接種から5か月程度経つとまた抗体の量が下がるが、4回目の接種をすると3回目のピークと同じ程度に高くなる。4回目のワクチンを接種しても感染そのものを防ぐ効果はあまり高くはならないだろうと考えられる。高齢者にとっては、重症化を防ぐという意味で4回目を打つメリットはある。

治療について、発症して1週間程度は体内でウイルスの増殖が起こっているため、この時期には抗ウイルス薬や中和抗体薬を使ってウイルスの増殖を抑制する、あるいはウイルスを中和する。発症から時間が経って重症化してくる時期になると、ウイルスの増殖というよりも宿主の免疫反応が過剰に起こることによって重症化してくるので、この時期にはステロイドなどの免疫を抑える薬を使って重症化を防ぐ。現在、軽症者に対する治療は5つある。レムデシビルとモルヌピラビル、ニルマトレルビルなどの語尾に“ビル”とつくのが抗ウイルス薬。monoclonal antibodyの略で後半に“マブ”とつくモノクローナル抗体のソトロ

ビマブとカシリビマブ/イムデビマブという合剤、これが抗体カクテル療法といわれる。そして中等症以上でレムデシビルに加えて、酸素療法が必要な症例でデキサメタゾン、さらに重症化する症例ではバリシチニブやトシリズマブを上乗せする。特に今、軽症に対する治療の選択肢が増えている。

抗ウイルス剤として、レムデシビルは当初中等症以上の重症度に対する治療だったが、軽症の時期のほうが効果が期待されていた。実際に軽症の患者に3日間投与すると入院又は死亡を87%減らした。点滴が必要になるので入院が可能な症例において非常に効果がある。抗体カクテル療法といわれるロナプリーブは発症7日以内に投与すると入院や死亡を7割減らした。ソトロビマブも発症7日以内の投与で入院又は死亡を85%減らした。モノクローナル抗体はスパイク蛋白に作用する治療薬なので変異株が出現して、スパイク蛋白の構造が変化すると有効性も変化がおこる。残念ながらオミクロン株に対して、BA.1ではロナプリーブの有効性が大きく下がった。BA.2に対してもソトロビマブの有効性が大きく下がった。

モルヌピラビルはウイルスの増殖を抑えるという少し特殊な作用機序を持った内服薬で、発症5日以内に飲むことにより、入院又は死亡を30%減らした。レムデシビルの87%と比較すると少し物足りないが、飲み薬であるというメリットがあるのと禁忌が少ないといった長所がある。ファイザーの飲み薬であるニルマトレルビルも発症5日以内に飲むと入院又は死亡を88%減らす、非常に有効性の高い治療薬である。問題なのは相互作用が非常に多いことであり、降圧薬や高脂血症の薬等、非常に多くの薬が併用注意又は併用禁忌になっている。

表紙写真の募集

山口県医師会報の表紙を飾る写真を随時募集しております。

アナログ写真、デジタル写真を問いません。

ぜひ下記までご連絡ください。

ただし、山口県医師会会員撮影のものに限ります。

〒753-0814 山口市吉敷下東3-1-1 山口県医師会総務課内 会報編集係

E-mail : kaihou@yamaguchi.med.or.jp