

クラリスロマイシンの粘膜免疫増強作用と インフルエンザ感染

徳島大学分子酵素学研究中心教授 木戸 博

●はじめに●

今年(2005年)は例年に比べてインフルエンザの流行期が約1ヶ月遅れたため、2~3月がピークで4月まで続きそうな勢いです。特に近年にないほどB型インフルエンザが流行していきまして、予想がはずれてしまった観があります。皆様やご家族の方々にインフルエンザのかかかっておられる方はおりませんか。インフルエンザに加えて、今年は杉や檜の花粉が大量に飛散していますので、このアレルギーと重なりますと、症状の悪化や長引く恐れがありますので早めの治療に心がけて下さい。

本日は「クラリスロマイシンの粘膜免疫増強作用とインフルエンザ感染」と題する話をさせていただきますと思います。

最初に一般的な話として、「ワクチンと粘膜免疫」について話し、次に「クラリスロマイシンと粘膜免疫増強作用」についてお話致します。

●ワクチンと粘膜免疫●

現在行われているインフルエンザワクチンは、毎年の流行を前年度に予測して、A型とB型の混合ウイルス抗原を皮下注射や筋肉注射する方法を取っています。このワクチンの投与方法は、1796年、イギリスの医師、ジェンナーが種痘のワクチンで成功してより209年間ずっと続けられている方法で、麻疹や水痘などで良い効果を示しますが、気道の粘膜でウイルスの増殖するインフルエンザでは、発表されています論文によりますと、有効率が17%と低い事が知られています。その理由ですが、皮下注射や筋肉注射の場合、ワクチンに対するIgG抗体が血液中に多量にできますが、ウイルスの増殖している気道粘膜にはその極一部が染み出て作用するだけで、そのため十分な効果が発揮できないためと考えられています。また体内にできましたIgG抗体は反応の特異性が高く、毎年流行るインフルエンザの型が変化しますと、もはや作用しない事が分かっております。このような現行のインフルエンザワクチンの欠点を改良して、高い効果の期待される方法が、ワクチンを直接気道、特に鼻に噴霧する粘膜ワクチンです。この方法では、ウイルスが増える気道粘膜にIgA抗体ができて、ウイルス増殖を抑えることができます。さらに良い事に、IgA抗体の場合、反応の特異性が緩やかなために、インフルエンザの型が少々変化しても十分に反応して抑えてくれる利点があります。

このように粘膜免疫は良い事だらけなのですが、いまだに実用化されていないのには、理由があります。

その理由として、粘膜免疫の場合ワクチンを単独投与しても皮下注射に比べて、とても抗体ができにくく、免疫を増強するアジュバントと言う増強剤と一緒に投与する必要があります。これまでに知られているアジュバントは、コレラ毒素とか大腸菌毒素などの毒素で、最近スイスで実際に使用されて、沢山の人がベル麻痺と言う顔面神経麻痺の副作用が報告されて使用禁止になりました。世界は今、毒素以外の別のアジュバントを模索している状況にあります。

ここで良く考えてみたいのは、私達の体は一度インフルエンザに感染しますと、感染後4日目くらいから気道粘膜にIgAと、血液中にIgGを作り始めて、感染7-8日でピークに達して、ウイルスを体から排除する、実に効果的な防御システムを備えています。このことは、効果的な天然の生体アジュバントと、そのシステムがあって、ウイルスを捕らえては抗体を作っているのかもしれない。

ここで本日話題になっております、クラリスロマイシンの粘膜免疫増強作用が注目されます。細菌の増殖を抑えるという本来の抗生物質作用の他に、私たちの体の粘膜免疫作用を増強してインフルエンザの感染を防ぐ作用についてであります。

●クラリスロマイシンと粘膜免疫増強作用●

インフルエンザウイルスに私たちが感染しますと、発熱やだるさ、関節痛など全身の症状が出てきますが、ウイルスが増殖して細胞破壊を引き起こす場所は気道の粘膜だけで、通常粘膜を超えてウイルスは体の中にまで入る事はありません。私たちの気道は、主に、繊毛を持った繊毛細胞と、粘液を一日約200cc分泌する分泌細胞から出来ております。分泌された粘液を重力に逆らって喉に向かって絶えず送り、ウイルスや細菌、空気中の塵を洗浄しているのが、1秒間に十数回の高速度で動いている繊毛運動であります。インフルエンザウイルスは、この繊毛細胞と分泌細胞に感染して、これらの細胞の機能を低下させるだけでなく、細胞破壊を誘導する様子を最近私たちはビデオ撮影する事に成功いたしました。

このとき同時に行った実験に、クラリスロマイシンを飲ませておいたマウスがいました。驚いた事に、クラリスロマイシンを飲ませておいたマウスでは、インフルエンザウイルスに感染しても繊毛細胞の繊毛運動がとても良く保たれている事に気がつきました。恐らくは、クラリスロマイシンの何らかの働きで、ウイルスの増殖が抑制されたと考えられましたので、詳しく調べてみることに致しました。最初に調べた事が、インフルエンザウイルスの増殖です。これでは予想したように、気道粘膜でのウイルスの増殖が有意に抑えられていました。その結果、致死量のウイルスを接種したにもかかわらず、マウスの生存曲線では、クラリスロマイシンを服用させていたマウスは死亡しにくく、さらに回復期における体重増加など、対照群に比べて回復も早い事が分かりました。

●クラリスロマイシンの新たな薬理作用●

それではなぜクラリスロマイシンに抗ウイルス薬のような働きがあるのでしょうか。

その理由はクラリスロマイシンの化学構造と関係しそうに思います。クラリスロマイシンはマクロライド系の抗生物質に分類されます。このマクロライド系抗生物質の誘導体には、有名な免疫抑制薬の FK506 があるように、免疫系に影響を及ぼす作用のある事が考えられます。そこで、クラリスロマイシンの粘膜免疫増強作用が検討されました。驚いた事に、インフルエンザに感染した動物では、感染 4 日目以後、気道に分泌されます IgA が徐々に増加致しますが、クラリスロマイシンを服用させた動物では 4 日目以後、急激な IgA の増加が認められました。IgA ほどの増加率はありませんが、気道の IgG も増加していました。このことは、本来、体の持っている粘膜免疫系にクラリスロマイシンが作用して、その働きが増幅されたと考えられます。

そこで、粘膜免疫系の活性化に影響を与えるサイトカインに付いて検討してみました。調べたサイトカインの中では、IgA 分泌にも関係すると推定される IL-12 が感染 4 日目で有意な増加を、炎症を引き起こすサイトカインの中で、感染 2 日目に急上昇する TNF- α を軽度抑制、感染 6 日目で増加する INF- γ を抑制している事が明らかになりました。作用機序の解析については、まだ始まったばかりで十分な解析がなされているわけではありませんが、明らかなウイルス増殖の抑制と粘膜 IgA の増加は、クラリスロマイシンの新たな薬理作用として注目されると思います。

●おわりに●

インフルエンザワクチンの有効性が低い現在、粘膜免疫増強作用の見つかったクラリスロマイシンは、大変重要な薬剤になると思います。抗生物質として混合感染を防ぐと共に、粘膜免疫を増強し治癒を促進したり、IgA の分泌を通して次回の感染を予防できる効果は、大変注目に値すると思います。