



2021年10月4日放送

「BCG と訓練免疫；自然免疫を利用した感染、がん予防へ」

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ワクチン科学分野教授 石井 健

COVID-19 と BCG

2020年に発生したSARS-CoV-2による、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は世界の公衆衛生だけでなく、国防、外交、そして経済にまで大きな影響を及ぼしています。加えて、マスク、手洗い、うがい、換気といった衛生学的な基本的感染予防策からPCRや抗原検査といった診断、ステロイド、抗リウマチ薬、抗HIV治療、ウイルスに対する抗体医薬そしてmRNAといった新たなワクチン開発までに至るまで、感染症の研究、臨床に革命的な変化を及ぼしました。

一方、皆様も記憶に残っていらっしゃると思いますが、COVID-19の感染の広がりや重症化、死亡率といった点に関し、世界の各国で大きく差があることが明らかになった際に、結核に対する予防接種である幼小児期のBCGワクチンの接種の有無が各国の患者数や重症者数の多寡に関与しているのではないかという仮説が提唱されだしました。訓練免疫というキーワードの提唱者であるMihai Netea博士を中心にオランダ、ギリシャ、オーストラリアなど、世界各国で医療従事者におけるBCGワクチン接種の有効性を確認するための臨床試験が開始され、科学雑誌だけでなく、世界中のメディアで大きく取り上げられました。

ワクチン学会の緊急メッセージ

その後、世界中でBCGを予防的に接種する動きが出て、日本でも医療機関からBCGがなくなるといった現象が報道されました。これを受けて、私が所属するワクチン学会では、理事で広報担当の田中敏博先生を中心に全理事の責任の下緊急のメッセージを作成し学会のHPと公式Twitterで外部に公表しました。その概要の一部を読み上げます；

1. 「新型コロナウイルスによる感染症に対してBCGワクチンが有効ではないか」という仮説は、いまだその真偽が科学的に確認されたものではなく、現時点では否定も肯定も、もちろん推奨もされない。

2. BCG ワクチン接種の効能・効果は「結核予防」であり、新型コロナウイルス感染症の発症および重症化の予防を目的とはしていない。また、主たる対象は乳幼児であり、高齢者への接種に関わる知見は十分とは言えない。

3. 本来の適応と対象に合致しない接種が増大する結果、定期接種としての乳児への BCG ワクチンの安定供給が影響を受ける事態は避けなければならない。

というものです。そして、この見解は

「すぐに大量製造できない現状で新型コロナウイルス感染症に対して科学的知見をもとにした対応がなされていくことが第一義であると共に、治療薬の開発、予防のためのワクチンの開発が早期に進むよう、日本ワクチン学会はじめ関係団体としても果たすべき役割を認識するところである。」という文章で締めくくられています。

残念ながら、学会としてその後 BCG の COVID-19 に対する臨床試験や臨床研究を開始することはできませんでした。また、先ほど申し上げたオランダやオーストラリアを中心とした多国間、他施設での BCG による COVID-19 に対する有効性、安全性を検証する第3相の治験は今年の3月をもって終了していますが、その結果はまだ正式には出ていません。世界でもその後多くの関連する論文が発表されましたが、その因果関係は賛否両論のままといえるでしょう。日本でも BCG と COVID-19 の関連がメディアでも騒がれ、BCG の株の違いに言及した論文や果てはファクターX といった流行語まで生まれましたが、その後の検証はしっかりなされなかったというのが現状であり、個人的には非常に残念であると感じています。

一方で、世界各国における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染被害の差は、BCG そのものではなく、過去の結核蔓延状況の程度に起因しうることを、帝京大学の井上和男先生らが報告されました (PLoS One 2021; 16: e025316)。BCG の接種は幼少時のみであり、その効果が数十年訓練免疫として機能すると考えるより、慢性感染症としての結核の有病率や高齢者の再発症の頻度などが多い国と、予防接種としての BCG の接種率がリンクしているのは事実であり、非常に興味深い解析結果だと思いました。このリンクを含め、実地で検証するために今後コホートで行うのは不可能に近いのが難点ですが、注目すべき知見だとおもいます。

BCG の免疫システムへの作用

そこで、この重要な課題を解決すべく、また、研究者としての純粋な「なぜ」に答えるべく、我々も結核感染、BCG もしくはその成分などが我々の免疫システムにどのような作用を起こしているのか、生体レベル、細胞レベル、分子のレベルで解明していくため、いくつかのプロジェクトを立ち上げました。そして BCG もしくは結核菌成分がウイルス感染に対して予防として作用するのか、そうであれば、そのなぜ、つまりメカニズムを生物学的、免疫学的に証明しようと試みています。今日はそのすべての詳細をお話することは時間の関係からあまりできませんが、その一部を紹介します。

私たちは、ワクチンアジュバントの基礎研究や臨床応用にかかわる活動を行っています。アジュバント(Adjuvant)とは、ラテン語の「助ける」という意味をもつ ‘adjuvare’ という言葉を語源に持ち、ワクチンと一緒に投与して、その効果(免疫原性)を高めるために使用される因子、成分のことです。アジュバントは自然免疫を活性化することが知られています。普段はワクチンの抗原成分に添加されたり(アルミニウム塩)、生ワクチンや最近注目されている DNA ワクチン、mRNA ワクチンなどにもともと含まれている核酸、細菌の成分である鞭毛タンパクといった、ワクチンの中に含まれているアジュバント成分が知られています。これは病原体成分であることが多く、Pathogen Associate Molecular Patterns、通称略して PAMPs と言われます。最近ではワクチン接種後に接種部位の細胞がダメージを受けたりストレスがかかることによって放出される脂質、核酸、タンパクの成分などもアジュバントとして働くことが知られるようになりました。これらはアルミニウム塩などのアジュバントを接種後にも起こることがわかってきており、宿主由来のアジュバント成分を Damage Associated Molecular Patterns、略して DAMPs と称してワクチンの免疫誘導や免疫寛容に重要な役割を担うことがわかってきました。

ワクチンのアジュバントは、ワクチンの作用の増強剤として使われる以外に、単独でも薬として使われています。とくにアジュバントの自然免疫活性化において重要な自然免疫受容体と知られる Toll 様受容体(TLR)を活性化する物質である、脂質、核酸成分はがんなどの免疫療法に有効な成分として古くから研究されてきました。

がん免疫療法の歴史は古く、自然免疫の概念がなかった 19 世紀後半に米国の外科医である William Coley が開発した Coley’ s toxin が最初の免疫療法だと考えられています。Coley はセラチアなどの細菌感染により高熱を出したがん患者の腫瘍が小さくなった事に着目し、その生菌を、のちには2つの細菌の死菌を組み合わせた Coley’ s toxin の開発に成功し、実際に臨床で用いられました。その後、その原理を応用する形で、結核菌、BCG も同様に、がん免疫療法に応用できるか研究がはじまりました。

1980 年代になると、生体の免疫応答を高めるための生体応答調節剤療法(BRM: Biological response modifier)として、医薬品として臨床応用されるようになり、シイタケ由来のレンチナンなどと同様に、結核菌熱水抽出物由来成分(通称丸山ワクチン)などが知られるようになりました。これらの抗腫瘍効果に関しては未だ作用機序に不明な点が多く残されていますが、我々はこのようなものが、日本では、いや言い方を変えれば日本のみで医薬品として長らく使用されていたことに注目しています。

実際に我々の研究室では、結核菌由来の DNA の免疫活性がもとで発見された非メチル化 CpG モチーフという特殊な塩基配列を有する短い一本鎖の DNA が自然免疫受容体の TLR9 を活性化することを利用した核酸のアジュバントを開発しています。TLR9 のアゴニストは細胞性免疫を強く誘導するアジュバントとしても知られていますが、単剤でもウイルス感染やがんなどにも予防、治療に使える薬として開発を進めています。新型コ

コロナウイルスにも有効であることも確認しており、結核菌由来成分が COVID-19 に対して有効であることを実験的に示して近く発表できればと考えています。

また、先ほどお話しした結核菌成分、結核菌の熱水抽出物は、丸山ワクチンの成分とされていますが、古くより、がんなどの非特異的免疫療法として使用されており、自然免疫の賦活作用が主たる作用機序とされてきました。そこで我々は、結核菌患者では癌や風邪になりにくいといった歴史的な発想に再着目しています。結核菌患者は、結核菌保有者であるが、アジュバントを処置した時のような強い免疫活性化が常に起こっているわけではない。そのため、従来から考えられているような、“結核菌患者では癌や風邪になりにくい”といった機序が、単に結核菌によるアジュバント様の非特異的自然免疫活性化の作用だけでは説明できないと考え、別の機序としていくつかのメカニズムがかかわり、抗腫瘍免疫に働くと考えています。まだ、実験段階ですが、COVID-19 に対し、ヒトで安全性が確認されているヒト型結核菌熱水抽出物を用い、予防的投与における免疫賦活 (Trained Immunity もしくはその他のメカニズム) など、免疫学的メカニズムをマウスモデル、ヒト血液の In vitro の免疫学的実験系を用いて解析し、非特異的免疫活性化剤と考えられてた結核菌抽出物がいかにして COVID-19 に対する予防薬として作用するかを細胞レベル、分子レベルで明らかにしていきたいと考えています。可能であれば、上記メカニズムを明らかにしつつ、COVID-19 など、他のウイルスなどの感染症に対する作用を解明することができればと考えています。

おわりに

新型コロナウイルスのパンデミックが発生して一年以上がたっているにもかかわらず、ワクチンや治療薬ができてこのウイルスが世界から消えることはなさそうですし、今後未知の感染症がいつ来るかわからない状況において、BCG と COVID-19 の不思議な関係をしっかりサイエンスに落とし込んで、次のパンデミックが来る頃には人々がその免疫学的メカニズムに基づいた新たな予防、治療薬にて守られる時代が来ることを目指し、研究を続けていきたいと思えます。