

# 未来開拓研究事業「粘膜細菌感染症の集学的制御法」

特集 プロジェクト研究

本田 武 司\*

## Combined control strategy for mucosal bacterial infections

Key Words : Mucosal infection, Bacterial infection,  
Anti-microbial agent, Pathogenesis

### 1. はじめに

未来開拓学術研究推進事業が平成8年度から日本学術振興会ですすめられている。本事業は「21世紀を展望し、豊かな国民生活の実現などの基盤となる知的資産の形成につながる先見性・創造性に富む研究を推進する」、また「ポストドク段階の若手研究者の育成にも資する」などを目的にした“事業”である。研究でなく“事業”という点が一つのキーに見える。未来の知的資産への「投資」であり、将来この研究テーマで行った研究が特許等で利益を生むことも期待し、“事業”となっているらしい。

### 2. 「粘膜細菌感染症の集学的制御法」の発足

本事業のうち平成9年度に開始された「感染と生体防御」の中で私共の「粘膜細菌感染の集学的制御法に関する研究」が動き出した。プロジェクトリーダーを私が務め、本学菌学部の浜田茂幸教授と東海大学医学部の中江太治教授(副拠点)にコアメンバーとして参加して頂いている。

1996年の病原性大腸菌O157食中毒騒動を思い出すまでもなく、近年、感染症問題がにわかにクローズアップされてきている。第二次大戦以来の抗菌薬開発研究のめざましい進展により、細菌感染症は封じ込められ、あたかも人類は細菌感染症に勝利した、とつい数年前まで思われて来たことを考えると、流

行に流されすぎではないかと思うくらいである。しかし、これまで「細々」(?)と細菌感染症を研究テーマとして来た我々としては、やっと順風が吹いて来たという気がする。この風をうまくつかんで、これまでの遅れをとりもどし、生命科学の先端へ感染症学を持ってゆきたいと夢見ている。

### 3. なぜ今、感染症か?

ここで、なぜ感染症学が再び問題になってきたかを考えておきたい。まず、これまで人類が手にした「抗感染症」薬は、考えてみればいわゆる抗菌薬のみである。しかし、それらの抗菌薬の投入が次々と耐性菌の出現を誘導し、MRSAを始めとする高度な耐性菌の出現に昨今の医療の現場は苦闘している。しかもこの現象は、病原菌への抗菌薬の投入後わずか50年間の結果であることを考えると、抗菌薬の未来に明るい展望をもつことができないといってよい。

さらに、新型(O139)コレラ菌(1992年に発見された)、腸管出血性大腸菌(EHEC, いわゆるO157:1982年に発見された)、などのエマージング(新興)感染症が次々と姿を現しているし、ペスト、劇症型A群溶連菌など、かつて公衆衛生上の問題となっていたが一旦その脅威が薄れたのに近年再び問題化してきている、いわゆるリエマージング(再興)感染症の問題も顕在化してきた。

これらの新興、再興感染症の出現の理由は複雑で完全に明らかになっているわけではないが、社会のグローバリゼーション化、人と物のボーダレス化、地球の温暖化、高齢化、貧困の広がり、未開地の開拓(レジャーや人口増加)など地球全体でとらえなければならず、これらの問題は近い将来、悪化することはあっても良くなる可能性は当分考えられないことばかりである。と言うことは、感染症問題は



\*Takeshi HONDA  
1945年4月26日生  
昭和45年3月大阪大学医学部卒業  
現在、大阪大学微生物病研究所、  
教授、医学博士、細菌感染症  
TEL 06-6879-8276  
FAX 06-6879-8277  
E-Mail honda@biken.osaka-u.  
ac.jp

今後悪化こそすれ、減少することは考えられないということになる。

#### 4. 感染症制御戦略

このような背景の元、感染症の制御戦略を改めて考えなければならない。その一つは、現在および“近未来的”戦略としてはやはり抗菌剤に頼らざるを得ないであろう。しかし、薬剤耐性菌の問題は深刻で、その対策は急がねばならない。そのためには、耐性機構とくに薬剤排出の分子メカニズムを解析することにより、その阻害法を考えるなどで、現有の抗菌薬を有効に利用することも感染症制御法の一つとして重要な課題と言えるであろう。この面からの解析は中江教授が分担し、研究をすすめている。

もう一つ人類が持つ感染症制御にかかわる手段はワクチンである。ジェンナーの種痘にはじまる生ワクチンを始め、死菌ワクチン、トキシイドワクチン、コンポーネントワクチン、そしてごく最近にはDNAワクチンも考えられている。本学歯学部浜田教授は口腔～気道粘膜を感染標的とする劇症型A群溶連菌感染症という発症すれば極めて予後不良(約50%の死亡率)の疾患の予防に向けた粘膜免疫の研究とそれを発展させたDNAワクチンの開発をめざした研究を展開されている。

さて、私共の教室では、もう一つの重要な粘膜系である腸管系の細菌感染症(EHEC O157, 腸炎ビブリオ, コレラ菌)を直接のターゲットとして病気のおこる分子メカニズムの解明という地味な(しかし自分達は重要と思っている)研究を行っている。この研究を通じて、病原体側の因子(病原因子)の詳細を知り、それらに対応する生体側の反応(レセプターやシグナル伝達に関する生化学、さらにその結果として現れる臨床症状が出る病態解析)などを総合的に解析することで、それら一連のプロセスの遮断や制御のための標的を特定し、もって感染症の「発症」を制御しようと考えている。抗菌薬のみに頼らない、新奇な感染症制御法を開発したいというのが、最終目標である。

病原菌の病原性発現機構が次第に明らかになるにつれ、病原菌は種々な病原因子を動員していることが判ってきているが、それらはみごとに焦点がしば

られており、病気をおこすと言う目的のために、病原菌は十分作戦を練っているのではないかと思える(実際は、そういう菌だけが病原菌として選択的に生き延びてきたのだらう)。しかし、逆に考えると、特定の病原菌の病原性発現機構の“いちずな”一連のステップが明らかになると、どこかにその制御の標的となるステップ(つまり弱点)があるはずであり、この点こそ新奇な感染症制御法開発につながってゆくヒントがあると考えられる。この考えは病原微生物を“敵”ととらえるのではなく(抗菌薬で殺そうと考えるのではなく)、病原微生物と「共存しようとする姿勢である。病気さえおこらないようにコントロールすれば、病原菌の存在は許しても良い、という姿勢である。また、その過程はひょっとすると「生ワクチン」の過程ともなりうる訳で、“一挙両得”になるかもしれない。腸管感染症はあくまでも病原菌の主要な侵入の場である粘膜感染症のモデルとして使っており、我々のアプローチの成果は、他の病原体による感染症の制御にも応用されうるものと考えている。

#### 5. 今後の展望

WHOの推計によると、地球上の全死亡者のうち30%以上がまだ「感染症死」である。したがって、現在のボーダレス、国際化時代を考えると、感染症対策は地球レベルでの重要な課題でもある。しかし、研究者はこの問題に手をこまねいていたわけではない。病原体や病原因子の分子生物学的研究、病原体の薬物耐性機構、宿主側の感染免疫機構など、個々の研究はそれなりに発展してきた。それにもかかわらず、人類は感染症制御に勝利するどころか手痛い反逆を許している。これまで、どちらかという個々の研究が個別に展開されてきた。しかし、感染症の克服のためには、多くの幅広い関連研究分野の集学的な研究を展開する必要がある。多くの領域の先生方の協力が得られればと考えている。阪大吹田キャンパスには感染症に直接あるいは間接的に関係した研究テーマを進められている多くの学部(大学院)、研究所があるが、必ずしも有機的に機能しているとは言えない。そろそろ再編を視野に入れた体制作りも考えたらどうか?と考えている。