

バイ菌学のエピソード (1) カビにも「理性」が存在する

国立医薬品食品衛生研究所 元副所長 三瀬 勝利

私の友人に『カビと注射と税務署だけは好きになれない』と言う男がいます。確かに注射を打たれるのは痛いし、税務署は有無を言わず税金を取り立てるので、好きにはなれません。しかし、カビが注射や税務署並みに嫌われているのは、カビのためには同情を禁じ得ません。食品、衣料、家具などにカビが生えて、駄目になった時などは腹も立ちますが、カビは我々の生活にはなくてはならないものです。食品や薬品製造などの分野でも、カビは人知れず大いに役立っているのです。以下に代表例を紹介します。カビに対する嫌悪感が少しでも緩和されれば良いのですが。

1. 20世紀最高の発明はカビからの贈物

いささか旧聞に属しますが、十数年前に読売新聞が「20世紀になされた発明品の中で、最も我々を幸福にした発明は何か」というアンケート調査を行いました。その結果、テレビや電話などを抑えて第一位に選ばれたものはペニシリンなどの抗生物質でした。人生80年という長寿社会をもたらしたものが抗生物質の発見と医療への応用です。安全な水の供給やワクチンの開発も重要ですが、肺炎、結核、下痢症などの細菌性疾患の恐怖から、我々を解放してくれたものはカビが作るペニシリンなどの抗生物質です。この一事をもってし

ても、カビが我々に与えてくれる恩恵の大きさが分かります。

ペニシリンの発見には興味深いエピソードがあります。発見者はイギリスの細菌学者フレミング卿です。1928年のある日、彼は培養していた黄色ブドウ球菌のシャーレの中にアオカビが紛れ込んでいるのを見つけました。このアオカビは後にペニシリウム・ノタータム (*Penicillium notatum*) と同定されています。

細菌を培養した培地がカビで汚染されることは、細菌学者にとって腹立たしい出来事です。しかし、落ち着いてシャーレを観察すると、アオカビが生育した周辺では、黄色ブドウ球菌が殺菌され透明になっています。フレミングはこの偶然の出来事から、アオカビが黄色ブドウ球菌を殺菌する物質を作っているに違いないと考え、その物質をペニシリンと命名しました。同時にペニシリンが細菌感染症の治療に使えるかと考え精製を試みましたが、残念なことに、ペニシリンは安定な物質ではなく、当時は不安定な物質を純粋な形で取り出す精製法は確立していませんでした。化学物質を医薬品として利用するには、精製して有害な煩雑物を除去しなければなりません。ある程度の量も必要です。幾度かの失敗によって、彼は精製をあきらめざるを得ませんでした。しかし、ペニシリンやアオカビの

性状などに関する詳細な論文を発表していました¹⁾。

約10年後にオックスフォード大学のフローリーを中心としたグループは、カビなどの微生物が作る物質のうちで、病原細菌を抑える有効な物質があるに違いないという仮説を立てて、候補物質の探索を始めました。彼らが賢明であったことは、最初に科学誌を読むことで、有望と思われる物質を探索したことです。そして、フレミングが書いたアオカビとペニシリンに関する論文に行きついたので。フローリーたちはフレミングから受け取ったアオカビから、幾多の困難を乗り越えて、ペニシリンの精製に成功しました。そして瀕死の肺炎患者たちにペニシリンが投与され、救済することが出来たのです。多くの人々はペニシリンの素晴らしい治療効果に目を見張りました。カビは抗生物質の宝庫と見なされ、その後も次々と新しい抗生物質がいろいろなカビから発見され、多くの細菌感染症の治療に使用されています。ペニシリンの発見と医療への応用によって、1945年にフレミングはフローリーたちと共に、ノーベル医学賞を受賞しています。

2. 幸運の女神は努力している者に微笑む

ペニシリンの発見のきっかけは、ブドウ球菌を植えたシャーレの中に偶然アオカビが紛れ込んできたことにあります。このエピソードから、フレミングが幸運であったという人がいますが、そうではないと思います。抗生物質を産生するカビがシャーレの中に紛れ込むことは、それほど稀な出来事ではありません。全く自慢にはなりません。筆者のような乱暴な実験者は、細菌を培養したシャーレの中に外からカビが紛れ込むことは、1年の

うちでも幾度も経験しています。両手、両足の指を総動員しても数えきれないほどの多さです。フレミングが立派であったことは、こうした些細な失敗から、注意深い観察によって有用な抗生物質を見つけ出したことにあります。彼は常々、病原細菌を抑える物質を見つけ出し、それを感染症の治療に使いたいという願望を持っていました。常日頃から努力を怠っていなかったフレミングのもとに、幸運の女神がペニシリンを作るアオカビを送りつけただけのことだとも言えるでしょう。

フレミングは溶菌酵素リゾチームの発見者としても重要な人物です。リゾチームの発見でも有名なエピソードがあります。フレミングが風邪を引き、鼻水が止まらない時がありました。そのとき彼は鼻水を、細菌を接種したばかりのシャーレの上にたらし、一晚培養したのです。翌日シャーレを開いてみると、鼻水を垂らした場所では細菌の生育が阻害されていました。この事実は、鼻水の中には細菌を殺す物質があることを示しています。この珍奇な実験がきっかけになって、鼻水の中にあるリゾチームが発見されたのです。リゾチームは我々の涙や体液などの中にも含まれ、菌を溶かすことによって非特異的な感染防御に重要な役割を演じています。彼がなぜこのような実験を思い立ったのかは不明ですが、天才と呼ばれる人種は、我々が思いつかない閃きを持っているのかもしれませんが。

先の文章で、抗生物質を産生するカビがフレミングのシャーレの中に飛び込んだことは幸運だった訳ではないと書きました。ただし、ペニシリンのような「副作用の弱い」抗生物質を作るカビが彼のシャーレの中に飛び込んできたことは、やはり幸運だったかも知れません。数ある抗生物質のうちでも、ペニシリンやそれが属するベータ・ラクタム系の抗生物質は殺菌力が

強く、副作用の弱い優れた抗生物質なのです。

抗生物質はそれが作用する細菌側の標的と化学構造の違いによって、幾つかの系列に分類されています。例えばベータ・ラクタム系は細菌の細胞壁合成を、テトラサイクリン系やアミノグリコシド系は蛋白質合成を、キノロン系は DNA 合成系を阻害することで、抗菌活性を發揮します。細菌と人では蛋白質合成系や DNA 合成系には違いがあるものの、似たところもあります。このため、テトラサイクリン系やキノロン系の抗生物質には強い副作用が出る場合があります。一方、細胞壁は細菌にとって重要な組織ですが、人の細胞には全く存在しません。このため、ペニシリンなどのベータ・ラクタム系抗生物質の人に対する副作用は弱いのです。さりながら、極めて稀ですが、ペニシリンもアナフィラキシーショックなどの副作用を起こす場合があります。いかなる薬でも、副作用のない薬は存在しないのです。多くの薬は毒物を化かしたり、量を少なくすることで、その生理活性作用を薬として利用しているのです。最近、いろいろなところで、薬が安易に取り扱われていることに大きな危惧を抱いています。小児が手に届くところに薬が放置されていることもあります。しかし、薬は使い方によっては毒物に変わることを忘れてはなりません。

3. バイ菌にも理性の萌芽が見られる

現在は多種多様な抗生物質が細菌感染症の治療に使われています。一部は細菌に属する放線菌から発見されたものもありますが、主要な抗生物質の多くはカビから見つけられています。こうした新しい抗生物質は、最初はカビを培養することで製造していました。しかし、化学合成が可能になり、そちらの方が

安上がりになると、製薬会社はカビをこき使うよりも、化学合成で抗生物質を製造するようになります。利益が上がる方法、即ち化学合成を採用するのは当然の成り行きです。注射や税務署とは違って、だれでもお金は大好きです。この世は民主主義ならぬ「金主義」で物事が決定されています。こうなると、用語の定義の上で少しばかり厄介な問題が出てきます。

抗生物質という用語は結核薬ストレプトマイシンを発見したワックスマンによって「微生物が生産する、他の微生物の生育を阻害する化学物質」と定義されています。大元は抗生物質であっても、化学合成された同じ物質を抗生物質と呼んで良いのかという問題が生じます。これを避けるために、現在は抗生物質という言葉ではなく、より広い意味を持つ「抗菌薬」という言葉を使うことが多くなっています。取りあえず、ここでは「抗生物質」という言葉で統一をとっておきます。

話は変わりますが、カビ自身が抗生物質を生産するメリットはあるのかという疑問が生じますが、答えは間違いなく Yes です。例えば栄養が豊富な場所で、細菌とカビが競合する場合、カビが細菌に対抗する抗生物質を生産できれば、細菌を制圧出来ます。詳細は不明ですが、細菌の存在をキャッチしたカビが、抗生物質を作り細菌に対抗しているようです。そして、細菌が追放された真空地帯で、カビは豊富な栄養を使って、心置きなく沢山の子孫を残すのです。厳しい生存競争の中で、抗生物質はカビが作る対細菌用の化学兵器とも言えるでしょう。

生物学の進展によって、細菌やカビにも思いもよらなかった能力があることが分かってきました。これらの微生物はある数以上になると、相互に化学物質を出し合って連絡を取り、生存に適した行動をとることも分かってきました²⁾。

こうなると、バイ菌と呼ばれる細菌やカビにも理性があるのかという問題が出てきます。大井玄氏の近書³⁾によると、英国の哲学者ヒューム(1711-1776年)は理性を次のように定義しているそうです。即ち「理性とは、動物がそのおかれた状況を判断し、生存に最も適した行動をとる能力」です。ヒュームの定義の中の「動物」を「生物」と置き換えれば、カビや細菌にも理性に似たものがあるのではないかと考えられます。カビは抗生物質を使って、自己の生存に適した環境を作っているのですから。

再び大井玄氏³⁾の著書の受け売りになりますが、カントやデカルトといった偉大な哲学者は、理性は神から人間だけに授けられた能力であって、他の動物には与えられていないと思っていたようです。多くの人が考えるように、言葉を用いて思考する能力を理性だと定義すると、理性は人間に固有の能力だと言えるかも知れません。しかし、理性をこのように定義すると、重度の認知症の老人は人間ではなくなります。一方では、理性はもっと広い意味を持っており、周囲の状況を判断して生存に適した行動をとる能力とも定義できます。そうした定義の一つが先の「ヒュームの理性」です。そして、明らかにチンパンジーや犬や猫、鳥なども「理性」を行使しているケースが大井玄氏の著書³⁾でも紹介さ

れています。例えば犬は飼い主の表情や動作をよく観察しており、飼い主が怒ると尻尾を股に挟みおびえた動作をとり、恭順の意を表します。どういう態度をとれば、飼い主から罰を受けずにすみ、生存を脅かされないかを経験から学んでいるのです。

カビが抗生物質を使って細菌を制御し、生存に有利にしている行為も理性の発露と言えます。一方では、抗生物質の被害を受ける細菌の方も、抗生物質に対抗する巧妙な手段を獲得しています。即ち、抗生物質の効かない耐性菌の誕生です。今日では、細菌側の反撃が功を奏し、抗生物質の効果が減弱し、化学療法に暗影が投げかけられています⁴⁾。その過程でも、細菌が発揮する理性の萌芽が関与しているように見えますが、詳細は次号で触れるつもりです。

参考文献

- 1) アンドレ・モロワ著、新庄嘉章、平岡篤頼訳：フレミングの生涯、新潮社、1959.
- 2) 阿部章夫：もっとよくわかる！感染症 病原因子と発症のメカニズム、pp236-239、羊土社、2014.
- 3) 大井玄：呆けたカントに「理性」はあるか。新潮社、2015.
- 4) 山内一也、三瀬勝利：ワクチン学、pp128-138、岩波書店、2014.

バイ菌学のエピソード (2) 理性を行使して、したたかに生きる細菌

国立医薬品食品衛生研究所 元副所長 三瀬 勝利

1. カビと細菌のせめぎあい

栄養が豊富な場所の支配をめぐる、カビと細菌が争うことがよく起こります。こうした場合、しばしば細菌の存在をキャッチしたカビが連絡を取り合って抗生物質を作り、細菌を殺滅してしまいます。抗生物質で細菌を制圧した真空地帯で、カビは豊富な栄養源を独占し、わが世の春を謳歌します。こうした現象を前号で紹介しました¹⁾。抗生物質はカビが作る対細菌戦用の化学兵器とも言えるでしょう。それにしても、あのカビが互に連絡を取り合って、自分たち仲間の生存に適した環境を作るのですから、大変な驚きです。「理性とは、生物が置かれた状況を判断し、生存に適した行動をとる能力」と定義すると、カビにも理性があるということになります¹⁾。

それでは、カビが作る抗生物質の作用で、細菌は一方的に抑え込まれているのでしょうか。答えは明らかに No です。細菌の方も、カビに劣らずしたたかで、互いに連絡を取りながら、抗生物質の作用に対抗しているのです。詳しいことは後で述べますが、それを示す間接的な証拠があります。即ち、我々はカビを使って抗生物質を大量生産することで、細菌感染症の治療に利用しています。しかし、現在では細菌の側が再武装し、多くの抗生物質を無力化しつつあります。

以前と比べると、抗生物質が効かない様々な耐性菌が感染症の治療を難しくしています。代表的な耐性菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) で、こうした菌に感染した肺炎患者などに対する化学療法が難航しています。2011 年以降、我が国の死亡原因では、肺炎が脳血管障害を抜いて第 3 位にランクされています (死亡原因の第 1 位は悪性新生物 (癌)、第 2 位は心疾患)。肺炎による死亡数が増加した原因の一つは耐性菌の蔓延にあります。肺炎や髄膜炎などの治療に抗生物質が効かないケースが増えているのです。

遺伝子は生命の設計図と言われています。遺伝子レベルで細菌が抗生物質に耐性になる (= 効かなくなる) 方法には二つのやり方があります。一つは自分で変異して耐性菌になるやり方、もう一つは他から耐性遺伝子を頂戴して耐性菌になるやり方です。耐性菌の蔓延に大きな役割を演じているは後者の方です。耐性遺伝子の起源をたどると、多くは抗生物質を作っているカビや放線菌に行きつきます。カビなどは自分が作る抗生物質の作用で自死に追い込まれないために、抗生物質の作用を無力化する耐性遺伝子が必要なのです。実は細菌は様々な機構でカビ由来の耐性遺伝子をチャッカリと頂戴して、抗生物質の抗菌作用に対抗しているのです。

細菌が耐性遺伝子を受け取るやり方には 3 通

りの手段があります。それらは専門用語で、「形質転換」、「接合」、及び「形質導入」と呼ばれています。周知のように、遺伝子の本体はDNAですが、カビの死骸などから耐性遺伝子DNAが外部環境に放出されることがあります。それを肺炎球菌などが直接取り込んで自分のゲノム（注1）中に組み込み、耐性菌になる現象があり、これを「形質転換」と呼んでいます。「接合」は文字通り、オスとメスの細菌の一部が接合して、耐性遺伝子を受け渡す機構です。最後の「形質導入」はファージと呼ばれる細菌性ウイルスの仲介によって、耐性遺伝子を受け取るやり方です。なお、このようにして耐性遺伝子を獲得した細菌は、遺伝子情報に従い抗生物質の活性を直接奪うやり方や、抗生物質の攻撃を受けやすい場所や酵素を変異させるやり方、もしくは抗生物質の細菌内部への透過性を変えてしまうやり方などで、抗生物質の攻撃をやり過ぎます。

2. 日本人による抗生物質耐性機構の解明

細菌による抗生物質耐性機構の解明で主役を演じたのは日本人です。即ち、落合国太郎（名古屋市立東市民病院）、秋葉朝一郎、木村貞夫、横田健、吉川昌之介、寺脇良郎（以上、東京大）、宮村定男（新潟大）、三橋進、橋本一（群馬大）、渡辺力、深沢俊夫、高野利也（慶応大）、中谷林太郎、岡本季彦、鈴木義昭、それに梅沢浜夫（国立予研（現感染研））といった方々です。

我が国では、抗生物質が大々的に医療に使用されるようになるのは1950年ごろからです。しかし、数年を経ずして、赤痢などの治療に使われていた抗生物質のどれもが効かない事態が起こってきました。いわゆる多剤耐性菌の出現です。多剤耐性菌が出現した理由は謎でしたが、1959年に上記の落合グループ

と秋葉グループが独立に、多剤耐性赤痢菌と感受性の大腸菌を混合培養すると、感受性であった大腸菌が多剤耐性菌になるという現象を報告しました。当時は既にレダーバーグたちによって、大腸菌のアミノ酸やビタミンなどの合成遺伝子が、混合培養中に接合によって他の菌に移されることが証明されていました。落合たちの報告は、多剤耐性遺伝子も接合によって受け渡されることを示したものでした。

それでは、具体的にどのような機構が耐性遺伝子の接合伝達に関与しているのでしょうか。この問いに関する回答は筆者の恩師である中谷林太郎（図1）の優れた研究で明白になりました。中谷はスイス人アーバーが開発した手法を応用し、接合によって移動する耐性遺伝子は、小型の細胞質性遺伝子によって担われていることを証明しました²⁾。後にRプラスミドと呼ばれる細胞質性遺伝子の発見です。Rはresistance（耐性）を表します。多くのRプラスミドは接合によって自己遺伝子を他の菌に拡散させる能力を持っており、これが多剤耐性菌の蔓延の主原因であることが証明されました。日本で発見されたRプラスミドは遺伝子組み換え技術の遺伝子のベクター（＝運び屋）として、現在のバイオ



図1. 中谷林太郎先生（後列左）、佐々木正五先生（後列右）、並びに福見秀雄先生（前列）

テクノロジー技術に欠かせない道具になっています。

具体的な耐性機構の解明にも日本人が大きな役割を果たしています。先述のように、抗生物質の活性を直接奪うやり方を獲得することも、耐性菌になる有力な手段です。これには抗生物質の構造を壊すやり方と、抗生物質を壊さずに修飾を加えて活性を奪うやり方があります。前者のケースでは、細菌がペニシリンを分解する酵素を作ることで、耐性になるやり方が以前から知られていました。これに対して、1965年に岡本季彦と鈴木義昭は、抗生物質をアセチル化したり、燐酸化することで不活化する酵素を発見し³⁾、世界の注目を集めました。

多くのその後の研究によって、抗生物質の透過性を変える細菌のやり口には2通りのものがあることも判明しました。一つは抗生物質の細菌内部への流入を阻止するやり方と、もう一つは流入を許すものの、素早く抗生物質を排出してしまうやり方です。多くの耐性菌で、透過性の変化が重要な役割を負っていることが明らかになっています。中でも流入を阻止するやり方では悪名高いバイオフィーム合成があります。緑膿菌などはある程度の数になると、化学物質を出しあって連絡を取り、特に抗生物質の存在下などではバイオフィームを形成して、その内部に閉じこもりまします。バイオフィームの中には抗生物質は流入できないために、抗生物質の作用をやり過ごすことが出来ます⁴⁾。バイオフィーム形成菌の治療は難しく、その対策は現在の化学療法の課題になっています。カビだけでなく、細菌の方も「理性」をお持ちのようで、したたかに振る舞われます。

3. 優れたバイ菌学者にはユニークな人が多い

これまでの解説では、主として中谷や岡本の研究を中心に紹介しましたが、多くの日本人が耐性菌の分野で優れた業績をあげています。1950年代の後半から、その後の20年近くは、耐性菌の研究は日本人の独壇場でした。その理由は、日本では工業化による抗生物質の大量生産に成功していたものの、環境衛生が追いつかず、欧米の開発国とは違って、赤痢やチフスなどの感染症が猛威を振っていたことにあります。要するに世界の中で、当時は日本のみが、種々の研究材料(=耐性病原菌)を利用することが出来たという皮肉な事実があったのです。

先の文章で紹介した研究者のうちで、中谷、岡本、及びアーバーは私が師事した方々です。いずれの方も人格的に非の打ちどころがなく立派で、科学者としての業績も素晴らしい方です。特にアーバーに至っては、制限酵素の研究でノーベル賞を受賞しています。『立派な先生方に師事した割には、弟子の三瀬さんの業績はお粗末だ』と言われそうですが、それはさて置くとして、以下に私が関係した微生物学者の方々のエピソードなどを紹介したいと思います。これまでの文章では、曲がりなりにも論説のスタイルを取っていたので、敬称を略しておりましたが、これからの文章では敬称を付けさせていただきます。

私が師事した先生方のうちで、中谷先生と岡本先生は東大医学部で同級生でした。お二人ともに、真面目一筋の方である点では共通点がありましたが、行動様式では対照的でした。ある時、岡本先生(図2)はぶつぶつと独り言を吐きながら1時間ほど考え事をしておられた後に、突然『分かった。そうだったのだ!』と大声をあげられたことがあります。何か良い研究を思いつかれたのかと思い『どんなアイディアが浮かんだのですか』と尋ねると、『実はこの所、ア



図2. 岡本季彦先生
(三浦直子氏 (岡本博士令嬢) 提供)

アメリカに滞在している中谷さんに英語の手紙を書かねばならないと憂鬱だったのですが、中谷さんには日本語で手紙を書いても差し支えないことが分かったので、『嬉しくなったのです』とのお答えでした。岡本先生は身なりにも無頓着で、切れたベルトの両端を汚い手ぬぐいでつないで腰周りに巻きつけ、使用され続けたこともあります。

こうした突飛な行動の多い岡本先生とは対照的に、中谷先生の行動様式は常に常識的でした。しかし、中谷先生の先生である福見秀雄先生(図1; 前方)の破天荒ぶりは、岡本先生のそれとは別な意味で、目を見張るものがありました。福見先生はインフルエンザの研究者として高名でしたが、腸炎ビブリオや日和見細菌などの命名者としても有名です。いずれの名前も簡潔かつ本質を突いた命名ですが、先生の文学的素養が発揮されたものともいえます。国立予防衛生研究所(現・国立感染症研究所)の所長や長崎大学学長を務められた大学者でしたが、全く飾らない方でした。それはそれで良いのですが、日課のように、怒鳴られるのには閉口しました。また、ある時は怒りにまかせて、クレゾール入りのピペットタワーを蹴飛ばされ、建物全体を

消毒されたこともあります。こうした行為は別として、先生が偉大であられたのは、反抗した人に対しても常に公正な態度で接されたことでした。権力者に対しても、筋を通す先生の態度と勇気と見識には、教えられることが多々ありました。先生と幽明境を異にすることになった今は、懐かしい良い思い出になっています。

なお、福見先生が命名された腸炎ビブリオによる食中毒は、かつては事件数でも患者数でも、食中毒原因菌ランキングのトップを占めていました。今は大幅に減少しています。この食中毒は海産魚介類を介して起こるのですが、腸炎ビブリオは真水に弱く、水道水で魚介類を良く洗浄することが予防につながります。食中毒予防の面でも、福見先生や中谷先生が果たされた役割は大きなものがあります。

(注1) ゲノム：細胞、またはウイルスが持つ遺伝子群のこと。細菌細胞はヒト細胞とは違って一倍体で、1セットのゲノムを持つ(ヒト細胞の場合は二倍体)

参考文献

- 1) 三瀬勝利 (2015) バイ菌学のエピソード (1)、カビにも「理性」が存在する、かびと生活、8、pp25 - 28.
- 2) Nakaya R, Nakamura A et al (1960) Resistance transfer agents in *Shigella*. *Biochem Biophys Res Commun*, 3, pp1301-1303.
- 3) Okamoto S, Suzuki Y (1965) chloramphenicol-, dihydrostreptomycin-, and kanamycin-inactivating enzymes from multiple drug resistant *Escherichia coli* carrying episome 'R'. *Nature*, 208, 1301-1303.
- 4) Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C et al (2011) *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trend Microbiol*, 19, 419-436.

バイ菌学のエピソード (3) すべてのワクチンには副作用がある

国立医薬品食品衛生研究所 元副所長 三瀬 勝利

本号のタイトル、「すべてのワクチンには副作用がある」を見て、過激なタイトルと思われる方もいるでしょう。筆者を知る人の中には『三瀬はワクチンの重要性を訴える本を書いていたが、宗旨替えをしてワクチン反対派に転向したのか』とつぶやかれる方もいるかも知れません。しかし、これらの意見は正しくありません。すべてのワクチンに副作用があることは、「太陽は東から昇る」ということと同じくらい例外を持たない真実です。また筆者は、ワクチンは極めて重要な医療手段であると信じており、ワクチン反対派に鞍替えしたわけでもありません。

1. 21世紀はワクチンの世紀である

前号などでは、抗生物質が感染症の治療に絶大な効果を及ぼしてきたものの、近年は乱用によって、抗生物質が効かない耐性菌がまん延し、治療が難しくなっている現状を紹介しました。治療が難しくなれば、当然のことながら予防、特にワクチンに期待が集まります。事実、21世紀に入って15年しか経過していませんが、世界のワクチンの売上高は数倍も上昇しているのです。21世紀はワクチンの世紀とも言われていますが、まさにその通りなのです。

経済誌の世界企業番付では、トヨタ自動車やIBMなどの有名な大企業と並んで、6社もの製薬企業がベスト100入りを果たしています。豆

粒のような薬を製造しているために、製薬企業は巨大企業だというイメージが湧きませんが、世界レベルではトヨタ自動車などと並ぶ巨大企業が多いのです。ワクチンは巨大製薬企業の稼ぎ頭になっています。

日本ではワクチンの評価が低いのですが、ワクチンは医学上最大の発明だと言っても良いでしょう。抗生物質の生産に励んでいるカビには申し訳ないのですが、ワクチンの医療に対する貢献度の大きさは、抗生物質のそれを上回っているはずですが、ワクチンが過小評価される理由は、時としてワクチンに強い副作用が出るためです。しかし、全く副作用がないワクチンは作れないのです。知恵を絞れば出来るだろうと言われそうですが、無理なものは無理です。

最初のワクチンは1796年、イギリス人ジェンナーによって、恐ろしい天然痘を予防するために開発されました。天然痘に似た病気に牛痘という病気があります。ウシの病気ですが、人が牛痘に感染した時の症状は天然痘より軽く、死に至ることは希です。この牛痘に感染した人は、その後の天然痘の流行では発症することもなく、生き延びるといった民間伝承がありました。この伝承を聞いたジェンナーは、病原性の弱い牛痘にあらかじめ感染させておけば、その後は病原性が強い似た病気である天然痘が流行しても発症しないのではないかと考え、牛痘接種を

行うことで、天然痘の災禍から多くの人を救ったのです。要するに「ワクチンとは、あらかじめ弱い病気を人工的に起こさせて、それに似た恐ろしい病気を予防するもの」なのです。現在は様々な工夫が施されていますので、厳しい副作用を起こすリスクは小さくなっていますが、ワクチンは弱い病気を起こさせるものだという本質からも、副作用がないワクチンはありません。

日本人は物事を善か悪か、白か黒かで決めることが好きな民族とされています。しかし、多くの物事は単純な善悪二元論では評価できず、その代表がワクチンです。ワクチンの接種を行うべきかどうかは、接種によって得られる便益の大きさと、発生するリスクのそれを比較することで評価すべきものなのです。

2. 子宮頸癌ワクチンは接種すべきか

ワクチンの本体は、生きた弱毒微生物を使う場合と、殺菌した病原微生物を使用する場合があります。前者を弱毒生ワクチン、後者を不活化ワクチンと呼んでいます。いずれにしても、病原微生物由来のものを使い、宿主の免疫反応を引き出そうとするものですから、発熱反応などの作用が出ないものはワクチンとしての効果は期待できません。

現在、我が国では14種類の感染症に対する11種類のワクチンが定期接種に指定されています。参考のために、定期接種ワクチンの特徴と接種条件などをまとめた表を掲げておきます(表1)。また、定期接種ワクチンの他に任意接種ワクチンが承認されており、その主なものは、おたふく風邪、A型肝炎、流行性髄膜炎、ロタワクチン、黄熱などです。ご存じのとおり、定期接種ワクチンに比べると任意接種ワクチンの

場合は、接種を受ける者がかなりの額の接種費用を負担しなければなりません。これは問題です。

日本は世界でも稀なワクチン後発国と言われてきました。おたふく風邪やA型肝炎などといったワクチンが任意接種に留まっている所からも、現在も後発国を脱却していません。後発国に留まっている原因の一つには、ワクチンによる副作用禍が起こるごとに行政が委縮し、適切なワクチン啓蒙活動をしてこなかったこともあります。関連して現在、問題になっている子宮頸癌ワクチンの副作用について、私見を述べたいと思います。実はこのワクチンは定期接種ワクチンですが、ワクチンの接種を受けた少女の間で、疼痛や失神などの深刻な神経症状を起こすことが社会問題になり、現在は勧奨接種ワクチンから外されています。行政がお勧めするワクチンではなくなっています。

我が国では子宮頸癌の患者は年間約1万人、死亡者は約3000人も出ています。子宮頸癌は特殊な癌で、患者の殆んど(95%以上)はヒトパピローマウイルス(HPV)感染によって発症します。HPVは100以上の遺伝子型に分類されていますが、その内でも遺伝子型16と18の悪性度が高く、患者の約70%を占めています。現在、2社の子宮頸癌ワクチンが使用されていますが、それらは上記16型と18型による子宮頸癌を予防するワクチンです。2社のワクチンのうち1社のものは2009年に、もう1社は少し遅れて2011年に承認されています。通常、新ワクチンが定期接種ワクチンに昇格するには場合は、数年から十年以上を要するのですが、子宮頸癌ワクチンの定期接種化は非常に早く2013年です。

医薬品医療器総合機構の専門家会議や、厚労省の薬事食品衛生審議会での子宮頸癌ワクチンの承認審査では、『定期接種化は急がず、接種例を増やしながら慎重に行うように』という意見が出

表 1. 我が国で使用されている定期接種ワクチン (2016 年 9 月現在)

| ワクチン | 定期接種の対象者、接種方法 | ワクチンの種類、特徴など |
|--|---|--|
| BCG (結核) | 生後 1 年以内に 1 回皮下接種。 | 免疫不全者への接種は不可。 |
| ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) + 不活化ポリオ (IP) 四種混合 | 第 I 期の接種対象者は生後 3 ~ 90 ヶ月未満児。初回接種 3 回、追加接種 1 回となっている。皮下接種。単剤ワクチンも利用可能。 | 近年はジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチンに代り、不活化ポリオを加えた DPT+IP 四種混合ワクチンが接種。 |
| 麻疹・風疹 (MR) 二種混合 | I 期 (生後 12 - 24 ヶ月未満) と II 期 (5 歳 - 7 歳未満)。皮下接種。 | 共に生ワクチン。単味のワクチンもある。 |
| 日本脳炎 | I 期 (標準は 3 歳) と II 期 (通常は 9 歳) に分かれる。皮下接種。 | 培養細胞で増やしたウイルスを不活化した全粒子ワクチン。 |
| インフルエンザ (季節性) | 年 1 回皮下接種。インフルエンザの流行前の晩秋から初冬に接種。 | 65 歳以上の高齢者や 60-64 歳の易感染者が定期接種 (B 類)。 |
| 子宮頸癌ワクチン | 3 回の筋肉内接種。性的成熟前の若い女性が主な接種対象。 | 定期接種となったが、副作用問題で、勧奨接種を外れた (本文)。 |
| ヒブ (インフルエンザ b 型菌; Hib) | I 期: 生後 2 ~ 7 ヶ月。3 回接種。 II 期: I 期終了 1 年後、1 回接種。 | 安全性の高い成分ワクチン。2013 年より定期接種に指定。 |
| 肺炎球菌 (乳幼児用) | 初回接種は 3 回接種。追加接種は 1 回接種。皮下接種。 | 成分ワクチン。13 血清型を含む。 |
| 肺炎球菌 (高齢者用) | 65 歳以上の高齢者やハイリスクを負った者。1 回接種。 | 80% の肺炎球菌性肺炎の予防に有効。定期接種 B 類。 |
| 水痘 | 1 歳以上。水痘に感染したことがない者。1 回皮下接種。 | 日本で開発された生ワクチン。副作用は極めて弱い。 |
| B 型肝炎 | 生後 2 か月から 2 回接種。3 回目は 1 回目の接種から 5 - 6 か月後。 | 成分ワクチン。2016 年 10 月から定期接種。 |

されていたようです。しかし、外圧で短期間のうちに定期接種化が進められたという話が出ています。すなわち、子宮頸癌ワクチンの製造会社の顧問を夫に持つ国会議員が先頭に立ち、行政に圧力をかけ定期接種化を進めたというものです。完全な利益相反の事例です。このスキャンダルは多くの週刊誌や単行本^{1,2)}にも取り上

げられています。また、ワクチンの承認に関係した厚労省の審議会の委員には、製薬会社から研究費をもらっていた人が多く、審議の公平性に関しても疑念が持たれています¹⁾。

私は個人的には、子宮頸癌ワクチンは死亡率の高い子宮頸癌のリスクを低減させる有効なワクチンであると思っています。少なくとも 70% の

人に有効ですから、年間に 2000 人以上の女性から子宮頸癌を予防することが期待できます。諸外国でも本ワクチン有効性を示す報告が増えており、定期接種ワクチンとして承認する国が増加しています。確かにワクチン接種後に失神を起こしたり、深刻な神経系の機能障害を起こしたケースが出ていますが、ワクチン接種とは無関係の紛れ込み事故が含まれている可能性があります。詳細な追跡調査が必要ですが、外国などでの治験結果からは、子宮頸癌ワクチンはリスクを上回る便益がありそうです。

断っておきますが、私はすぐに子宮頸癌ワクチンを勧奨接種ワクチンに戻せと主張しているわけではありません。深刻な副作用がどの程度起きているかを精密に調査する必要があります。一方では、子宮頸部での発癌や前癌状態の発症者がどの程度、非接種者に比べてワクチン接種者で少なくなっているかを調査する必要があります。これらのデータを元に、製薬企業から研究費などを受け取っていない委員から成る審議会で、科学的なリスク評価を行い判定すべきです。結論を出すのに、時間がかかるのはやむを得ません。

3. ミズムシのワクチン開発は可能か

子宮頸癌ワクチンの場合だけでなく、不幸な副作用事例が出た場合、感情的な議論が出ることはやむを得ませんが、我が国ではワクチンの本質に関する啓蒙活動が欠落していたことが事態を悪化させてきたと思われます。我が国では米国などと異なり、独立して予防接種全般に対して責任を持って提言し、広範な啓蒙活動も行う専門家を中心にした政府組織が存在しないことが問題です。一方、米国では、わが国には存在しない予防接種全体に提言を行う政府組織として ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices ; 予防接種諮問委員会) があります。ACIP は 1964 年に設

立された半世紀以上の歴史を持つ米国連邦政府の委託委員会で、米国の予防接種のあり方を実質的に決定しています。米国では ACIP の意見は非常に重みがあり、尊重されているのです。

日本には ACIP のようなワクチン行政の基本政策を決定する、透明性の高い組織が存在しません。厚生労働省に置かれている予防接種の専門家会議が日本版 ACIP にあたると強弁する人たちもいますが、ACIP とは似て非なるものです。第一、子宮頸癌ワクチンが政治主導で定期接種ワクチンに押し込まれたと思われることが、何によりも当該専門家会議の独立性の不在と無力を証明しています²⁾。

根絶された天然痘は言うに及ばず、炭疽、ジフテリア、百日咳、麻疹などといった感染症が制圧されているのはワクチンの恩恵に依っています。また、地球のグローバル化もあり、20 世紀の後半から、マールブルグ、ラッサ、エボラ、サーズ、マーズといった致死率の高い新型ウイルス性疾患が開発国をも襲っています。2015 年から南米を中心に、新生児に小頭症を起こすジカ熱の流行も報ぜられています。これらのウイルス性疾患には有効な治療薬もなく、ワクチンだけが頼りです。幸い、エボラやジカ熱に対するワクチン開発は最終段階に近づいています。ワクチンは感染症に対する最強の武器であることを再度、強調しておきたいと思います。

ワクチンは特に有効な治療薬が少ないウイルス性疾患の予防に有力な武器となります。一方では、有効な抗真菌薬が少ないカビや酵母による疾患でのワクチンや治療薬の開発がどうなっているかが、読者諸氏にも興味がある所でしょう。今から半世紀間ほど前には、癌とミズムシの薬を見つければ、ノーベル賞をもらえるとされたものですが、いまだにいずれの薬の開発でもノーベル賞受賞者は出ていません。もっとも、ツア・ハウ

ゼンは発癌性 HPV の発見でノーベル賞を受賞しましたが、彼の発見が契機になり子宮頸癌ワクチンが開発されたことが受賞を後押ししたと言われています。

一方のミズムシ薬ですが、読者諸氏にご存じのとおり、ミズムシは白癬菌という名のカビが原因となるしつこい感染症です。現在は数は少ないものの、良い抗真菌薬も開発されており、皮膚への透過性を高める補助剤も添加されているため、根気よく塗布を続けると、ミズムシの完治も何とか期待が持てるようになりました。ミズムシのワクチンの方は、高名な Plotkin らの Vaccines³⁾ をひもといても、どこにも見つ

かりません。製薬会社はミズムシのワクチンや治療薬開発にはあまり関心を示していないと言われています。残念な状況下にあるようです。

現状では、ミズムシ薬やミズムシワクチンの開発でのノーベル賞は難しそうです。

参考文献

- 1) 斎藤貴男 (2015) 子宮頸がんワクチン事件、集英社。
- 2) 山内一也、三瀬勝利 (2014) ワクチン学、岩波書店、pp215 - 222.
- 3) Plotkin S, Orenstein WA et al (2013) Vaccines (6th Ed), Elsevier.

