

「肝臓内科レター第63号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方にはいつも大変お世話になっております。季節は良くなりましたが、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 とその影響が世の中を覆っていくため、インターフェロンの文献を調べていてもコロナウイルス関連のものが目にとまるので、それらにふれつつ述べたいと思います。

＜コロナウイルスに対するインターフェロン投与の効果＞

2012年から現在まで、中東と韓国などで散発的に発生している MERS（中東呼吸器症候群）という疾患があります。これは今回の新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV2 に近縁の MERS コロナウイルス（MERS-CoV）による同様の感染症ですが、致死率は30%に達します。昨年末に COVID-19 が登場するまで、MERS は現行の感染症なので様々な治療が行われてきており、これらを集計したサウジアラビアからの後ろ向き研究の報告があります（BMC Infectious Diseases 16:174:2016）。51人の患者の治療報告で、治療法（レジメン）の優劣を正確に評価できるものではありませんが、抗ウイルス薬として、8名の患者にインターフェロン α 、23名の患者にインターフェロン β が投与されており、単変量解析（単純にそれぞれの薬剤を使った場合と使わなかった場合の比較）では、インターフェロン β では生存率の改善が見られていました。

現状では、患者数の圧倒的な差から COVID-19 のほうが先に治療法が確立して MERS の治療法に波及することになりそうですが、MERS に対しては、「インターフェロン β とロピナビル・リトナビル（抗 HIV プロテアーゼ阻害剤。カレトラ®）」を投与する無作為試験が企画・開始されていました（Trials 19:81, 2018）。

この「インターフェロン β とロピナビル・リトナビル」と、1本鎖 RNA ウイルス用の核酸アナログ「レムデジビル」の MERS-CoV に対する作用を比較した研究が最近報告されました（Nat. Commun. 11:222:2020）。レムデジビルは COVID-19 に対する治験が行われている薬の一つで、この論文はレムデジビルを開発したギリアド・サイエンス社が関わっています。

まず、ヒト肺細胞の培養系（in vitro）では、レムデジビルとインターフェロン β はロピナビル・リトナビルよりも優れた抗ウイルス活性を示しましたが、インターフェロン β とロピナビル・リトナビルを加えても上乗せ効果は得られませんでした。次に、培養細胞ではなくて生体（in vivo）ではどうか、ということで動物モデルが作成されました。「種特異性」の壁によって、マウスは MERS コロナウイルス（MERS-CoV）には感染しないのですが、MERS-CoV がヒトの細胞に侵入する際に結合するヒトの DPP4（dipeptidyl peptidase 4:インクレチン分解酵素-糖尿病治療薬の標的の一つ）を持つ遺伝子改変マウスを作ると MERS を発症させることができるようになります。このモデルに対して「インターフェロン β とロピナビル・リトナビル」と「レムデジビル」の効果を比較すると、レムデジビルのほうが肺の損傷の病理学的な所見をより改善していた、という内容でした。

レムデジビルは核酸のアデノシンに対するアナログ（類似体）で、C型肝炎治療でインターフェロンと組み合わせて使用するリバビリンも、やはり核酸アナログ（グアノシンのアナログ）であり、コロナウイルスに対してインターフェロン β とレムデジビルを組み合わせたら、とっと思ってしまうのですが、この組み合わせに関する文献はありませんでした。なお、COVID-19 に対してロピナビル・リトナビル（インターフェロン β は含まない）を使用した無作為非盲検試験は中国ですで行われており、投与が有益とする結果は得られませんでした（DOI:10.1056/NEJMoa2001282）。

<インターフェロン α ・ β の遺伝子の同定と大量生産>

インターフェロンは、受容体の違いによってI型、II型、III型に分けられますが、通常「インターフェロン」と言うと、ウイルス感染に対する防御に不可欠であるI型インターフェロンのことを指し、前々号で述べたAlick IsaacsとJean Lindenmannが発見したのはこのI型インターフェロンでした。彼らは「インターフェロン」が、ウイルス感染によって誘発され、細胞によって作られる蛋白で、ウイルス感染を妨げる作用を持つ、という定義を明らかにし、以後の免疫学、ウイルス学、癌、自己免疫疾患などの研究に大きな影響を与えました(J Immunol 195:1909-10:2015)。

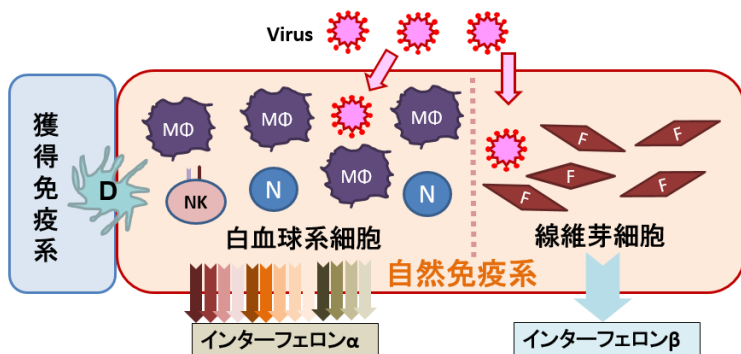
I型インターフェロンで主要なものは、白血球系の細胞で作られるインターフェロン α と、線維芽細胞などの白血球以外の細胞で作られるインターフェロン β で、この2つは抗原性が異なる(抗体で識別できる)ため、インターフェロンの遺伝子がわかる前から区別されており、1980年頃までは白血球インターフェロン、線維芽細胞インターフェロンと呼ばれていました。インターフェロン α は、白血球を集めてnew castle virusまたはsendai virusで刺激すると産生されますが、白血球は培養・増殖が困難であることがインターフェロン α を大量生産しようとした場合の課題でした。一方のインターフェロン β はヒト新生男児の包皮から採取できて、寿命は有限だけれども増殖させられる「2倍体線維芽細胞」を培養して、poly I:Cという合成二本鎖RNAで刺激することで産生できることがわかっていました(炎症5:197-209:1985、化学教育30:16-20:1982)。

インターフェロン遺伝子が発見できれば謎が多かった実体も解明され、大腸菌に組み込めば大量生産ができるはず、と考えられるようになり、1970年代に登場した組み換えDNA技術を駆使してインターフェロン α ・ β の遺伝子のクローニング(単離)が行われました(Nature 284:316-320:1980、PNAS 77:4003-6:1980)。用いられた方法は、以前に紹介したC型肝炎ウイルスの遺伝子をつり上げた方法と似ています。これらの業績はスイスのチューリッヒ大学のCharles Weissmann博士(医学生の時にJean Lindenmannに師事して親交があった)の研究室で研究を行った、谷口維紹博士(東京大学名誉教授)と長田重一博士(大阪大学教授)らによるものです。「JT生命誌研究館」というウェブサイトには、両先生のインタビューが掲載されていて、数々のエピソードも大変面白いので、ご一読されることをお勧めします。

遺伝子があれば、インターフェロンの大量生産法は、①大腸菌のプラスミドにインターフェロンの遺伝子を組み込む(遺伝子組み換え型)、②インターフェロンを産生する細胞を培養・増殖させる(天然型)、の2つのどちらかになります(ウイルス30:99-109:1980)。天然型インターフェロン α は悪性リンパ腫細胞(ナマルバ細胞)、 β は前述の2倍体線維芽細胞で作られます。そして、これらの培養上清中から、長年かかって進歩した精製法で数々のインターフェロン製剤が作られ臨床で使用されるようになりました(PNAS78:640-644:1979、繊維と工業43:352-359:1987、日本農芸化学74:1004-7:2000)。

<インターフェロン α ・ β の作用は同じか?>

ウイルス感染に対する自然免疫系細胞とインターフェロン α ・ β



インターフェロン α と β は共通の受容体に結合し同様の抗ウイルス効果を示す。インターフェロン α は多数のサブタイプで抗ウイルス免疫に関与している。インターフェロン β はサブタイプは1種のみで、免疫抑制的な作用もある。

MΦ:マクロファージ F:線維芽細胞 N:好中球 NK:NK細胞 D:樹状細胞
文中の諸文献をもとに作図

インターフェロン α と β が、細胞に作用するときには結合する受容体は同一であり、C型肝炎の治療に対して使用されていたころは、作用も概ね同様であると考えられていました。

ただ、作用も同じならば考えにくいことですが、遺伝子を見てみるとヒトのインターフェロン β は1種類ですが、 α は13種類もの亜型(サブタイプ)があり、アミノ酸配列では、 α と β は50%、 α のサブタイプ間では80%くらいの相同性があります。そして、それぞれの遺伝子内にはイントロンがないという特徴があり、第9染色体上に相互に近接して

(それぞれ独立して) 存在しているそうです (日本農芸化学 74;1004-7:2000)。

受容体が同一で作用も概ね同様なら、なぜこれだけ多数の亜型が必要なのかとても不思議なことです。脊椎動物のインターフェロン遺伝子配列を比べた研究によると、このようなインターフェロン α 遺伝子の多様化は、4億5千万年前 (オルドビス紀: 顎がある魚類が出現した頃) からの宿主 vs 病原体の激しい競合的進化が続いた結果として起こったと考えられるそうです (Front Immunol 10;1558:2019)。動物種ごとに生息環境や摂食内容などが異なるので、インターフェロンの種類や数も異なっています。ヒトの場合でいえば、祖先の脊椎動物種が、様々なウイルス感染症を克服して生き残って進化していくには、似ているけれども少しずつ違う、10数種のインターフェロン α が必要だった、ということのようです。

インターフェロン α と β の作用は、全く同じではなく、インターフェロン β はIL-10 (抗炎症性サイトカイン) やPD-L1 (細胞障害性T細胞の受容体PD-1に結合して細胞傷害機能を止める) など免疫を抑える方向に働くものを誘導することが知られており、インターフェロン α には β のような免疫抑制作用はなく、例えば多発性硬化症という神経疾患の治療にはインターフェロン β のみが有効です (Cell 164;349-52:2016)。またC型肝炎の治療においては、うつなどの副作用はインターフェロン β のほうが軽いことは良く知られていました。実は、線維芽細胞は局所の炎症の強さや持続性を調節していることがわかっており (TRENDS in immunology 22;199-204:2001、Cardiovascular Research 102;258-269:2014)、インターフェロン β が線維芽細胞から分泌されるのは、抗ウイルス作用に加えて、炎症の調節という役割が含まれているようです。

次号では、C型肝炎に対するインターフェロン療法について述べたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
田中 紘介		●	○/●	●	
栗野 哲史	○		●		●
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00