

新型コロナウイルス感染症

パンデミック収束のシナリオとオーラルヘルス

2021年11月19日更新 名誉会員 奥田 克爾 (昭和43年卒)

人類は、ウイルスと細菌のRNAとDNA 遺伝暗号を獲得して共存して生きていますが、ごく一部の病原体との戦いが余儀なくされています。半世紀にわたって微生物学や免疫学の「学びの歩み」を続けることが出来、本会誌に歯科医学に軸を置いて新型コロナウイルス感染症について解説させていただきました。驚嘆するスピードで開発されたmRNA ワクチンなどによって第5波感染者の減少が10月になって顕著になっています。ワクチンによって天然痘根絶宣言という金字塔を打ち立てましたが、変異し続ける新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスに対して新型ワクチンで撲滅することはまだ先になるとされています。口腔内の数百種類の細菌は、唾液や歯肉溝液を主な栄養源としてバイオフィルムの牙城を築き100億から数千億が住み着き、蛋白分解酵素や内毒素でウイルス感染やその発症に加担し、ウイルスと混合感染して重篤化をもたらします。新型コロナウイルスパンデミック当初からWHOや米国CDCを始めとして、歯科医療や口腔ケアの重要性が強調され続けています (*Preventing Chronic Disease*, 17:E82, 2020. *Front Microbiol*, 11:1840, 2020. *British Dental J*, 228:971, 2020. *J Clin Med*, 10:156, 2021.)。今回広報委員から文献をつけてほしいとの要望がありPubMedで検索できるものを()内に書かせてもらいました。

オーラルヘルスはウイルスに立ち向かう自然免疫の守護神

人類の最大の敵ウイルスに立ち向かうプライオリティーは、自然免疫にあると言えます。自然免疫で中心的役割を果たすのがNatural Killer (NK) 細胞です。マクロファージ (Mφ) や好中球は、非特異的に侵入ウイルスを貪食して死滅 (不活化) させようと働きます。偏性細胞寄生性のウイルスは細胞に吸着して侵入してその寄生細胞の蛋白合成系やエネルギーを利用して複製しますが、感染した細胞が死滅すればウイルスは複製出来なくなります。ウイルス感染細胞を速やかに察知するNK細胞は、細胞傷害性サイトカインを放出して感染細胞を破壊します。すなわち、ウイルス感染の第1バリアーとしてNK細胞が大きな役割を果たしています。善玉菌の多い腸内マイクロバイオーームは、NK細胞の強力なサポーターです。そのため腸内に善玉菌を送り込むプロバイオテックス戦略の魅力が一段と高まっています (*Endocr Metab*, 27(12):831-843, 2016.)。そして、口腔に善玉菌を送り込むプロバイオテックス戦略も注目されています (*Int J Oral Sci*, 6:189-194, 2014. *Diagnostics*, 11:1376, 2021.)。逆に、動物性脂肪食の偏った食生活、抗生物質の中長期内服による腸

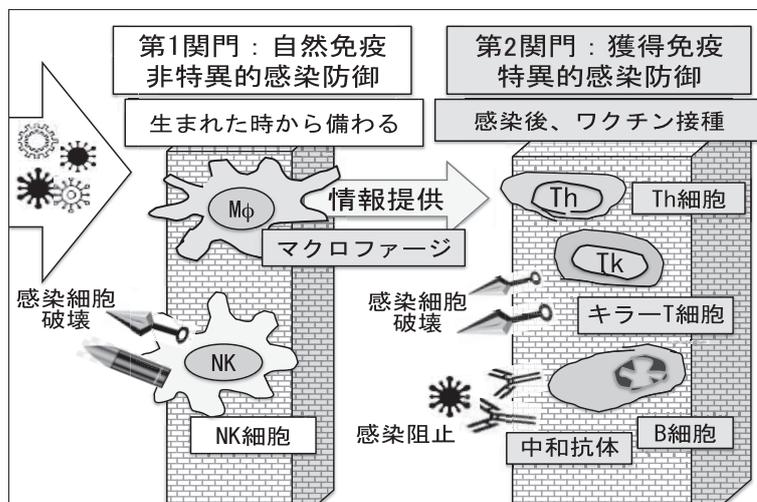


図1 病原ウイルスに対する第1関門となるのは非特異的な自然免疫であり、第2関門は感染後に成立する免疫とワクチン接種による特異的な獲得免疫です。

内善玉菌の減少による腸内ディスバイオーシス（腸内毒素症）、ストレスなどは、NK細胞の働きを低下させてしまいます。歯周病原性嫌気性グラム陰性菌の増加は、口腔ディスバイオーシスをもたらすだけでなく、腸内ディスバイオーシスにも係わってNK細胞の働きを低下させてしまうため口腔内に悪玉菌を増やさない歯科医療と口腔ケアの重要性が確実視されています（*Int J Mol Sci*, Sep; 20 (17) : 4146, 2019. *Comput Struct Biotechnol J*, 19: 1335-1360, 2021.）。

変異し続ける新型コロナウイルス

新型コロナウイルス1本鎖の遺伝子RNAは、そのままmRNAとして働きます。新型コロナウイルスRNAの複製過程で塩基配列の1つに変異が生じれば、それまでなかったアミノ酸に置換した変異ウイルスが出現します。天然痘、麻疹、B型肝炎などのDNAウイルスは、塩基配列に変異が生じたとしてもそれを修復する酵素が働き変異株は出現しません。感染力を強める新型コロナウイルス変異株は、ウイルス粒子表面のスパイク蛋白質を構成するアミノ酸が変異してACE2受容体に吸着して感染力を強める変異型です。新型コロナウイルスは、既に膨大な数の変異型が存在しています。

2020年9月イギリスで見つかったアルファ株は、スパイク蛋白質の501番目のアミノ酸が、アスパラギン(N)からチロシン(Y)に置き換わったN501Y型でわが国でも若い人を含めて2021年初頭に感染拡大していました。

インドで発生したデルタ株は、452番目のロイシン(L)がアルギニン(R)に置き換わったL452R変異型と484番目のグルタミン酸(E)がグルタミン(Q)に置き換わったE484Q変異型を併せ持ったいわゆるダブル変異株です。感染力を約2倍に高めて、世界各地で蔓延し続けています（*Cell Report*, 36:109415, 2021.）。今後、病原性をさらに高める変異型や三重、四重、五重の変異型が出現する可能性は否定できません。パンデミック収束は、更なる病原性を高める変異株の出現を食い止める唯一の手段と言えます。

ワクチン接種して集団免疫を得る

「麻疹には2度罹ることはない」の終生免疫が得られることを教えられてきましたが、多くの人には新型コロナウイルス感染後に十分な獲得免疫が得られないことが報告されています。新型コロナウイルス感

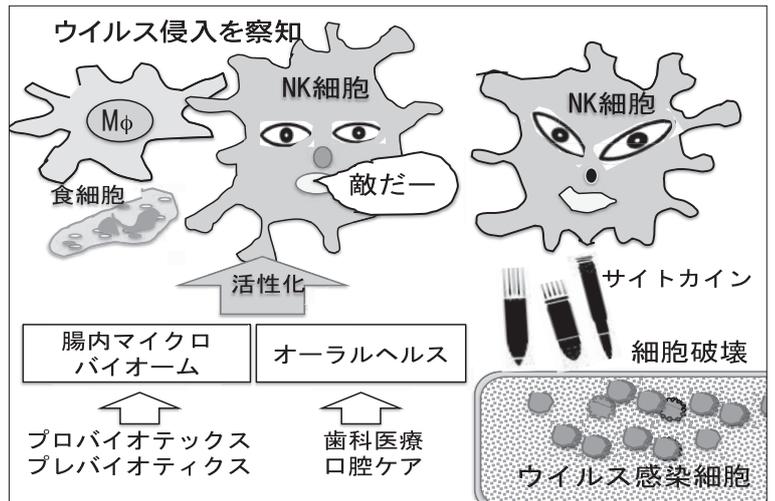


図2 マクロファージや好中球などの食細胞は、侵入ウイルスを取り込み不活化します。NK細胞は、産生するサイトカインによってウイルス感染細胞を破壊するためウイルスは複製出来なくなります。

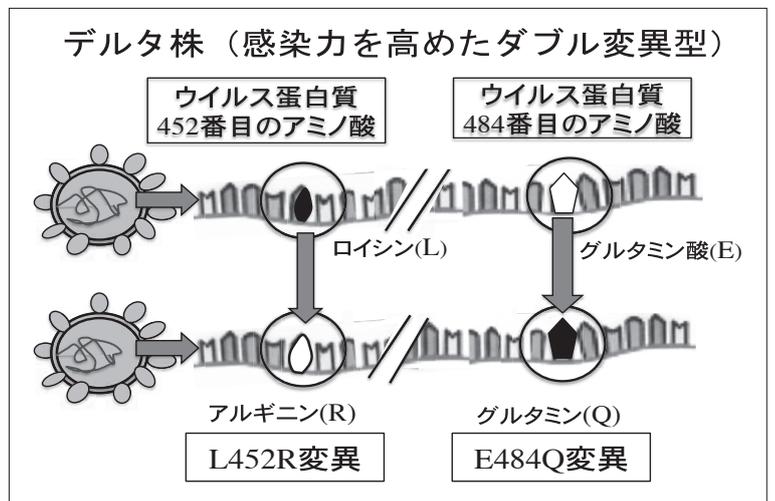


図3 スパイク蛋白質の2箇所のアミノ酸が置き換わったダブル変異のデルタ株

染によって感染防御に働く中和抗体が産生されるものの、中和抗体としての作用とは別に感染を増強させてしまう抗体依存性感染増強（Antibody Dependent Efficiency：ADE）が起きることがあります（*Cell*, 184（13）：3452, 2021.）。ADEは、スパイク蛋白質のN末端部位に結びついてACE2への吸着能力を高める新型コロナウイルスの特殊な免疫回避戦略になっています（*Cell*, 184（16）：4220, 2021.）。新型コロナウイルス感染者は感染予防ワクチン接種が不要であると間違った発言もありましたが、感染者のワクチン接種は必要です。

ワクチン接種によってADEが産生される可能性は低いとされていますが、ゼロではありません。そのため、N末端領域を取り除いた感染・発症・重篤化予防に働く抗体産生をもたらすワクチン開発が求められています。

前回書きましたが、ワクチン接種によって免疫細胞が集積する炎症反応は、疼痛や発熱をもたらします。ワクチン接種による感染予防メリットよりも命さえ奪ってしまう危険性が高いとする出版物は、科学的根拠の乏しいものばかりです。同窓会員は、間違った情報を見極めるリテラシーがあると信じています。

mRNA ワクチンの重要成功要因

新型コロナウイルスのmRNAワクチンは、遺伝子治療技術を結集して開発されたワクチンです（*Vaccines*, 9:147-165, 2021.）。mRNAワクチンは、細胞あたり数百万個存在するリボソーム（ribosome）に結合させてスパイク蛋白質を作らせます。mRNAワクチンは、ウイルス粒子から取り出したスパイク蛋白質遺伝子mRNAがリボソームに結合できるように5'キャップ構造を付与し、難溶性薬物の可溶化や薬物配送素材として使われている二重の脂質膜（リポソーム：liposome）という極めて小さなカプセルに包み込んだ脂質ナノ粒子とよばれる形にしたものです。この脂質ナノ粒子としたワクチンは、接種された細胞内でスパイク蛋白質を合成します。合成されたスパイク蛋白質は、リンパ管を介して免疫細胞が集まるリンパ節に運ばれ、樹状細胞などに抗原として認識されます。その情報は、ヘルパーT細胞などに提示されます。ヘルパーT細胞のサイトカインによって活性化されたB細胞は形質細胞に成熟し中和抗体を産生し、キラーT細胞（細胞傷害性T細胞）はウイルス感染細胞を死滅させる細胞傷害性サイトカインを放出します。

新型コロナウイルスmRNAワクチン開発の重要成功要因（Key Factor for Success：KFS）は、スパイク蛋白質mRNAのウリジンを修飾シュードウリジンに置換させたドイツBioNTeck上級副社長Kariko Katalin博士の研究が基盤になっています（*Mol Ther*, 16（11）：1833, 2008.）。私はスウェーデン国費留学生としてコンサートホールでのノーベル賞授与式に参列出来たことを思い出しながら、Katalin博士には医学生理学賞が授与されるものと確信しています。

ついでながら、私が6年間大学院研究科長を務めた際、同窓会から大学院修了の優秀者に対して同窓会会長賞を授与して頂きました。研究室では、歯周病キーストーン細菌のジンジバリス菌（*Porphyromonas gingivalis*）に対するDNAワクチンなどについてトップジャーナルに数十編の論文を発表してきました。数人の大学院生は、それらの研究で同窓会長賞を受けることが出来ました。野口英世先生を支援された血脇イズムと軌を一にする同窓会の大学院生支援の英邁な取り組みは、是非継続して戴きたいと思います。有能な大学院生のそのサポートは、大きな成果となって開花するものがあると信じています。

アストラゼネカ社のワクチンは、ウイルスmRNAの相補的DNAをファージ（細菌に感染して遺伝子を運搬するウイルス）とプラスミド（細菌細胞内で自己複製する小型の冠状遺伝子）の性質を併せ持ったコスミドに組み込み細胞内で量産させたワクチンです。この組換えコスミドをチンパンジー由来でヒトにほとんど感染していない68型アデノウイルスを運び屋に挿入したウイルスベクターワクチンです。

上述ワクチン以外に2021年9月までに承認されているワクチンの有効性などについては、横浜市立大学名誉教授奥田研爾が10月、日刊ゲンダイ発行講談社発売の「コロナワクチン114の疑問にすべて答えます」に詳細に記載しています。同書はWHOの注目すべき変異株（Variants of Interest：VOI）であるコロンビア由来のミュー株やペルー由来のラムダ株に対応するワクチン開発戦略も取り上げています。

ブースター接種の効果

1回目のワクチン接種によって抗原結合部位を10組有するIgMが速やかに産生されますが、IgMの半減期は5日程度であるため短期間で減少します。ワクチンの追加接種によって抗原結合部位が2組のIgG抗体が多く産生されます。半減期の長いIgGサブクラスは23日程度です。追加免疫後は、徐々にIgG抗体量が減るため、7～8カ月以降に感染予防効果が低くなってしまいます。3回目のmRNAワクチンのブースター接種によって高い感染予防効果が実証され、ブースター接種が推奨されわが国でも3回目接種が始まります。パンデミック収束がもたらされない場合には、毎年のワクチン接種など考慮しなければなりません。

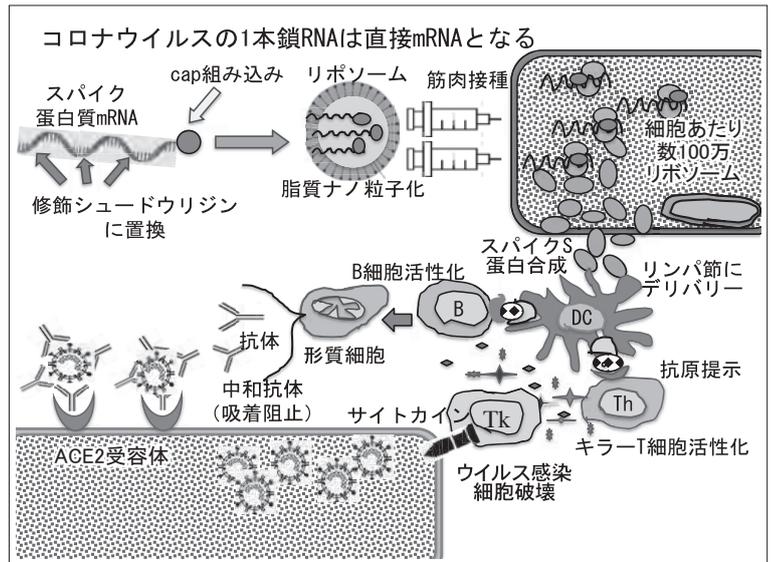


図4 mRNAワクチンの概要。スパイク蛋白質mRNAのウリジンをシュドウリジンに置換させてcapを組み込み、脂質ナノ粒子のリポソームに組み入れて接種し、リポソームに結合させてスパイク蛋白質を作らせます。スパイク蛋白質は、抗原認識されヘルパー T細胞に提示され、B細胞が形質細胞へと分化してウイルス中和抗体を産生し、キラー T細胞を活性化して細胞傷害性サイトカインでウイルス感染細胞が破壊します。

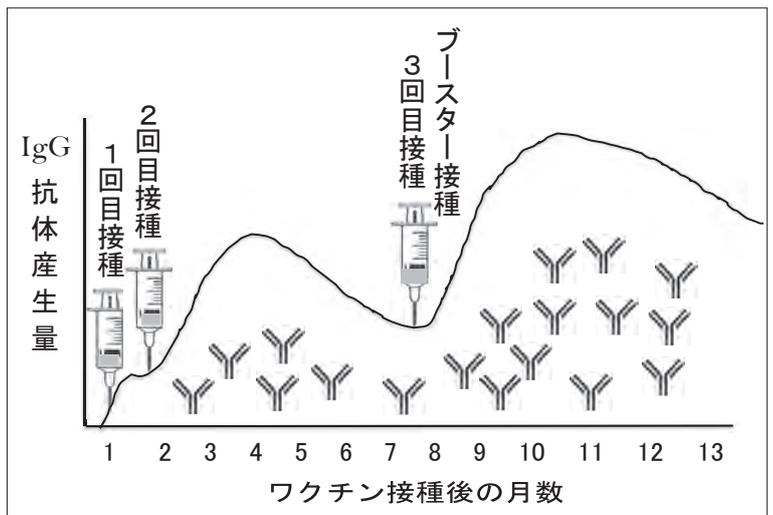


図5 ブースター接種によってもたらされるIgG抗体量の推移

変異ウイルスに対応するワクチン効果

ワクチンが標的とするスパイク蛋白質は、1,100個のアミノ酸が繋がっています。スパイク蛋白質には、5～8個のアミノ酸配列のエピトープ（抗原決定基）が複数存在します。mRNAワクチンなどは、スパイク蛋白質の1つのエピトープに変異が起きても、感染・発症・重症化予防に有効に作用してくれています。

デルタ株はワクチン接種後のブレイクスルー感染が報告され、感染予防効果が低いとする報告もあります（Cell, 184 (16) : 4220-4236, 2021.）。わが国で接種されているワクチンは2021年10月現在、感染、発症、重症化予防効果を発揮するとされています（J Clin Med Res, 13 (6) : 317-325, 2021.）。しかしながら、パンデミックを収束させない限り感染力を強める変異株との遭遇から完全に回避することは出来ません。変

異ウイルスに対してその都度新しいワクチンを開発して接種することは簡単ではないものの、ワクチンの備えを怠ることは出来ません。

経口治療薬の開発

新型コロナウイルス治療薬として国内で承認されているエボラ出血熱治療薬レムデシビルは、インフルエンザ治療薬タミフルなどのノイラミニダーゼ阻害薬やRNAポリメラーゼ阻害薬アビガンなどのような効果を発揮すると期待されていましたが、高い評価は見当りません。新型コロナウイルスの増殖を抑える内服薬として米国Merck社が開発したモルヌピラビル (Molnupiravir) は、アビガンと類似したウイルスのRNAポリメラーゼ阻害に働いてウイルスの増殖を抑えて、感染後の入院や死亡リスクを低下させると発表されています (*Trials*, 22:561, 2021.)。現在、国内外で鎬を削った経口治療薬の開発競争がなされていることに大きな期待を持っています。

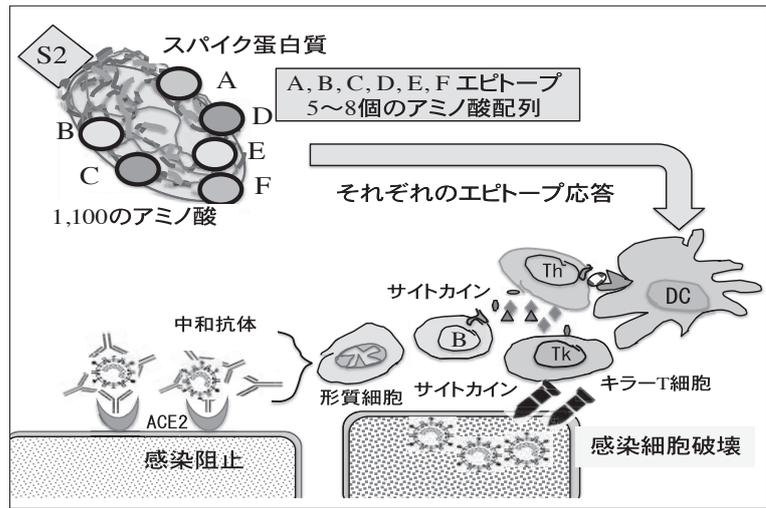


図6 スパイク蛋白質を標的としたワクチンは、複数のエピトープを認識するため少ないエピトープの変異株に対して感染防御作用を発揮します。しかしながら、スパイク蛋白質に多くの変異が起きれば、ワクチンの感染予防効果は低下します。

モノクローナル抗体のカクテル療法

特異抗体の受身免疫は、破傷風などの治療に従来から使われてきています。スイスのRoche社が開発した新型コロナウイルスのスパイク蛋白質に対する2種類のモノクローナル抗体カクテル「ロナプリーブ：Ronapreve」の点滴投与は、ウイルス表面に結合して感染を抑える受身免疫の治療薬です。遺伝子組換えモノクローナル抗体 (Casirivimab) は、ヒト免疫機能を持つように遺伝子組換えされたマウスの抗体産生細胞とミエローマ細胞の融合させたハイブリドーマに産生させたヒト抗体です。他の1つは、感染後の回復者の抗体産生細胞とミエローマ細胞のハイブリドーマで作成した遺伝子組換えモノクローナル抗体 (Imdevimab) です。この2種のモノクローナル抗体のカクテルを投与してスパイク表面に結合させる治療薬です (*Science* 369, 1010-1014, 2020.)。感染初期の投与で入院と死亡リスクを減少させるとして高く評価されています (*New Engl J Med*, Dec18:1-14, 2020.)。国内でもロナプリーブ点滴投与での大きな治療成果が得られています。

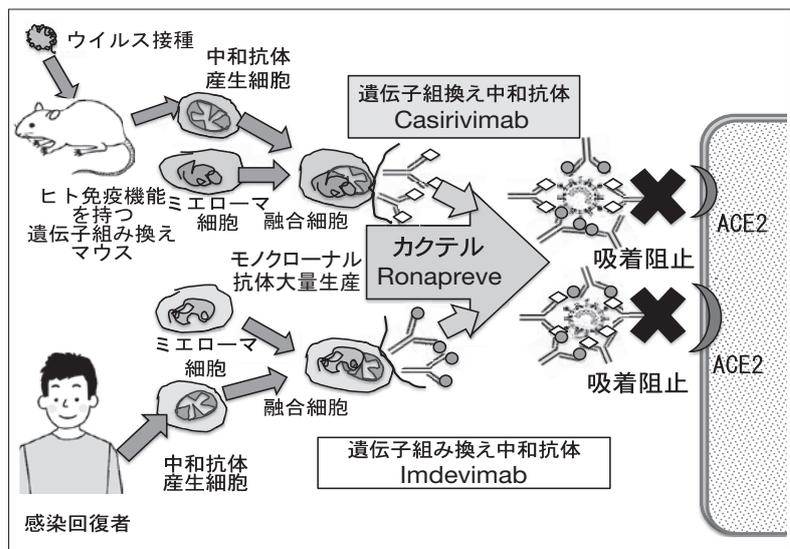


図7 2種類の遺伝子組換えモノクローナル抗体を組み合わせたロナプリーブカクテル療法の概要。スパイク蛋白質に対するマウス産生モノクローナル抗体と感染後に回復した患者から作成したモノクローナル抗体のカクテルを投与する治療薬です。

歯科医療と口腔ケアの重要性

歯周病原細菌などの口腔内細菌の産生する蛋白分解酵素やノイラミナーゼは、咽頭や上気道粘膜を被覆する糖蛋白質膜を溶解して、ウイルスレセプターを露出させウイルスの吸着に加担します。アメリカ歯科医師会研究所の初代所長 Weston PRICE博士は、歯科感染症が全身疾患に密接に関わることを突き止めるべく、ハーバード大学医学部教授ら60名の共同研究者と取り組まれていました。歯科疾患患者6,000名の治療とその経過観察に加えて数多い動物実験の研究成果を数多い写真を掲載され2冊の本1,440ページに纏めて「*Dental Infection : Oral and Systemic*」を発行され1926年 With cordial greetings to the Tokyo Dental Collegeのサイン入りで寄贈されています。その本には、スペインインフルエンザのパンデミック時に口腔感染症のあったグループの72%が感染して重症者が多かったのに対し、口腔感染症のないグループは32%で重症者が少なかったことが記載されています。私たちは、歯科衛生士によるデーケアに通う高齢者への口腔清掃を中心とした口腔ケアは、感染予防ワクチン効果がほとんど無かった年の季節型インフルエンザの発症を有意に抑えたことを発表してきました (*Arch Gerontol Geriatr*, 43: 53-64, 2006.)。

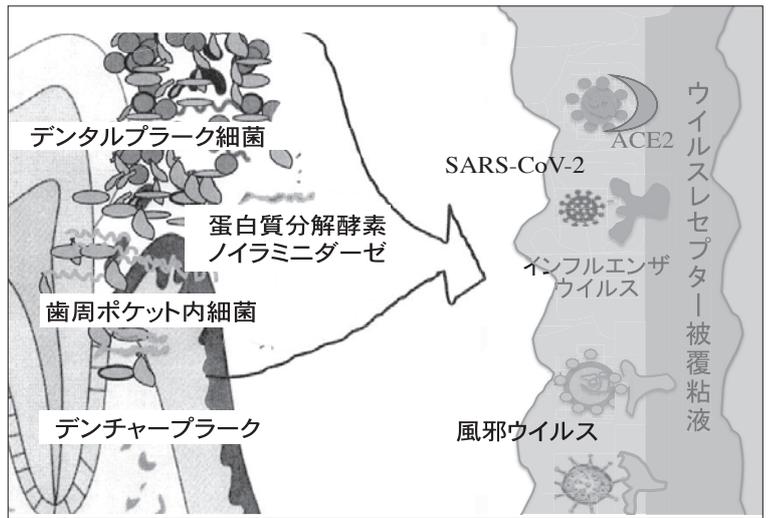


図8 口腔細菌は、上気道粘膜を覆う糖蛋白質からなる粘液層を溶かしてウイルスレセプターを露出させてウイルス感染に加担します。

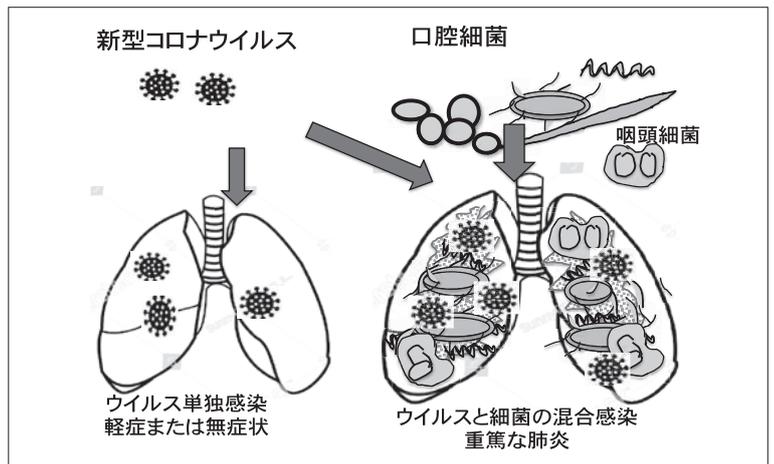


図9 新型コロナウイルス単独感染肺炎は軽症のことが多いのに対して、口腔細菌との混合感染は重篤化してしまいます。

新型コロナウイルスの感染、発症、重篤化に歯周病が関わることを示され、歯周病の予防や治療の重要性が、今まで以上に叫ばれています (*Clinical Periodontology*, 48: 880-885, 2021. *J Clin Periodontol*, Feb15: 10, 1111/jcpe.13435, 2021.)。感染リスクの高い高齢者の歯科治療は、新型コロナウイルス肺炎重篤化を抑えるとされています (*Gerodontol*, 10, 1111/ger12499, 2020.)。

歯周病キーストーン細菌 *Porphyomonas gingivalis* や歯周病原細菌バイオフィームの中核の *Fusobacterium nucleatum* は、新型コロナウイルスの発症と重症化因子であることを突き止められました (*Dent J*, 9 (43): 1-9, 2021. *Int J Mol Sci*, 22: 1352, 2021.)。歯周病原性バイオフィーム形成阻害に有効に作用する16員環マクロライド系抗生物質製剤アジスロマイシン (販売名ジスロマック) の内服投与によって、歯周病原細菌を減少させ歯周治療効果を高めることも示されていました (*Anti Agent Chemoth*, 60 (3): 1779-1787, 2016.)。しかしながら、新型コロナウイルス感染が確認されないにも拘わらず抗生物質の内服投与は、腸内善玉菌を減少させてディスバイオーシスでの自然免疫力低下をもたらすことを肝に銘じておかなければなりません。

抗菌性洗口液常用のメリット

多くの抗菌性洗口液は、エンベロープを有する新型コロナウイルスもインフルエンザウイルスも不活化します (*Brit J Oral Maxillofac Surg*, 58:924-927, 2020. *Pathogens*, 10 (3):272, 2021.)。大阪大学がMA-Tとして開発した要時生成型亜塩素酸イオン水溶液は、安全性の高いウイルス不活化作用がある事が示され、抗菌性洗口液としても脚光を浴びています (*BAP Reports*, 3 (6):174-178, 2020.)。

表の抗菌性洗口液には、上述のウイルス不活化作用があるだけでなく、常用することに

よってデンタルプラークを有意に減少させ、歯周病を改善させることが報告されています。我が国の誤嚥性肺炎を主とした肺炎の死亡者は、高齢者を中心に毎年4万人から6万人に達しています。その起因菌の多くは、唾液や歯肉溝を栄養源として就眠中に10倍近くになってしまう複数の歯周病原細菌です。抗菌性洗口液の常用は、ウイルス感染予防の観点からだけでなく、誤嚥性肺炎予防に貢献するセルフケアと考えています。

洗口液	抗菌性の成分
リステリン液(J&J)	4種エッセンシャルオイル
ポピドンヨード液(CVS) ^a	10%液の10倍希釈液
過酸化水素水(Colgate)	1.5%過酸化水素水
クロルヘキシジン液(Xttrium)	0.12%クロルヘキシジン
MA-T	要時生成型 亜塩素酸イオン水溶液

野口英世記念会感染症ミュージアム開設のお知らせと賛助会員のお願い

人類愛に生き、感染症との戦いに生命を捧げられた野口英世先生は、関東大震災の困難時に東京歯科大学に『高雅學風徹千古』の書を血脇守之助先生に贈られていたことを引用しながら、新型コロナウイルスの拙文を書いてきました。その都度、会員から沢山の質問を受け、PubMedの情報で応えてきました。野口英世記念会は、石塚三郎先生が甚大な志を持たれて賑わされて新宿大京町に設立されました。記念会は区々たる事情もあって、当時の高添一郎記念会理事長の尽力で2015年猪苗代のリニューアルされた野口英世記念館へ移転しました。そして今秋記念館に「野口英世感染症ミュージアム」が併設されました。天然痘、ペスト、梅毒、コレラなどの病原体との戦いの歴史が取り上げられています。私は理事として、高齢者などの易感染性宿主の増加に伴って常在する弱毒微生物の日和見感染症が増加していることやギネスブック掲載の「人類最大の感染症は歯周病であり地球規模で蔓延」を説明しましたが、取り上げられませんでした。

野口英世記念館来館者は原発事故以降激減し続けており、記念館の賛助会員を募集しています。個人は年額3,000円で団体は10,000円です。野口先生と東京歯科大学との深い関係から同窓に賛助会員となって頂きたいをお願い申し上げます。

賛助会員希望の方は、

〒969-3284

福島県那麻郡猪苗代町大字三ツ和字前田81

公益財団法人 野口英世記念会事務局

(office@noguchihideyo.or.jp)

に連絡されると、事務局から入会の書類が送付されてきます。

※こちらの原稿は11月下旬現在の情報を基に作成しております。