米陸軍リポソーム製剤 Army Liposome Formulation を用いた生体へのプレコンディショニングと戦傷病の予後改善効果

防衛医科大学校 免疫微生物学講座
木下　学

防衛医科大学校 免疫微生物学講座
中島　弘幸

防衛医科大学校 免疫微生物学講座／在日米陸軍 科学技術者交流計画（ESEP：Engineers and Scientists Exchange Program）医療サービス隊
ブラッドリー・カーニー

【概要】

ウォルターリード陸軍研究所[1]では、細菌毒素であるリポポリサッカライド（LPS：Lipopolysaccharides）を人工的に合成したMPLA（Monophosphoryl Lipid A）をリポソーム粒子の表面に埋め込むことで毒性を減弱し免疫活性を高めた‘米陸軍リポソーム製剤 Army Liposome Formulation（ALF）’を開発している。彼らはこれをエイズワクチンのアジュバント（免疫増強剤）に用いようと考え、既に健常人への投与で安全性を確認している。一方、われわれは細菌毒素であるLPSをあらかじめ生体に極微量接種して生体をプレコンディショニング（preconditioning：事前刺激）すると、敗血症やマラリア感染に抵抗性を獲得するだけでなく、うつ症状の軽減や癌転移の抑制にも効果があることを動物実験で見出していた。

LPSによる生体のプレコンディショニングは戦傷病対策として極めて魅力的な免疫強化法と考えられるが、毒素を生体に極微量であっても接種することは倫理的にも問題があり、この点が臨床応用を考える上で克服すべき大きな障壁であった。そこでわれわれは、安全性が確認されているALFを用いてヒトにプレコンディショニングすることで、重度熱傷や出血性ショック、多発外傷といった重症の戦傷病に対する抵抗性を獲得できないかと考えた。ウォルターリード陸軍研究所では当初、ALFに関してこのような用途を考えていなかったが、戦傷病予後改善のためのALFプレコンディショニングに興味を示し、われわれとの研究開発がスタートすることになった。

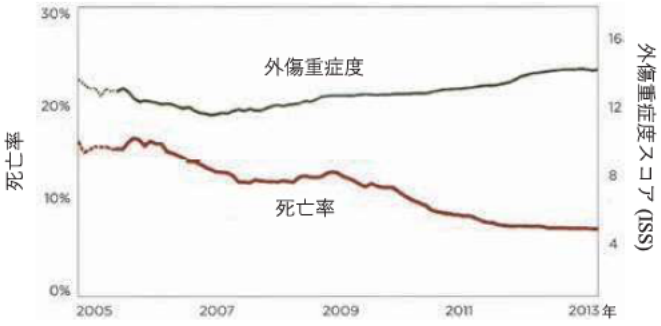
近い将来、ALFプレコンディショニングが画期的な医療施策となって戦傷病救命率の向上に寄与することを願っている。

はじめに　～戦傷病とは～

東京の九段に「しょうけい館」という戦傷病に関する国立の資料館がある。ビルの２、３階を借りた小さな資料館だが、第２次世界大戦での戦傷病者に関する資料が展示されている（**図１**）[2]。そこでの展示にもあるように、戦傷病には「戦傷」と「戦病」がある。戦傷とは銃弾や爆弾の破片、爆風、衝撃波など直接の戦闘行為によって負う大怪我のことであり、実際には複雑骨折や熱傷、大量出血、創傷などがある。一方、戦病とは直接の戦闘行為で負う怪我ではなく、これらに続発する細菌感染症やマラリア感染症などを指し、戦場の恐怖から来る神経症も戦病に含まれる。

戦傷病の本質はウクライナ紛争のような21世紀の正規軍同士の大規模戦闘でも全く変わっていないようで、両軍ともに戦傷病への対策が十分でなかった上に、大量の傷者が生じて、彼の地での戦傷病者の救護活動は凄惨を極めていると伝え聞く。一方、米国では、第２次世界大戦後も朝鮮戦争、ベトナム戦争、イラク・アフガニスタン戦争と幾度となく戦争を経験し、その度に決して少なくない数の戦傷病者が生じ、近年ではこれに伴って戦傷病の治療レベルも進歩

図１　しょうけい館（戦傷病資料館）外観（左）と展示（右）
（しょうけい館 HP より＝ https://www.shokeikan.go.jp/）



2005年以降、外傷患者の重症度は増加傾向にあったが、その死亡率は10%から５%へと半減した。

図２　アフガニスタン戦争での米軍の戦傷病治療の進歩（文献２）改）

向上してきた（**図２**）[3]。

戦傷病治療における プラットフォーム構築の重要性

直接の戦闘行為で生じる戦傷と、これに続発したり関連した形で生じる戦病とは、疾患体系が大きく異なり、医療対処も個々に適したものが行われる。しかし、戦場に赴く兵士・自衛官には、自分が負傷するのか、もし負傷したらどのような怪我を負うのか、その後にどんな合併症を来すのかは分かるはずもなく、これら戦傷病に備える術もない。もし、あらゆる戦傷病に効く、すなわち予後や QOL（Quality Of Life）を改善することができるような施策があるとしたら、どんなにか心強いであろう。

世界最強を誇り、高度な戦傷病治療能力を有する米軍も例外ではなく、そのような魔法の術はない。あるとすれば、これは究極の理想的な戦傷病治療・予防のプラットフォームになるに違いなく、その有用性は計り知れない。

われわれは、細菌毒素である LPS を生体に極微量３回接種すると、100％死に至るような重症の細菌感染症を全例救命できることを動物実験で見出していた[4]。更に研究を重ねるにつれ、この LPS を用いた生体へのプレコンディショニングがあらゆる生体のストレスに効くことが分かってきた。

あらゆる感染症に劇的に効く LPS プレコンディショニング

LPS プレコンディショニングは‘自然免疫’という生体の免疫機能を活性化する。自然免疫は病原体や癌も含めたあらゆる異物に対して迅速に反応し、体から異物を排除する優れた生体防御能である。われわれは、LPS プレコンディショニングが貪食細胞の貪食殺菌能を顕著に増強し、逆に発熱や疼痛といった症状が出る炎症反応を劇的に抑制することを見出していた[4]。

敗血症は細菌が血中で増殖する重篤な病態だが、重症の戦傷病患者では例え一時的に救命できても敗血症を合併して最終的には死に至ることが決して少なくない[5]。一般的に敗血症では体内で貪食殺菌能が減弱し炎症反応が増強する。LPS プレコンディショニングはこの両者を正常化するため、敗血症の病態に劇的な改善効果を示し致死性敗血症を全例救命できることが実験的に分かってきた（**図３**）。

しかも、自然免疫は細菌の種類を問わず反応できるので、LPS プレコンディショニングは