

## 過去から未来へ：感染症研究 100 年の軌跡と COVID-19 を 経た次世代への展望

<sup>1)</sup> 東北大学大学院医学系研究科感染病態学分野, <sup>2)</sup> 同 総合感染症学分野

青柳 哲史<sup>1)2)</sup>

(令和 7 年 8 月 19 日受付)

(令和 7 年 9 月 16 日受理)

Key words: Infectious diseases, microbiology, immunology, molecular biology, translational research

### 要 旨

本稿は、日本感染症学会創立 100 周年を機に、感染症研究の過去と未来を総括するものである。20 世紀初頭、細菌学と免疫学の進展は感染症の病因理解とその制御に道を開き、抗菌薬やワクチンの開発、公衆衛生体制の確立に寄与した。こうした画期的な成果は、主に集団を対象とした介入により感染症の制圧を目指す枠組みであった。一方、21 世紀に入り、新興・再興感染症や薬剤耐性 (AMR) の問題が深刻化する中、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックは、免疫応答理解、ワクチン開発、治療薬導入の速度を飛躍的に高める契機となった。AMR に対する治療開発においても、バクテリオファージ療法、ヒトモノクローナル抗体、抗菌ペプチドなど、非従来型モダリティの研究も進展している。近年、感染症領域において、宿主免疫の個体差や病態生理を基盤とした個別化医療 (precision medicine) の概念が注目されつつある。今後は、個人の感染制御を目的とする場合、病原体中心から宿主中心への視点の転換が求められ、免疫制御や炎症応答の調整を通じた宿主指向療法 (host-directed therapy) の確立が期待される。こうした流れの中で、感染症研究のさらなる発展のためには、基礎研究と臨床医学を統合する学際的な研究の推進が不可欠である。次の 100 年における感染症研究は、微生物学、免疫学、ゲノム医学、AI など多分野の融合によって新たな局面を迎えると考えられる。

[感染症誌 100: 16~24, 2026]

### 1. はじめに

感染症は人類の歴史とともに存在し、時に社会構造を一変させるほどの影響を及ぼしてきた。日本感染症学会は 1926 年に「日本伝染病学会」として設立され、2026 年に創立 100 周年を迎える。設立の目的は、結核、コレラ、腸チフス、赤痢など、当時猛威を振るっていた急性伝染病に対して、原因の究明、診断技術の開発、予防法の確立を図り、さらに公衆衛生政策の推進に寄与することであった。

この 100 年間で感染症研究は、微生物学、免疫学、分子生物学、薬理学、臨床医学、公衆衛生学といった学術領域の進展とともに飛躍的に発展した。とくに 20

世紀中盤以降は、抗菌薬・抗ウイルス薬の開発、ワクチンによる疾患制圧、グローバルヘルスの概念の浸透、分子生物学的手法の導入などにより、感染症は克服可能な疾患と認識されるようになった。

しかし、重症急性呼吸器症候群 (SARS) や H5N1 鳥インフルエンザ、エボラ出血熱、COVID-19 などの新興・再興感染症の出現や、抗菌薬耐性 (AMR) の拡大は、その楽観的な見解を一変させた。

本稿では、日本における感染症研究 100 年の歩みを概観し、とくに分子生物学・免疫学の進展とそれに基づく個別化医療の展開に焦点を当て、次の 100 年に向けた展望を論じる (Fig. 1)。

### 2. 感染症研究の黎明期—細菌学の誕生と予防医学の確立 (19 世紀後半~20 世紀前半)

19 世紀後半、ヨーロッパにおいて感染症の病因に関する科学的理解が飛躍的に進展した。ルイ・パスツールとロベルト・コッホによって細菌学の基礎が確

DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi.r25002

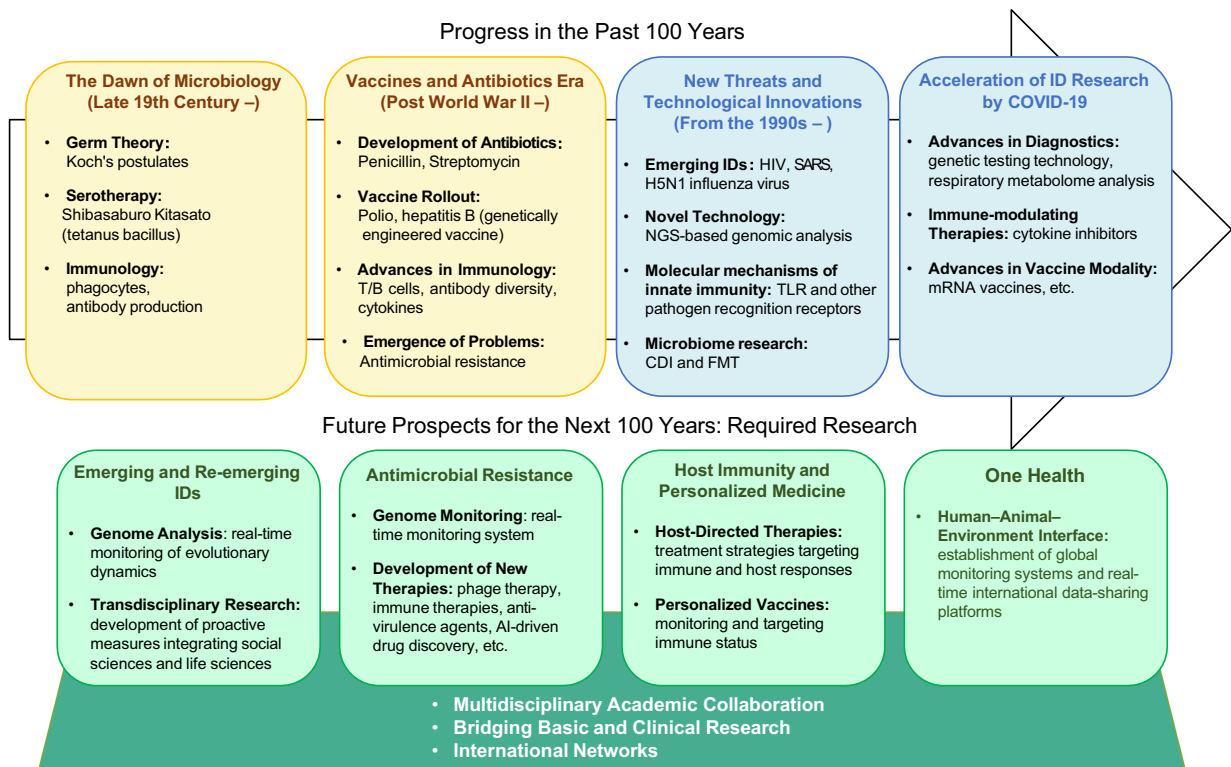
責任著者: (〒985-8575) 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学大学院医学系研究科感染病態学分野

青柳 哲史

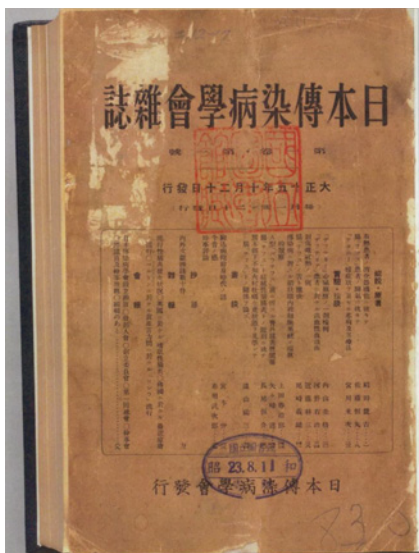
E-mail: tetsujiaoyagi@tohoku.ac.jp

Fig. 1 A Century of Infectious Disease Research in Japan and Future Perspectives



ID: infectious disease; HIV: human immunodeficiency virus; SARS: severe acute respiratory syndrome; NGS: next-generation sequencing; CDI: *Clostridioides difficile* infection; FMT: fecal microbiota transplantation.

Fig. 2 The Journal of the Japanese Society of Infectious Diseases, Vol.1 No.1 - Cover



立され、感染症研究の出発点として歴史的な意義を持つ。彼らは微生物が特定の疾患を引き起こすという「細菌原因説」<sup>1)</sup>を実験的に証明し、後の感染症学・免疫学の礎を築いた。特にコッホは炭疽菌、結核菌、コレ

ラ菌を同定し、「コッホの原則」<sup>2)</sup>は病原体の同定法として現代にも通用している。

20世紀初頭には黄熱病ウイルス<sup>3)</sup>をはじめとするウイルス感染症の原因が次々に解明され、1928年のアレクサンダー・フレミングによるペニシリンの発見<sup>4)</sup>は抗薬時代の幕開けとなった。免疫学研究の面では、イリヤ・メチニコフによる貪食細胞の発見とマクローファージの命名<sup>5)</sup>、パウル・エールリッヒの抗体産生の概念<sup>6)</sup>などが、ワクチンや免疫療法の基礎を築いた。パストールの狂犬病ワクチン<sup>7)</sup>もその先駆例である。

日本においても、明治期以降に西欧医学を導入しつつ独自の感染症研究が展開された。北里柴三郎は破傷風菌毒素の無毒化と抗毒素の生成を実験的に証明し<sup>8)</sup>、血清療法の先駆者となった。志賀潔による赤痢菌<sup>9)</sup>の発見も、当時の公衆衛生上の大問題に対する画期的な成果である。1926年には『日本伝染病学会雑誌』(Fig. 2)が創刊され、当時問題となっていた腸チフス、赤痢、ジフテリアなどの疾患について、臨床的、病理学的、公衆衛生学的知見を融合した研究成果が活発に発表されるようになった。

さらに、20世紀前半の日本では、感染症対策のために国家レベルの制度整備が進められた。1897年に制定された伝染病予防法により公衆衛生体制の基盤が

築かれ、北里研究所や東京市衛生試験所などの専門機関が設立され、病原体の検出やワクチン開発が進んだ。このように感染症学が単なる基礎医学にとどまらず、実践的かつ政策的な学問であることを示すものであった。

### 3. ワクチンと抗菌薬開発の時代（第二次世界大戦～1980年代）

第二次世界大戦後の感染症学の研究は、抗菌薬の飛躍的な開発、ワクチン普及による予防医療の進展、そして分子生物学・免疫学の基礎的理解の深化という三領域において顕著であった。この時代は一見すると感染症制御の終焉に近いように思われたが、薬剤耐性菌や新興感染症の問題も顕在化したため、感染症制御は依然として重要な課題であったと考える。

抗菌薬開発に関して、戦前に発見されたペニシリンは、第二次世界大戦中に大量生産技術が確立され、戦後の市販化により医療現場に急速に普及した。その後、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンといった抗菌薬が相次いで開発され、特にストレプトマイシン<sup>10)</sup>とイソニアジド<sup>11)</sup>の登場は結核治療に革命をもたらした。これらの薬剤の開発は、感染症の治癒という側面だけでなく、感染症患者の隔離、公衆衛生的な政策にも影響を及ぼした。1950～70年代には、セファロスポリン系、マクロライド系、アミノグリコシド系などの多様な抗菌薬群が創薬され、薬剤ごとに異なる作用機序を活かして多様なグラム陽性・陰性菌へのスペクトラムを拡張することが可能となった<sup>12)</sup>。この時代の抗菌薬開発は、感染症制御を通じて外科手術や臓器移植などの高度医療技術を可能とし、現代医療の根幹を支える役割を果たしてきた<sup>13)</sup>。

一方、抗菌薬の普及は薬剤耐性菌出現の問題をもたらした。実際、ペニシリンを発見したアレクサンダー・フレミング自身が、1945年のノーベル賞受賞講演において、すでに耐性菌出現を警告していた<sup>14)</sup>。1960年代にはペニシリン耐性ブドウ球菌（PRSA）が出現し、1970年代にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が病院感染の原因として注目を集めるようになった<sup>15)</sup>。このような耐性菌の出現により、新たな抗菌薬の開発が急務となり、それに呼応するかたちで分子生物学的な薬剤耐性機構の解明が本格的に始動した。β-ラクタマーゼや薬剤排出ポンプなどの研究が進展し、耐性機序の分子基盤が明らかにされつつある<sup>16)</sup>。

戦後、ワクチンの定期接種制度の整備とともに、小児感染症の予防接種が世界的に普及した。1950年代にはポリオワクチン（不活化ワクチン：Salk型、生ワクチン：Sabin型）が実用化され、欧米諸国ではポリオの集団流行が撲滅されるに至った<sup>17)</sup>。この成果は、

ワクチン開発が単なる抗原調製から、免疫記憶誘導の生物学的機序の最適化を志向する段階へと進化したことを示している。さらに、従来の不活化ワクチンや生ワクチンの製造技術に加え、免疫応答を最適化するためのアジュバント（例：アルミニウム塩）の導入が進められた。アジュバント研究は免疫学の基礎的理解と密接に関係しており、自然免疫受容体の発見やそのシグナル伝達経路の解明とともに、次世代ワクチン設計に不可欠な知見を提供した<sup>18)</sup>。

またワクチン研究において、組換えDNA技術の登場が転換点となった。1970年代後半から1980年代初頭にかけて、B型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）を酵母で発現させた組換えワクチンが開発され、世界初の遺伝子組換えワクチンとして1986年に米国で承認された<sup>19)</sup>。これにより、病原体培養に依存しないワクチン開発が実現した。

世界保健機構（WHO）は1974年にExpanded Programme on Immunization（EPI）を開始し、麻疹・結核・ジフテリアなどのワクチン接種を途上国にまで拡大し、感染症制圧を地球規模の課題に転換した。この時期のワクチン研究は、免疫学・分子生物学・製剤工学・公衆衛生学の学際的連携によって感染症予防の科学的基盤を確立したと考える。

さらに、免疫学の飛躍的な進展により感染症研究において、新たな病態理解と予防戦略の道が開かれた時期でもあった。1954年に長野泰一、小島保彦らによりウイルス抑制因子が発見され、後にアリック・アイザックスとジャン・リンデマンによってインターフェロン<sup>20)</sup>と命名され、ウイルス感染に対する宿主防御機構の存在を初めて分子的に示した。これは、これまで病原体中心の感染症研究に対して、宿主のウイルス防御機構を分子レベルで解明し、宿主免疫応答研究の新機軸を形成したものである。1970年代にはT細胞とB細胞の分子機構、MHC分子による抗原提示の仕組みが明らかにされ、細胞性免疫と液性免疫の役割が区別された<sup>21)</sup>。利根川進による抗体の可変領域をコードする遺伝子組換え機構の解明は、限られた遺伝子から多様な抗体を産生する分子基盤を示し、獲得免疫の理解を飛躍させた<sup>22)</sup>。

また、1970年代～90年代にかけて、日本国内でも感染症の病態解明において免疫学が飛躍的に進展した。特に、サイトカインの発見と機能解析は感染症病態の理解を変革した。平野俊夫らがIL-6を単離・同定し、急性期反応や炎症の中心的な役割を果たすことを示した<sup>23)</sup>。T細胞の機能分化やIL-2のクローニング<sup>24)</sup>に始まり、IL-4、IL-5、IL-10などのTヘルパー細胞由来サイトカインの発見は、Th1/Th2バランスの概念を確立し、細胞性免疫（Th1）と液性免疫（Th

2) の役割分担が明らかとなった<sup>25)</sup>。この Th1/Th2 バランスの概念は、感染症の免疫病態、特に慢性感染や過剰免疫反応の病態解明に重要な基盤となった。

重症感染症病態のひとつである敗血症の病態研究も進み、サイトカインの過剰産生によるサイトカインストームが注目されるようになった。1990年代には、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6などの炎症性サイトカインの過剰産生が重症化や多臓器不全に寄与することが示され<sup>25)</sup>、免疫反応の制御不能性が致命的病態の本質であると理解された。病原体の排除に不可欠な炎症反応が、制御不能となれば宿主に不可逆的な組織障害をもたらすという生体防御のパラドックスの概念の始まりであり、これが炎症性カスケードの制御という新たな治療標的の着想を促す機会となった。

#### 4. 1990年代～COVID-19 流行まで

1990年代以降、感染症研究は重要な転換期を迎えた。抗菌薬の普及とともに AMR が急速に拡大し、グローバルな公衆衛生上の重大課題となった。さらに、新興・再興感染症の出現も相次いだ。1980年代に HIV/AIDS が世界的流行に続き、1997年には高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) が初めてヒト感染例が報告され、2002年には SARS が出現した。さらに、中東呼吸器症候群 (MERS) やエボラ出血熱などが散発的に発生し、人獣共通感染症の重要性が顕在化した。多くの病原体に対し有効なワクチンや治療法が未だ確立されておらず、医療体制のみならず社会全体にも大きな影響を及ぼしている。こうした状況下で、感染症の診断・治療・予防をめぐる新たな科学的な知見と技術の創出が強く求められている。

抗菌薬の過剰使用や不適切な投与、農業畜産分野での広範な使用などが複合的に影響し、耐性菌の出現は急速に進行した。臨床的にも、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、およびカルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) などが深刻な問題となっている。また、アジアやアフリカを中心に多剤耐性結核菌 (MDR-TB) や超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) は、WHO によりグローバルヘルス上の重大な脅威とされている。

こうした中、AMR の分子生物学的理解と疫学的監視において、次世代シーケンシング (NGS) 技術の導入は大きな転機となった。NGS により微生物ゲノムの網羅的解析が可能となり、耐性遺伝子の獲得機構や水平伝播、プラスミド構造解析などが精密に解析可能となった<sup>26)</sup>。

一方で、新規抗菌薬の開発は経済的障壁や臨床試験上の制約により長年停滞してきた<sup>27)</sup>。しかし近年、いくつもの革新的な抗菌薬が登場しつつある。例えば、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との併用製剤である。アピバ

クタムは、クラス A および C の  $\beta$ -ラクタマーゼに対して強力な阻害活性を持ち、セフトジジムとの併用により、CRE に対する有効な治療選択肢となっている<sup>28)</sup>。また、鉄イオンの取り込み機構を応用したシデロフォア・セファロスポリン系抗菌薬である。セフィデロコルは、細菌の鉄獲得系に結合して能動的に菌内へ取り込まれる特性を持ち、緑膿菌、アシネトバクター属菌、CRE など多剤耐性グラム陰性菌に対する高い活性を有している<sup>29)</sup>。さらに、抗菌ペプチドを基盤とした新規抗菌薬開発も進展している。ダプトマイシンは、膜脱分極による殺菌作用を有するリポペプチド系抗菌薬であり、MRSA や VRE といった耐性グラム陽性菌に対して高い治療効果を示す<sup>30)</sup>。

新興感染症の病態に共通する課題は、特異的な治療法や予防ワクチンが未確立である点に加え、感染によって誘導される宿主免疫の過剰反応が、疾患の重篤化に深く関与していることである。特に SARS や MERS では、ウイルスによる直接的な細胞傷害に加えて、サイトカインストームと呼ばれる過剰な炎症性サイトカインの放出が、致命的な急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を引き起こす主因として注目されてきた<sup>31)32)</sup>。こうした免疫病態の理解は、感染症の病態解明と治療戦略の開発において極めて重要なテーマである。

病原体パターン認識受容体 (PRRs) として知られる Toll 様受容体 (TLR)<sup>33)</sup> は 1997 年に発見され、その後 2000 年代初頭に NOD 様受容体 (NLR)<sup>34)</sup> や RIG-I 様受容体 (RLR)<sup>35)</sup> が同定された。これら PRRs の発見は、病原体認識から炎症性サイトカイン産生に至る免疫応答の分子機構理解を飛躍的に進展させ、感染症における炎症病態の理解に大きく貢献している。

また、筆者らも、ウイルス感染による単球・マクロファージの制御異常が免疫暴走を招き、血球貪食症候群 (HPS) や致命的 ARDS に至る病態を示唆した<sup>36)37)</sup>。これは、Th1 優位の炎症環境で IFN- $\gamma$  や IL-1 ファミリーサイトカインが過剰分泌され、マクロファージが過剰活性化して正常血球を貪食し、サイトカインストームが持続するモデルに基づく。新興感染症では、病原体による直接傷害だけでなく、宿主免疫の過剰反応が予後を大きく左右する。抗 IL-6 受容体抗体や JAK 阻害薬などの免疫調整療法の可能性が検討されており、今後は病原体学と免疫学の融合が感染症研究の鍵となると考える。

さらに、2007 年から始動した Human Microbiome Project (HMP) の開始は腸内細菌叢 (Microbiome) 研究の大きな転換点であった。NGS 技術により、これまで培養困難だった多様な微生物の網羅的解析が可能となり、人体に共生する膨大な微生物群の構造と機能が解明され、感染症のみならず様々な疾患との関連

性について研究が進むきっかけになった<sup>38)</sup>。例えば *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) では、腸内マイクロバイオーームは自然免疫および獲得免疫の恒常性維持、ならびに病原体に対するバリア機能において中心的役割を担っている。抗菌薬投与による腸内細菌叢の攪乱 (dysbiosis) は、CDI のリスク因子として確立されており、宿主の免疫状態の変化やコロニー抵抗性の喪失が発症機序に関与する<sup>39)</sup>。この病態生理を標的とした糞便微生物移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) は、従来の抗菌薬療法に抵抗性を示す再発性 CDI において有効性が高く、無作為化比較試験によりその有効性が示されている<sup>40)</sup>。さらに、FMT に代わる標準化された細菌製剤や特定菌群による再構成療法の開発も進んでおり、動物モデルでは特定の嫌気性菌群の補充により CDI 抑制効果が実証されている<sup>41)</sup>。マイクロバイオーーム研究は、感染症の新たな病態理解と、疾患修飾的治療の創出において重要な役割を果たしており、個別化医療や免疫治療との統合が今後の鍵となる。

### 5. COVID-19 流行と感染症研究の加速的進展

2019 年末に出現した COVID-19 パンデミックは、世界の医療・公衆衛生体制に深刻な影響を及ぼしたが、感染症研究と関連技術の革新を飛躍的に促進させた。診断、治療、予防の領域において、過去に蓄積された研究成果の迅速な応用と、新たな科学的知見の蓄積は、感染症研究の今後の展望においてパラダイムシフトをもたらしたと考える。

診断技術において、特に PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 検査は、既存のウイルス感染症診断への応用を基盤に、COVID-19 パンデミックを契機として世界的に標準化され、高感度・迅速な病原体検出技術として定着した。また、呼吸を利用したウイルス診断や、揮発性有機化合物 (VOCs) を分析することで重症化リスクを予測する研究が進められた。呼吸メタボローム解析により、重症患者では特異的な VOCs プロファイルの変化が確認され、非侵襲的かつ迅速な診断補助法としての可能性が示された<sup>42)</sup>。

抗ウイルス薬・抗体医薬・免疫調節薬が、かつてない速度で開発・導入された。抗ウイルス薬については、SARS やインフルエンザ治療薬の研究を基に、RNA ポリメラーゼ阻害薬であるレムデシビルが早期に臨床応用され<sup>43)</sup>、続いてモルヌピラビルやニルマトレルビル/リトナビルといった経口薬も開発された。抗体医薬では、SARS-CoV-2 スパイク蛋白質に対する中和抗体 (例: カシリビマブ/イムデビマブ, ソトロビマブ) が感染初期のウイルス排除を促進する治療薬として導入され、一部は高リスク患者の重症化を有意に減少させた<sup>44)</sup>。特筆すべきは、COVID-19 における免疫調節

薬の導入である。COVID-19 では、過剰免疫応答、いわゆるサイトカインストームが病態進行に深く関与することが明らかとなり、従来から使用されていたステロイド (デキサメタゾン) に加え、抗 IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブ<sup>45)</sup> や JAK 阻害薬であるバリシチニブ<sup>46)</sup> などの生物学的製剤が治療に導入された。筆者らも、基礎研究で得られた知見を応用し<sup>47)</sup>、COVID-19 による重症 ARDS 症例に対してエトボシドとステロイドの併用療法が有効であった例の経験<sup>48)</sup> を有しており、これを臨床研究へと発展させた。これらの治療戦略は、自己免疫疾患領域で蓄積された免疫調節薬に関する知見を感染症治療に応用した初の事例であり、感染症と免疫の交差領域における新たな臨床応用の道を切り拓くものである。

予防分野では、mRNA ワクチンの開発と実用化が最も注目された成果である。mRNA 技術自体は、2000 年代以降がん免疫療法や感染症ワクチンの研究で模索されてきたが、COVID-19 パンデミックにおいて初めて大規模に実用化された。特に、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の遺伝情報をコード化した mRNA ワクチン (BNT162b2 および mRNA-1273) は、短期間で高い有効性と安全性を示し、グローバルな予防戦略の中核となった<sup>49)</sup>。mRNA 技術は変異株対応の柔軟性に優れ、パンデミック下で求められる迅速性に対応可能な基盤技術であることが証明された。

これらの研究成果は、個別の技術開発だけでなく、人類の免疫系に対する理解の深化を大きく促進した。自然感染による免疫獲得と持続、ワクチン接種による中和抗体と細胞性免疫の誘導機序、さらにブースター接種のタイミングや効果に関する研究が、COVID-19 を通じて精緻に体系的に実施された。得られた免疫学的知見は、基礎研究から臨床応用、さらに公衆衛生政策に至るまで多層的に統合され、次世代ワクチン開発や感染予防戦略の科学的根拠として重要な役割を果たしていると考える。

### 6. 感染症の課題と次の 100 年への感染症研究の展望

21 世紀に入り、感染症は再び世界的な脅威として注目されている。その背景には、病原体・宿主・環境の三要素が複雑に相互作用し、従来の枠組みでは対応困難な新たな課題が顕在化していることがある。これら多様かつ複合的な問題に対し、感染症研究は学際的かつ先進的な取り組みを展開する必要がある。次の 100 年に向け、感染症が現在および将来にわたり抱える主要な課題を四点に集約し、今後の展望とともに考察する。

#### ①新興・再興感染症の出現と病原体の進化

ウイルスや細菌は極めて高い可塑性および適応力を

備え、気候変動、野生動物との接触機会の増大、都市化や国際的な人の移動の活発化に伴い、生態圏および感染範囲を急速に拡大している。過去数十年で出現した SARS, MERS, COVID-19, さらに高病原性鳥インフルエンザといった新興感染症は、今後も断続的に出現することが予想されている。パンデミックの発生時には、これらに対応すべく迅速な診断技術、効果的な治療法、そして安全かつ有効なワクチンの開発が求められる。これらの病原体の遺伝的変異や病原微生物の進化動態をリアルタイムで解析し、先制的な感染症対策を講じることが、次世代の感染症制御における最重要課題である。COVID-19 パンデミックの経験は、感染症が単なる医療問題を超越し、社会経済に甚大な影響を与えることが明らかにし、今後は感染症病原体研究、疫学、社会科学を含む学際的な知見の統合が求められる。

### ② 抗菌薬耐性 (AMR) の拡大と新規治療戦略の開発

抗菌薬の乱用や不適切な使用、畜産分野での過剰投与、さらに新規抗菌薬の開発停滞により、AMR は世界的に深刻な問題に発展している。WHO は AMR をサイレントパンデミックと表現し、2050 年には年間 1,000 万人を超える死亡者が出るとの予測を示している。このような状況を踏まえると、従来の抗菌薬に依存した治療体系は限界に達しつつあり、新たな耐性機構に対応可能な革新的治療法や予防的介入手段の開発が急務である。

近年、注目される次世代モダリティとして、バクテリオファージ療法、ヒトモノクローナル抗体、抗体抗菌複合体、抗菌ペプチド (AMPs)、抗菌遺伝子導入技術など挙げられる<sup>50)</sup>。これらは従来の細菌標的型抗菌薬とは異なり、宿主環境に適応する新たな治療パラダイムを提唱している。

これらの中で AMPs は、これまでに 20,000 種類の天然または合成抗菌ペプチドが発見されている。細菌膜の構造破壊を中心とした非特異的作用により、広範な細菌種に迅速かつ多面的に作用する。多剤耐性菌に対しても高い殺菌活性を示し、耐性獲得リスクを抑える特性を持つ。さらに、免疫調節や創傷治癒促進といった生物学的多機能性も併せ持ち、単なる抗菌剤を超えた治療的意義を有する。ただし、プロテアーゼによる分解、薬物動態の不安定性、細胞毒性の可能性といった課題もあり、これらを克服する技術革新が求められる。現在、リポソームやナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステム、環状構造や D-アミノ酸の導入による安定性向上など、多角的アプローチが進展しており、AMPs の臨床応用は現実味を帯びつつある。加えて、人工知能を活用したペプチド設計やナノキャリアによる送達技術の進歩により、経口バイオアベイラ

ビリティの低さや製造コストといった従来の課題も克服されつつある<sup>51)</sup>。

抗微生物薬開発の次世代モダリティはいずれも、感染症治療のパラダイムを、従来の細菌標的型から病原体に依存しない、宿主環境適応型へ革新的に転換する可能性を秘めている。自然由来の AMPs から人工設計されたバイオ医薬品まで、今後の治療戦略はより多様化・個別化が進展すると見込まれる。

### ③ 宿主免疫の多様化と個別化医療の必要性

高齢化社会の進行、固形臓器移植、造血幹細胞移植、がん免疫療法、免疫抑制治療の普及により、宿主の免疫状態は著しく多様化している。その結果、同一病原体による感染であっても、重症化リスク、臨床兆候や感染病態、治療反応性に大きな個体差が存在する。従来の画一的な治療・予防戦略では対応が困難な場合もあり、時に患者ごとの免疫プロファイルに基づく個別化医療 (precision medicine) の実装が不可欠と考える。

個別化医療の具体的応用の一つとして、宿主の免疫応答を制御する宿主指向療法 (host-directed therapy: HDT) の導入が挙げられる。HDT は、感染症治療において病原体に直接作用するのではなく、宿主の免疫応答を調節する新たな戦略である。主に、感染初期に宿主防御機構を強化する方法と、重症化した際の過剰な炎症反応 (サイトカインストーム) を抑制する方法に分けられる。具体例として、HIV 薬マラビロクによるウイルス侵入阻害<sup>52)</sup>や、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による細菌排除促進<sup>53)</sup>などが報告されている。また、COVID-19 治療で効果が示された抗 IL-6 抗体トシリズマブやステロイドデキサメタゾン は免疫過剰反応を抑制し、敗血症や重症感染症における過剰炎症制御にも応用可能である。HDT は既存薬のドラッグリポジショニングとしても注目され、迅速な治療展開が可能だが、治療効果は感染段階や患者の免疫状態によるため個別化医療が不可欠である。

さらに、予防領域でも個別化の重要性が高まっている。ワクチン効果は年齢、免疫状態、既感染歴、腸内微生物叢などに影響されるため、接種時期やワクチン種類、アジュバント選択、投与回数最適化を図るパーソナライズドワクチン戦略が求められる。遺伝的背景や免疫プロファイルに基づくワクチン応答性の予測技術の進展により、感染症予防における「集団」から「個」へのパラダイムシフトが加速していると考えられる。

このような個別化医療を実現するためには、免疫学、分子生物学、疫学、情報科学など学際的連携が必要不可欠である。特に、トランスクリプトミクスやプロテオミクス、メタボロミクスなどのオミクス解析、シングルセル解析、人工知能 (AI) を用いた大規模デー

タ解析が重要な役割を果たす。これらの技術を活用し、感染初期の診断や免疫状態の動的モニタリング、治療効果のリアルタイム評価を可能とすることで、感染症治療・予防はより精緻で個別化されたものへと進化すると考える。

#### ④人獣共通感染症を含むグローバルな感染拡大と One Health 対応

動物と人間の境界が曖昧となり、環境の変化が病原体の生態に直接的な影響を与える時代において、人間・動物・環境を一体として捉えるワンヘルスの視点なしに感染症制御は語れない。国境を越えた疫学情報のリアルタイム共有、検出・監視体制の強化、多国間の協調的対応の構築も、グローバルレベルでの感染症対策の成否を左右すると考える。次の100年の感染症研究は、国際協力の深化と多分野融合を軸に展開されることが必須である。

感染症はもはや単なる医学的問題にとどまらず、公衆衛生、環境科学、生態学、社会構造の変化と深く結びつく多層的課題となっている。これらに対応するために、感染症研究は分野横断的な学術連携、基礎研究と臨床の統合、国際ネットワークの構築をさらに深化させる必要がある。筆者は、これが次の100年における感染症研究の根幹であると考えている。

日本においては、感染症の基礎研究と臨床応用の間に依然として大きな隔たりが存在し、COVID-19 パンデミックを経験しながらも感染症領域の臨床研究は十分に進展していない。これは、研究資源や人材の不足、基礎研究と臨床の連携不足、さらには社会的認知や支援体制の不十分さに起因する。こうした課題を克服するため、日本感染症学会は2017年10月に臨床研究推進委員会を設置し、臨床研究体制の整備に取り組んでいる。このような組織的取り組みにより基礎研究と臨床の橋渡しを強化し、迅速な研究成果の臨床還元を実現することが期待される。

最後に、感染症は人類が共通して取り組むべきグローバルかつ横断的な課題であり、その動態は迅速かつ動的に変化する。したがって、基礎的知見を速やかに臨床に還元し、新規診断・治療・予防法の開発に結びつけることが不可欠である。学際連携の強化、研究体制の整備、産官学が一体となった包括的研究支援体制の構築を進めることで、日本の感染症対策は次の100年にわたり確実に強化されると考える。

今回、このような貴重な機会を与您にいただきました一般社団法人日本感染症学会 感染症学雑誌 編集委員長 掛屋弘先生、100周年記念事業実行委員会委員長 四柳宏先生、100周年記念誌編纂委員会委員長 舘田一博先生、理事長 松本哲哉先生に感謝申し上げます。

利益相反自己申告：自己申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Pasteur L : Mémoire sur la fermentation appelée lactique. Ann Chimie Physique. 1858 ; 52 : 404-8.
- 2) Koch R : Die Ätiologie der Tuberkulose. Berliner Klinische Wochenschrift. 1882 ; 15 : 221-30.
- 3) Stokes A, Bauer JH, Hudson NP : Transmission of yellow fever to Macacus rhesus, preliminary note. JAMA. 1928 ; 90 : 253-4.
- 4) Fleming A : On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. Br J Exp Pathol. 1929 ; 10 : 226-36.
- 5) Metschnikoff E : Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1884 ; 96 : 177-95.
- 6) Ehrlich P : On Immunity with Special Reference to Cell Life. Proc. R. Soc. Lond. 1900 ; 66 : 424-48.
- 7) Pasteur L, Chamberland CE, Roux E : Méthode pour prévenir la rage après morsure. C. R. Acad Sci Paris. 1885 ; 101 : 765-74.
- 8) vonBehring E, Kitasato S : Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Dtsch Med Wochenschr. 1890 ; 16 : 1113-4.
- 9) Shiga K : Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. Cent. Bakteriologie. 1898 ; 24 : 913-8.
- 10) Medical Research Council Investigation : Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Br Med J. 1948 ; 2 : 769-82.
- 11) Medical Research, Council Investigation : Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Isoniazid. Br Med J. 1952 ; 2 : 735-46.
- 12) Bush K, Courvalin P, Dantas G, Davies J, Eisenstein B, Huovinen P, *et al.* : Tackling antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2011 ; 9 : 894-6.
- 13) Aminov RI : A brief history of the antibiotic era : lessons learned and challenges for the future. Front Microbiol. 2010 ; 1 : 134.
- 14) Fleming A : Penicillin. Nobel Lecture [Internet]. 1945 [cited 2025 Jul 30]; Available from : <http://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
- 15) Barrett FF, McGehee RF Jr, Finland M : Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. N Engl J Med. 1968 ; 279 : 441-8.
- 16) Davies J, Davies D : Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010 ; 74 : 417-33.
- 17) Sabin AB : Oral poliovirus vaccine : history of

- its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis.* 1985 ; 151 : 420–36.
- 18) Iwasaki A, Medzhitov R : Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015 ; 16 : 343–53.
- 19) Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD, *et al.* : Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature.* 1982 ; 298 : 347–50.
- 20) Isaacs A, Lindenmann J : Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957 ; 147 : 258–67.
- 21) Zinkernagel RM, Doherty PC : Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature.* 1974 ; 248 : 701–2.
- 22) Tonegawa S : Somatic generation of antibody diversity. *Nature.* 1983 ; 302 : 575–81.
- 23) Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, *et al.* : Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature.* 1986 ; 324 : 73–6.
- 24) Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R, *et al.* : Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature.* 1983 ; 302 : 305–10.
- 25) Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T : The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med.* 1989 ; 169 : 333–8.
- 26) Didelot X, Bowden R, Wilson DJ, Peto TE, Crook DW : Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2012 ; 13 : 601–12.
- 27) Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL : Drugs for bad bugs : confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 ; 6 : 29–40.
- 28) Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Durand-Réville TF, *et al.* : Kinetics of avibactam inhibition against class A, C, and D  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* *J Biol Chem.* 2013 ; 288 : 27960–71.
- 29) Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, *et al.* : Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric ion transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60 : 7396–401.
- 30) Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP : Daptomycin : a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005 ; 55 : 283–8.
- 31) Channappanavar R, Perlman S : Pathogenic human coronavirus infections : causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 ; 39 : 529–39.
- 32) Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, *et al.* : Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients : can we go from bench to bedside? *PLoS One.* 2014 ; 9 : e88716.
- 33) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr : A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997 ; 388 : 394–7.
- 34) Inohara N, Chamillard M, McDonald C, Nunez G : NOD-LRR proteins : role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem.* 2005 ; 74 : 355–83.
- 35) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, *et al.* : The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol.* 2004 ; 5 : 730–7.
- 36) Aoyagi T, Yamamoto N, Hatta M, Tanno D, Miyazato A, Ishii K, *et al.* : Activation of pulmonary invariant NKT cells leads to exacerbation of acute lung injury caused by LPS through local production of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  by Gr-1+ monocytes. *Int Immunol.* 2011 ; 23 : 97–108.
- 37) Aoyagi T, Newstead MW, Zeng X, Kunkel SL, Kaku M, Standiford TJ : IL-36 receptor deletion attenuates lung injury and decreases mortality in murine influenza pneumonia. *Mucosal Immunol.* 2017 ; 10 : 1043–55.
- 38) Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI : The human microbiome project. *Nature.* 2007 ; 449 : 804–10.
- 39) Buffie CG, Pamer EG : Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013 ; 13 : 790–801.
- 40) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, *et al.* : Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 407–15.
- 41) Lawley TD, Clare S, Walker AW, Stares MD, Connor TR, Raisen C, *et al.* : Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathog.* 2012 ; 8 : e1002995.
- 42) Ruskiewicz DM, Sanders D, O'Brien R, Hempel F, Reed MJ, Riepe AC, *et al.* : Diagnosis of COVID-19 by analysis of breath with gas chromatography-ion mobility spectrometry - a feasibility study. *EClinicalMedicine.* 2020 ; 12 : 100609.
- 43) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK,

- Zingman BS, Kalil AC, *et al.* : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 1813–26.
- 44) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, *et al.* : Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 ; 385 : 1941–50.
- 45) Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, *et al.* : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 1503–16.
- 46) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, *et al.* : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 795–807.
- 47) Aoyagi T, Sato Y, Toyama M, Oshima K, Kawakami K, Kaku M : Etoposide and Corticosteroid Combination Therapy Improves Acute Respiratory Distress Syndrome in Mice. *Shock.* 2019 ; 52 : 83–91.
- 48) Aoyagi T, Sato Y, Baba H, Shiga T, Seike I, Niitsuma Sugaya I, *et al.* : Successful Treatment of Five Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Using Combination Therapy with Etoposide and Corticosteroids. *Front Med (Lausanne).* 2021 ; 8 : 718641.
- 49) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* : Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 2603–15.
- 50) Ho CS, Wong CTH, Aung TT, Lakshminarayanan R, Mehta JS, Rauz S, *et al.* : Antimicrobial resistance : a concise update. *Lancet Microbe.* 2025 ; 6 : 100947.
- 51) Oliveira Júnior NG, Souza CM, Buccini DF, Cardoso MH, Franco OL : Antimicrobial peptides : structure, functions and translational applications. *Nat Rev Microbiol.* 2025 ; 11 : 687–700.
- 52) Latinovic OS, Reitz M, Heredia A : Ccr5 inhibitors and hiv-1 infection. *J AIDS HIV Treat.* 2019 ; 1 : 1–5.
- 53) Ariffin JK, DasGupta K, Kapetanovic R, Iyer A, Reid RC, Fairlie DP, *et al.* : Histone deacetylase inhibitors promote mitochondrial reactive oxygen species production and bacterial clearance by human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 ; 60 : 1521–9.

Tracing a Century of Infectious Disease Research : Lessons from COVID-19 and Vision for the Next Generation

Tetsuji AOYAGI<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Microbiology and Infection and <sup>2)</sup>Department of Clinical Infectious Diseases, Tohoku University Graduate School of Medicine

On the occasion of the centennial anniversary of the Japanese Association for Infectious Diseases, this article offers a comprehensive review of the historical achievements and future directions in infectious disease research. In the early 20th century, pioneering advances in bacteriology and immunology led to elucidation of the pathogenesis of infectious diseases, fostering the development of antibiotics, vaccines, and robust public health infrastructures. These milestones primarily targeted population-based interventions for disease control. In the 21st century, the increasing burden of emerging and re-emerging infections, coupled with the global challenge of antimicrobial resistance (AMR), has highlighted the limitations of traditional paradigms. Research into alternative modalities-including bacteriophage therapy, human monoclonal antibodies, and antimicrobial peptides-has advanced as promising strategies against AMR. Moreover, the COVID-19 pandemic notably accelerated progress in our understanding of host immune responses, expedited vaccine development, and facilitated the deployment of novel therapeutics. Recently, the concept of precision medicine based on individual differences in host immunity and pathophysiology has been gaining attention in infectious disease research. To achieve effective infection control at the individual level, a paradigm shift from a pathogen-focused to a host-centered approach is essential. In this context, precision medicine provides a basis for personalized interventions grounded in individual immune responses and pathophysiology. Future research is anticipated to accelerate the development of host-directed therapies that modulate immune regulation and inflammatory pathways. Realizing these objectives necessitates the promotion of interdisciplinary research that seamlessly integrates fundamental scientific inquiry with clinical practice. As we look toward the next century, infectious disease research stands at the threshold of a transformative era-one shaped by the synergistic convergence of microbiology, immunology, genomic medicine, and artificial intelligence.