

U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program 2023 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rimに参加して

結核研究所生体防御部

免疫科長 瀬戸 真太郎

初めに

この度、2023年3月7日から10日にかけてフィリピン・マニラで行われたU.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (日米医学協力計画) 2023 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim (EID会議)にオンライン参加しましたので、報告します。

日米医学協力計画は、日米の協力によってアジアでまん延する疾病に対処することを目的に、1965年に発足したプログラムです。両国の研究者が共同で研究を進め、新しい感染症の予防法や治療法の開発、感染症対策に必要な技術の開発などに取り組んでいます。本会議では、日米の様々な感染症に関わる研究者だけでなく、ホスト国のフィリピンをはじめアジアから多くの研究者が参加、発表して活発な討論が行われました。

全体会議にて

1日目の会議ではShimao-Takeda Lectureshipとして、結核研究所名誉所長の森亨先生による島尾忠男先生の追悼講演がありました。2021年3月にご逝去された島尾先生の結核研究における功績、貢献、熱意については本誌400号にて紹介されています。島尾先生は、終戦直後から疫学的分析を手掛け、日本における結核疫学の先駆者となりました。以来、結核研究所を舞台に結核を中心とした呼吸器疾患の診療、教育、疫学、対策、現場での活動と幅広く活動を行い結核病学会、公衆衛生学会、その他の学会においても、結核研究の強力な推進者、中心的存在として活躍してこられました。講演では、島尾先生が常に結核医療、対策の向上を目指し研究を行い、実践されていたことが紹介され、深く感銘を受けました。

そのほかにもCOVID-19による薬剤耐性菌、マラリア、結核への影響について講演がありました。また、東南アジア地域における顧みられない熱帯病(NTDs)についての講演もありました。NTDsには Dengue 熱、狂犬病、トラコマなどがあります。また、抗酸菌が

原因であるハンセン病やブルーリ潰瘍も含まれます。NTDsの感染者は世界に約10億人にもなり、深刻な社会問題になっています。NTDsは貧困による劣悪な衛生環境などが主な原因となってまん延しますが、そのことがまた労働力や生産性の低下を招き、貧困から脱出できない原因にもなっています。また、NTDsに罹患すると、重度の身体障害が残ったり死亡する場合があります。経済活動や社会生活を送るうえで大きな障害となりえます。開発途上国や新興国では、NTDsのまん延が経済成長の妨げともなり、重大な課題の一つでもあります。住血吸虫症、リーシュマニア症、寄生蠕虫症、マラリアの疫学、基礎研究についての発表がありました。

2日目は吉田志緒美博士(近畿中央呼吸器センター)によるフィリピンにおけるベダキリンとデラマニドの導入による両薬剤に対する耐性結核菌の出現について講演がありました。(都合ですべての講演を聞くことができなかったので非常に残念でした。)

抗酸菌部門会議

3, 4日目は抗酸菌部門会議に参加しました。4日目は免疫部門との合同会議であり、様々な最新研究の発表を聞くことができました。日本の結核・抗酸菌研究をリードする研究者だけでなく、若手研究者を中心とした集まりである抗酸菌研究会から推薦された若手研究者も研究発表しました。抗酸菌研究会については、本誌401号にて抗酸菌研究会前会長である大原直也先生(岡山大学)が研究会とその理念について紹介されています。抗酸菌研究会が発足してから日米医学協力計画抗酸菌症部会長である鈴木定彦先生(北海道大学)には、EID会議および抗酸菌部門会議で若手研究者が発表できる機会を設けていただき、抗酸菌研究会の理念の1つである「国際的に活躍する次世代研究者の育成」に大変貢献していただいています。

非常に興味を引いた講演について紹介します。ワシントン大学のStallings博士は好中球のNETosisが結

核菌感染における炎症に関与することを発表されました。これまでの研究で、細胞内寄生性細菌の殺菌、分解に関わるとされているオートファジー関連遺伝子の中で、Atg5のみがマクロファージや好中球で特異的に欠損するコンディショナルノックアウト（cKO）マウスで結核菌感染に感受性を示すことが明らかにされています。このことはAtg5によるオートファジー以外の分子機構が結核菌感受性に関与することを示しています。結核菌感染Atg5-cKOマウスにおいて好中球を取り除いた場合、結核菌に対して耐性を示すことから、Atg5が関与する好中球で起きる現象に結核菌感受性に関連することを示しました。Stallings博士らはNETosisに注目しました。NETosisとは、好中球が細胞死する際に、apoptosisではなく、Neutrophil extracellular trap (NET) と呼ばれる、細胞外にネット状にDNAを放出する細胞死のことです。Stallings博士らは、結核菌感染によって過剰に起こるNETosisをAtg5が抑制することによって炎症状態を制御していることを明らかにしました。ヒト結核においても、好中球は肉芽腫内で形成される乾酪壊死に集積して細胞死を起こしていることを著者らの研究グループも報告しています。ヒト結核の病原性に、好中球によるNETosisや細胞死制御が関連していることが考えられ、非常に示唆に富む講演でした。

東京大学の反町典子博士は肺線維症におけるアミノ酸輸送タンパク質に注目した研究を講演されました。アミノ酸輸送タンパク質であるSLC15A3をノックアウトしたマウスでは薬剤などによって誘導した肺線維症の症状が軽くなることを明らかにしました。このことはこのアミノ酸輸送タンパク質が肺線維症の創薬標的となりえることを示しています。また、日周断食もマウスの肺線維症の悪化を抑制することを示しています。この断食による効果をマクロファージの遺伝子発現に関連付けて説明しました。さらに、ほかのアミノ酸輸送タンパク質であるSLC15A4とマクロファージの代謝と炎症制御についての研究発表をされました。マクロファージの代謝制御を行うことで、感染症を含む慢性疾患における炎症状態を管理できることを示さ

れ、非常に興味深かったです。

ジョンズ・ホプキンス大学のBishai博士は、特殊なマウスモデルを用いて男性の結核感受性について明らかにする研究を発表されました。これまでに、男性の結核り患率（男性60-70%）や死亡率が高いことは知られています。疫学的に、男性は女性に比べて医療サービスへのアクセスが悪いことが示されています。また、1929年に起こったLübeck disasterでは男児の結核発症率および死亡率が女児よりも高かったことも示されています。性ホルモンと免疫との関係、X染色体における様々な免疫に関与する遺伝子などが存在していることも男性の結核感受性に関連しているといわれています。しかし、実験的に男性の結核感受性を示すことは非常に困難でした。Bishai博士らはFGCマウスモデルを用いて男性の何が結核に感受性を示すのかを明らかにしました。FGCマウスでは、Y染色体に存在する精巢の形成を決定する精巢決定遺伝子座（Sry）が欠損していて、その遺伝子座は常染色体にコードされています。このマウスでは、性遺伝子はXYであっても、常染色体にSryがないと卵巣を形成して、生殖器的にメスになります。反対にXXマウスでも常染色体にSryが存在すると、精巢が形成されて生殖器的にオスになります。このマウスモデルに結核菌を感染させると、XXマウスでも精巢を形成するマウスは結核菌に感受性があり、反対にXYマウスでも精巢を形成しないマウスは結核菌に耐性があることを示しました。何が結核感受性を決定しているかを端的に示した研究であり、今後このマウスモデルを利用した研究進展が期待できます。

最後に

2020年3月に梅村正幸博士（琉球大学）が日米医学協力計画抗酸菌部門会を沖縄で開催することになっていましたが、COVID-19パンデミックのために中止になりました。現在、次回の部門会を沖縄で開くことが計画されています。今後、持続的にEID会議が開催されて、アジアにおける結核を含む感染症対策がより強力に推進されることが期待できる会議でした。🍵