結核菌感染に対するIL-1β - IL17A axis増強による新たなワクチン戦略の試み

琉球大学熱帯生物圏研究センター分子感染防御学分野
琉球大学大学院医学研究科生体防御学講座
琉球大学医学部先端医学研究センター動物実験分野
准教授　梅村 正幸

結核の現状

医学・医療技術の発展により不治の病とされてきた結核は人為的制御可能な疾患になりつつある。しかし，現在唯一の結核ワクチンであるBacillus Calmette-Guérin（BCG）による集団ワクチン接種が何十年にもわたって行われているにもかかわらず，結核は依然として人類に脅威を与え続けている。WHOの最新の報告では，世界中を震撼させたCOVID-19の影響もあるが，2021年の新規結核罹患者は1,060万人を超え，160万人が結核による犠牲になっている[1)]。さらにHIVとの重複感染，不適切な化学療法による多剤あるいは超多剤耐性結核菌の出現が公衆衛生的にも大きな問題となっている[1)]。

結核菌感染における免疫応答の遅延

結核菌は，結核菌排除に最も重要なインターフェロン（IFN）-γ産生能を有するヘルパーT細胞（Th1）細胞や細胞傷害性T（Tc1）細胞を主体とする1型免疫応答の誘導を何らかの機序で遅延させる[2)]。著者らはその要因の一つに抑制性サイトカインであるインターロイキン（IL）-10が関与することを報告しているが，完全に解明されているわけではない[3)]。この結核菌感染後の1型免疫応答の遅延現象はBCGを接種しても回避できない。このことは，結核感染を完全に制圧するためには，獲得免疫増強に加えて，新たな発想に基づいたワクチンを開発する必要があることを示している。

免疫応答の分類

様々な疾患において，宿主側は高度な免疫応答が機能する。その鍵となるのがサイトカインである。活性化リンパ球からのサイトカイン産生パターンにより免疫応答を3グループに分類することができる[4)]（**図1**）。IFN-γを中心とした免疫応答を「1型」，IL-4やIL-13によるものを「2型」，さらにIL-17AやIL-22によるものを「3型」と分類したもので，これまでに確立されてきたTh/Tc細胞のみならず，自然リンパ球（ILCs）やNK細胞，TCRγδT細胞も加えた概念である。そのなかでも，3型免疫応答の主軸となるIL-17Aは炎症メディエーターであるだけでなく，自然免疫応答から獲得免疫応答まで広範な免疫応答を制御すること，結核の特徴的な病変のひとつである肉芽腫の成熟に深く関与すること，活性化T細胞の分化を制御する因子であることを著者らは明らかにしてきた[5-7)]（**図2**）。結核の発症抑制には，結核菌の排除を担う細胞を活性化するIFN-γを主体とする1型免疫応答に加え，IL-17Aを中心とした3型免疫応答も重要なのではないかと，ここで提唱する。

IL-17A産生誘導に関与するサイトカイン

IL-17Aに関する情報は，以前本誌において掲載され

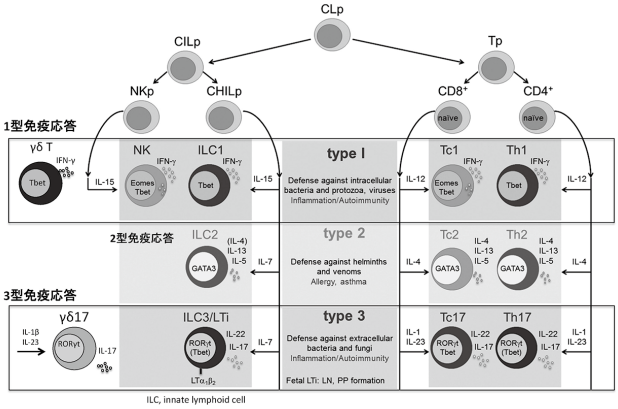

図1. リンパ球のサイトカイン産生パターンによる免疫応答の分類

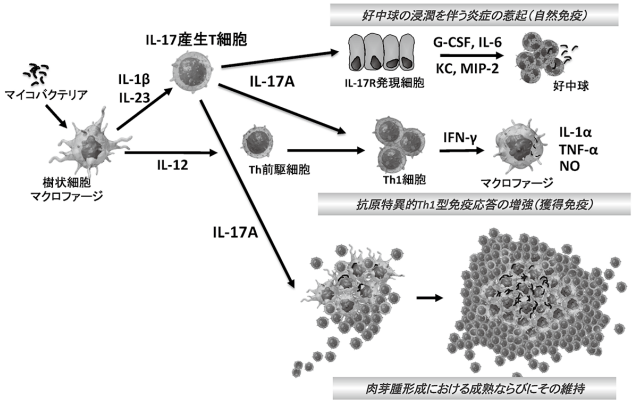

図2. マイコバクテリア感染におけるIL-17Aの関与（文献5-7参照）

た多田納らの解説[8]を参照していただきたい。Th17細胞の概念が確立されて久しいが[9]，感染等の刺激により産生されたIL-6，TGF-β，IL-21，IL-1βおよびIL－23によってTh細胞からIL-17Aが誘導される。また，TCRγδT細胞からもIL-17Aは産生されるが，その際にIL-1βおよびIL-23のみで産生誘導され，特にIL-1βが重要な働きを担っていることを著者らは報告している[10]（図3）。

IL-1βによる結核菌感染防御機構

IL-1βは，結核菌感染における炎症性マクロファージ（Mφ），樹状細胞および好中球によって産生され，感染初期に重要な防御的役割を果たす[11]。IL-1βは前駆体タンパク質として生成され，インフラマソームとカスパーゼ-1の活性化によって成熟型になり，全身的に作用する。結核菌による *in vitro* 感染時に活性化される主なインフラマソームはNLRP3であり，これにはESX-1分泌システムが必要とされている[12]が，正確なメカニズムについては不明瞭な点が多い。IL-1βの防御機能は，抗IL-1レセプター抗体またはIL-1レセプター欠損（*Il1r*$^{-/-}$）マウスモデルを用いて受容体シグナル伝達をブロックすることによって確認できる。結核菌感染*Il1r*$^{-/-}$マウスでは感受性が非常に高くなり，肺内菌数の著しい増加が認められる[12]。一般的に，IL-1βの防御能は好中球の浸潤に関与すると考えられているが，好中球による結核菌に対する排除（防御）効果に関して幾つかの報告があるが一定の見解が得られておらず[13]，より詳細な解析が必要とされる。

IL-1β-IL17A axis増強システム

結核菌は宿主のMφに貪食されたのちに，Mφ内の食胞とリソソームとの融合（PL融合）を阻止して細胞内寄生を成立させる。これに対して，Th1細胞が産生するIFN-γがPL融合の増強を介して菌の排除を誘導する。一方，結核菌が分泌するタンパク質のなかにIL-1β産生に重要なシグナル伝達を抑制し，その産生の低下をきたす病原因子Zn^{2+} metalloprotease 1（Zmp1）が存在することが報告された[14]（図4）。IL-1βはIL-17A産生に重要な誘導因子であることを著者らは報告しており[10]，Zmp1を欠損したBCGを接種した際にもIL-1βの産生増強を介した3型免疫応答の増強が期待される。著者らもZmp1を欠損させたBCG株（ΔZmp1-BCG）を作製し，*in vitro*の解析系でIL-1βの産生抑制を解除できることを確認した[15]。このΔZmp1-BCGの接種により，IL-1β産生が増強した状態でBCGに対する免疫応答が誘導されるため，TCRγδT細胞からのIL-17A産生が野生型BCG接種群に比べ増強され，その結果，結核菌感染に対する予防効果の増強が期待されている（論文作成中）。この新しい3型免疫応答増強システムは結核防御に必要な1型ならびに3型免疫応答を共に増強しうるワクチンとなることが期待され，肺結核に対して有効性の高い革新的予防戦略につながるのではないかと考えている。

参考文献：
1) WHO. 2022. Global tuberculosis report 2022.
2) Wolf AJ, *et al. J Exp Med.* 2008, 205:105.
3) Yahagi A, *et al. Int Immunol.* 2010, 22:307.
4) Annunziato F, *et al. J Allergy Clin Immunol.* 2015, 135:62.
5) Umemura M, *et al. J Immunol.* 2007, 178（6）:3786.
6) Okamoto-Yoshida Y, *et al. J Immunol.* 2010, 184:4414.
7) Umemura M, *et al.* 2016, *Immun Inflamm Dis.* 2016, 4:401.
8) Harrington LE, *et al. Nature Immunol.* 2005, 6:1123.
9) 多田納豊ら, 複十字. 2022, 407:14.
10) Akitsu A, *et al. Nat Commun.* 2015, 6:7464.
11 Mayer-Barber KD, et al. 2011, Immunity. 35:1023.
12) Mishra BB, *et al.* 2010. *Cell Microbiol.* 2010, 12:1046.
13) Lowe DM, *et al. Trends Immunol.* 2012, 33:14.
14) Master SS, *et al. Cell Host Microbe.* 2008, 3:224.
15) Kurane T, *et al. FASEB J.* 2022, 36:e22096.

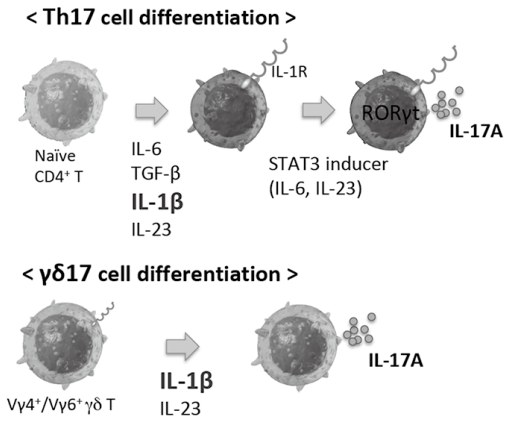

図3. IL-17A産生T細胞への分化ならびにIL-17A産生におけるIL-1βの関与

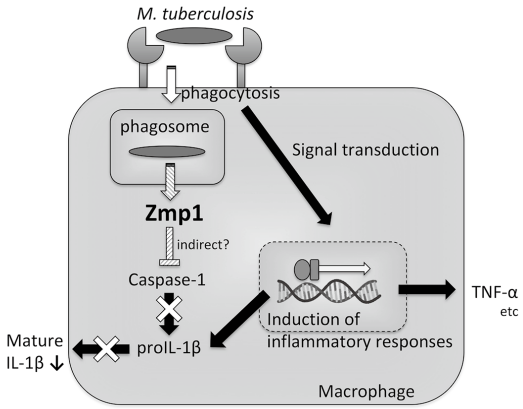

図4. 結核菌が分泌する病原因子 Zn^{2+} metalloprotease (Zmp1) のIL-1β産生抑制機序