

第52回日米医学協力計画抗酸菌症専門部会に参加して

結核予防会結核研究所

生体防御部免疫科科长 瀬戸 真太郎

この度、2018年（平成30年）3月15日から16日にかけて新潟で行われました第52回日米医学協力計画抗酸菌症専門部会に参加、発表する機会を得ましたので、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蔓延する疾病の対処することを目的に、佐藤栄作総理大臣と米国リンドン・ジョンソン大統領の共同声明に基づき、1965年に発足したプログラムです。当初の対象は「結核」、「ハンセン病」、「コレラ」、「ウイルス性疾患」、「寄生虫感染症」で、それぞれの疾患ごとに研究部会が組織され、日米で交互に各専門部会を開いてきました。その後、時代の要請に応じて変遷し、「低栄養（後に散会）」、「遺伝子・環境」、「肝炎」、「免疫」、「AIDS」、「急性呼吸器疾患」に関する部会の追加を経て今日まで継続し、2017年現在9つの部会が活動しています。「抗酸菌症部会」は1965年の発足以来、「結核」と「ハンセン病」各々の部会が独立していましたが、1996年に「結核・ハンセン病部会」に統合され、さらに2015年に非結核性抗酸菌（NTM）症の増加に伴い「抗酸菌症部会」になり、今日に至っています。今回の専門部会では、特別講演2題、口頭発表25題の発表があり、そのうち10題以上が米国からの発表でした。本稿では筆者にとって特に興味深かった講演について解説します。

本会の特色としてまず挙げられることは、普段接する機会が少ないハンセン病に関する日米トップレベルの研究発表が行われることです。ハンセン病は *Mycobacterium leprae*（らい菌）によって引き起こされる皮膚、神経障害を伴う抗酸菌症です。近年、本邦ではほとんど新規罹患者は発生していませんが、インド、ブラジル、インドネシアなどではいまだに数多くの患者が発生しています。私たち結核研究所の研究員は、近所に国立感染症研究所ハンセン病研究センターがあり、頻繁に研究会などで交流を行っていますが、

海外で行われている研究についてほとんど拝聴する機会はありません。本会では、国立感染症研究所の前田博士、向井博士が感度、特異度の高い新規らい菌抗原に対する抗体診断薬の開発について、患者スワブからの検出感度が非常に高いLAMP法の開発について発表されました。また、Weill Cornell Medical CollegeのDupnik博士は患者血漿中に含まれるタンパク質を解析した結果、補体とIgMと呼ばれる免疫グロブリン量が優位に高くなることを示しました。

特に興味深い発表を行っていたのが、Louisiana State UniversityのTruman博士です。Truman博士はらい菌の次世代シーケンサー（NGS）を用いたゲノム解析についての発表を行いました。らい菌は結核や他の抗酸菌と異なり、人工培地を用いて増殖させることはできません。すなわち、結核やNTM症の検査でよく利用されている寒天培地で培養しての菌の増殖ができないということです。らい菌を増殖させるために、ヌードマウスと呼ばれる適応免疫が起らないマウスの足に菌を接種して、一定期間後に足を切り出し、すりつぶした後、その中に含まれている菌体を分離して研究に用います。そのためDNAを単離する場合、らい菌由来のDNAよりもマウス由来のDNAのほうが試料に多く含まれます。しかし、NGS解析では非常に純度の高いDNAを必要とします。博士は、らい菌由来のDNAのみをFishing、すなわちハイブリダイゼーションによって精製した後にNGS解析を行うことによって、効率よくらい菌DNA配列を決定できることを紹介しました。この研究方法は他の抗酸菌研究にも有効です。宿主に感染している結核菌や抗酸菌のゲノム研究において、人工培地による培養を介さずに、宿主内での菌の状態を反映した解析を行う方法についてのヒントを得ることができました。また、解析結果についても非常に興味深いことを述べられていました。らい菌は偽遺伝子と呼ばれる遺伝子断片が非常に多く、全ゲノムの半分以上が偽遺伝子と何もコード

されていないDNA領域で占められています（結核菌は90%以上が遺伝子で占められています）。しかし多数のらい菌臨床株の全ゲノム解析の結果、ほとんど単塩基置換が認められないことも明らかにしました。このことは、らい菌の進化についてどのように行われてきたのかの考察を非常に困難にさせています。

他の講演についても解説します。

鹿児島大学の飯笹博士は結核菌因子を認識する新規C型レクチンについて発表しました。レクチンとは、糖鎖に結合することができるタンパク質の総称であり、C型レクチンは、糖鎖との結合にカルシウム（Ca）を必要とします。飯笹先生が所属する研究グループでは非常にユニークなスクリーニング系を駆使して、結核菌を認識するさまざまな受容体の研究を行っています。すなわち、受容体からの刺激によって蛍光タンパク質が発現するT細胞株を構築して、結核菌と反応させます。しかし、結核菌を貪食してその抗原を提示する抗原提示細胞がないため、T細胞だけでは結核菌に反応しません。次に、マクロファージや樹状細胞で特異的に発現しているC型レクチンをT細胞で発現させます。発現したレクチンが結核菌を認識することができれば、T細胞が活性化して蛍光タンパク質の発現を確認することができます。これまでに、この方法を用いてトレハロースジミコール酸（TDM）やリポアラビノガラクトン（LAM）などの結核菌の細胞壁を構成する特異的な糖脂質を認識するC型レクチンを同定し、その機能解析が行われてきました。本発表では、情報伝達を担う受容体としてFc受容体 γ 鎖ではなく、新たにDAP12と呼ばれるITAM（immunoreceptor tyrosin-based activation motif）受容体と会合する結核菌を認識するC型レクチンが同定されました。同定した受容体は単量体のミコール酸を認識することができ、さらにTDMによって活性化された他の受容体の信号を調整する機能を明らかにしています。本研究結果は、宿主による結核菌に対する免疫調整の複雑さを示唆するものであり、今後の研究発展が大いに期待できます。

順天堂大学の中山博士は好中球による殺菌機構から

の回避について非常にユニークな研究を発表されました。中山博士は、ヒトの好中球では、脂質ラフトを構成するスフィンゴ糖脂質であるラクトシルセラミドを介して抗酸菌を貪食していることを明らかにしました。これまで同定されている抗酸菌を認識する受容体のほとんどはタンパク質から構成されていますが、糖脂質を含む細胞膜構造も抗酸菌の認識に関与することが示され、非常にユニークです。次に、宿主のラクトシルセラミドが抗酸菌の糖脂質であるLAMを認識していることを明らかにしました。しかし、病原性抗酸菌に含まれているある種のLAMをコートしているビーズを貪食させると、脂質ラフトを介した信号伝達が阻害され、その結果、食胞の成熟が阻害されることを明らかにしました。このことは、病原性抗酸菌の糖脂質の構造の違いによって好中球の抗酸菌排除機構が阻害されていることを示唆します。本研究結果は、これまでほとんど明らかにならなかった病原性抗酸菌による好中球への抵抗性を明らかにする研究であり、非常に興味深いです。

筆者も、研究発表を行いました。複十字病院との共同研究で、多剤耐性結核や肺NTM症患者の手術切除によって生じた病理標本を用いて、感染組織中に含まれるタンパク質をプロテオミクス解析と呼ばれる方法で研究を行ったことを発表しました。非常に示唆に富む質問をいただき、とても勉強になりました。本学会に参加、発表させていただいたことで、今後の研究への大いなる刺激を受けることができ、大変有意義な時間を過ごせました。🐾



研究発表を行う筆者（右端）