

華夏国際結核サミットフォーラムより

結核予防会結核研究所

副所長 慶長 直人



上段左から二人目が筆者

2018年3月18日 上海にて、3月24日のWorld TB Dayにちなみ、上海市肺科医院（Shanghai Pulmonary Hospital）創立85周年を記念した華夏国際結核サミットフォーラム（Huaxia International Tuberculosis Summit Forum）が開催された。今年度は従来の開催とは趣が異なり、国際的に著名な研究者を招いて執り行われた。Shanghai Pulmonary Hospitalは、結核を基礎とする呼吸器系の病院が母体ながら、結核根絶へ向けて研究施設を持ち、基礎研究に注力し、国際的なネットワークを着実に築くなど、華夏の文字通り、結核分野の中軸としての意気込みが肌で感じられたフォーラムであった。森亨名誉所長、筆者のほか、基礎系の海外招待講演者として、University of Illinois College of Medicineの基礎免疫学のZheng W Chen教授、ドイツFriedrich-Loeffler研究所のAnca Dorhoi教授、アメリカDavid Geffen School of Medicine at UCLAの抗酸菌免疫学の大御所であるRobert Modlin教授、Houston Methodist 研究所のEdwawrd Graviss所長、Cepheid社シニアディレクターのDevasena Gnanashanmugam氏が登壇された。

Dorhoi教授はルーマニア出身の獣医師で、ここ10年はMax Plank Instituteに在籍し、結核バイオマーカー研究の第一人者であるStefan Kaumann教授に師事し、昨年独立を果たした気鋭の女性研究者である。薬剤耐性を生じにくい宿主側に対するHost-Directed

Therapy (HDT) の重要性と現況について解説された¹⁾。HDTのターゲットは、「病原体の増殖や維持に必要な宿主側分子の阻害」、「生体側の防御免疫の増強」、「過剰な炎症反応の抑制」に大別される。あくまで抗菌薬の補助使用としての位置付けであるが、特にmetformin, statinなど、既に他疾患で使用されている薬剤がマクロファージの細胞内寄生細菌の消化を促進すること、さらになん免疫で花形の抗PD-1抗体など「免疫チェックポイント阻害薬」が結核免疫においても用いられる可能性を論じられた。しかし肉芽腫病変はsolid, caseous, cavitoryと不均質であり、同一患者内でも免疫/炎症と抗炎症のバランスが異なるものと考えられるため、それらHDTの投与が全体として良い結果を生むか否かはなかなか予想しにくいことも指摘された。

Graviss所長はフィールド研究を積み重ねて、宿主側、菌側の検体を経時的に収集し、これらを用いて結核の高感度診断法の開発を進めている。最近、抗体でラベルされたnano diskとmass spectrometryの組み合わせにより、結核菌特異抗原であるESAT6とCFP10を超高感度で検出する系を共同開発した成果として、特にHIV感染を伴う結核患者の血清診断に極めて有効であったと発表された²⁾。IGRAと異なり、抗原をより直接的に検出するため、偽陽性率が低く抑えられれば、広く感染症血清診断の有用なツールとなるものと期待される。

Cepheid社のGnanashanmugam氏は、自社製品を含め、昨今の結核診断の新しい潮流について概括した。2010年以降、国際的な援助を受けている結核高まん延国の多くはGeneXpert解析装置を導入し、XpertMTB/RIF診断キットを用いて結核菌のrpoB遺伝子の主要なリファンピシン耐性変異を検出している。しかし、昨今、多剤耐性診断後の適切な治療レジメンの選択と超多剤耐性結核のまん延防止のため、二次抗結核薬についても迅速な検査法が必要となっている。そこで、

喀痰からDNAを抽出し、薬剤関連遺伝子領域のみを核酸増幅して次世代シーケンサーを用いて解読する amplicon sequencing の方法や、GeneXpert のプラットフォームを利用して、*katG*, *inhA* promoter (イソニアジド), *gyrA*, *gyrB* (フルオロキノロン系), *rrs*, *eis* promoter (アミノグリコシド系) に関わる変異解析キットの開発状況を解説された^{3, 4)}。結核の血液検体を用いた検査については、WHOの2011年の勧告以来しばらく省みられなくなっていた血清を用いた診断方法が、活動性結核と潜在性結核との間で抗体のFc部分に対する糖鎖付加の状態が異なるという報告以降、再び注目されている⁵⁾。関連して、血漿中の結核菌由来の遊離DNAの測定結果についても発表された。

潜在性結核感染状態から活動性結核への移行は従来考えられていたより連続的であり、宿主による結核菌の封じ込めが破綻しかかる移行期では、病原体は細菌学的方法では検出できないものの、感染防御、炎症免疫応答に違いが生じることが相次いで報告されている。これらを血液中の複数の遺伝子の発現量の違いとして捉えて、高リスク者に対する適切な治療を行えば、発病を未然に防止できるのではないかという考えのもと、2012年のBerryらの報告以来、血液中の好中球及び単球系の細胞に発現するtype I系及びtype II系のインターフェロンシグナルに関連した遺伝子群とそれらの遺伝子発現様式が注目されている¹⁾。

皮膚科領域出身で、ビタミンDによるマクロファージ活性化と抗酸菌免疫の研究で著名なModlin教授は、今回の講演ではネットワーク分析の手法を通じて、このビタミンDによる抗酸菌殺菌系の上流プレイヤーとしてのIL-15とIL-32のリンクについて詳細に述べるとともに⁶⁾、複数種の細胞傷害性分子を保有するエフェクターメモリーT細胞(CD8+CCR7-CD45RA+)の役割や、脂質抗原を認識するヒトのフルセットの細胞傷害性分子(perforin, granzyme B, granulysin)を保有する細胞傷害性T細胞(tri-cytotoxic T cells)の

重要性を強調して⁷⁾、講演を終えられた。

世界的な研究成果が従来の結核病態の既成概念を次々に塗り替える中で、取り残されることのないよう、できる限りわが国の研究環境を整えるべきと思われた。☺

参考：

- 1) Kaufmann SHE, Dorhoi A, et al. Nat Rev Drug Discov. 2018;17:35-56.
- 2) Liu C, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114: 3969-3974.
- 3) Colman RE, et al. J Clin Microbiol. 2016;54:2058-67.
- 4) Xie YL, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1043-1054.
- 5) Lu LL, et al. Cell. 2016; 167: 433-443.e14.
- 6) Montoya D, et al. Sci Transl Med. 2014;6:250ra114.
- 7) Busch M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194: 345-355.