

# キーストーン・シンポジウム2018： 先端研究が今後、結核の臨床・公衆衛生分野に一体何をもたらすのか？

結核予防会結核研究所

副所長 慶長 直人

キーストーン・シンポジウムは1972年にUCLAシンポジウムとして米国で開催されたものが最初とされる。分子細胞生物学の研究者のためのシンポジウムであり、主体はNPOが運営している。毎年、その分野で著名な研究者複数名がボランティアでプログラムを編成し、その時期に最も旬な話題をもつ研究者らが招待される。会場の多くは北米の山沿いで、すばらしい自然環境のもと、できる限り格式を取り払い、参加者相互のカジュアルな交流から生まれる優れた研究ネットワークの構築をその目的に掲げている。北米向けのため、講演のスピードは速く、最新データ保護の観点からスライドやポスターの写真、ビデオ撮影は禁じられている。

最近、結核の分子細胞生物学の分野はとてもホットで、毎年何らかのシンポジウムが組まれている。2018年はTuberculosis: Translating Scientific Findings for Clinical and Public Health Impactというタイトルのもと4月15日～19日、カナダのウィスラーで開催された。結核だけで口演70題、ポスター240題という基礎研究の量と質は、今さらながらわが国の現状と比較すると驚かされるものがある。日本からは筆者を含めて4名が参加していた。すべてを報告することはできないため、2点に絞って最近の潮流を紹介したい。

### 結核の生物学的不均質性

活動性結核に軽症から重症までであるように、近年、潜在性結核感染症 (LTBI) についても概念的に、菌を排除して免疫記憶だけ残る状態、菌を十分に封じ込めて発病の危険が極めて低い状態、すでにわずかであるが菌の増殖が始まっており、最終的に封じ込められるか、破綻して活動性結核を発病するか分からない状態、があると考えられている。この考え方は、PET-CTによるヒトでの研究により、現在、説得力を増している。すなわち古典的にはいずれの側面からも活動性はなく、LTBIとみなされる例でも、FDG PET-CT

では一部に肺内の不均一な集積が見られ、それらの異常が存在する場合、高率に活動性結核へ移行しやすいたことが報告されている (Esmail H et al. *Nat Med* 2016; 22, 1090-3)。

近年、モキシフロキサシンなど強力なキノロン系の抗菌薬をレジメンに組み込んだ薬剤感受性結核に対する4カ月治療のトライアルが、2カ月後の菌陰性化率は高いにも関わらず、標準6カ月治療に比べて再発率が高く、続けて不成功に終わった (Gillespie SH et al. *N Engl J Med* 2014; 371, 1577-87など)。遺伝型は同一でも菌の表現型にはさまざまな不均質性が存在し、大多数の菌は死滅しても一部の菌が生き残り、それらが再発の元になるものと推測されているが、この違いを分子生物学的に明らかにしようとする試みが現在盛んである (Prideaux, B. et al. *Nat Med* 2015; 21, 1223-7)。

肉芽腫自体にも時間空間的な不均質性があることはよく知られている。仮に一部の肉芽腫が菌を封じ込めても、同じ個体内の他の肉芽腫が封じ込めに失敗すれば、気管内に穿破し、排菌する。一部の肉芽腫内の菌が治療により死滅しても、同じ個体内の他の菌が何らかの要因により死滅しなければ、再発する。この不均質性の元にあるものが、単に確率的な問題ではなく、ひとつひとつの肉芽腫内の環境や菌の性質に関わる局所的な要因に大きく依存しており、全身的な要因に加えてそれらを明らかにしないことには結核の病態予測は不可能であるという考え方がある。今回のシンポジウムではこのような考えを強く持っているピッツバーグやハーバードのグループが中心となって発表していた。このような不均質性を検討するために最近、次世代シーケンサーを駆使した宿主のsingle cell RNA sequencingや菌のtransposon sequencingの手法が活用されている。これらの不均質性を治療に応用するには、不均質な表現型を均質化するか、不均質性を反映する指標をみつけてそれに沿って個別化医療を施すかのいずれかのアプローチが考えられる。

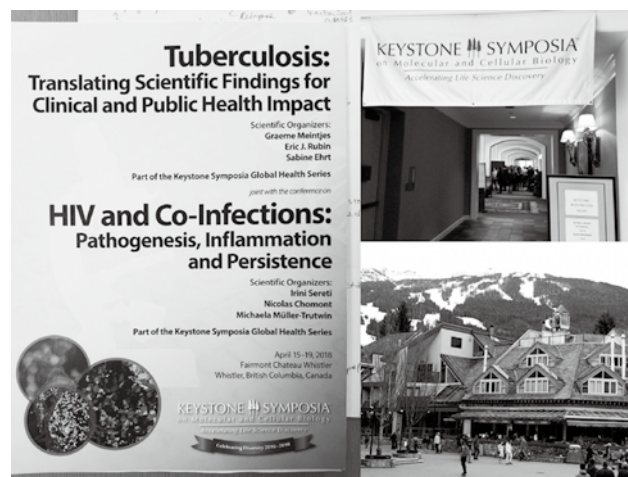
### 結核の発病、再発等を予測する遺伝子群

結核の罹患率を十分に低下させるためには、早期診断、治療により活動性結核の感染の連鎖を断つとともに、発病の危険性の高いLTBIを確実に治療することが望まれる。このためには発病を予測する精度の高い診断検査が不可欠と考えられる。

現在、LTBIに関しては、菌が完全に排除されて発病リスクがゼロになれば陰性になる検査（persistent infection test）と、無症状で培養検査でも菌は検出されないが、すでに活動性結核発病への道を確実に歩んでいる初期の結核を検出する検査（incipient TB test）について議論が進められている。前者は休眠中の菌も含めて体内に結核菌を保持していなければ完全に陰性となるべき検査である。インターフェロン $\gamma$ 遊離試験（IGRA）の場合、結核菌に感作された後、菌が体内から完全に排除されてもかなり陽性が持続する可能性があるが、真に陰性なら結核菌に感作されていないと考えられ、感染除外診断に利用できる前者のコンセプトに近い検査といえる。一方、後者の検査が開発されれば、陽性判定例では活動性結核への移行期を見ていることが確定的となり、そこに治療を加えれば効率良く結核罹患者を減少させることができるものと期待される。

前述のようにLTBIから活動性結核へ移行するに際しては、無症状だがすでに菌の増殖が始まっていると考えられる時期があり、発病が顕在化する前にこのsubclinicalな段階を複数の血液指標を組み合わせることにより検出しようという試みがある。このようなアプローチは治療後の再発予測にも応用できるのではないかと大変期待されている（Thompson EG, et al. *Tuberculosis (Edinb)* 2017; 107: 48-58）。この分野で先駆的に行われた血液中の遺伝子発現様式に関する網羅解析の結果によると、ヒトの活動性結核ではLTBIに比べて、特に好中球由来の遺伝子発現増強が目立ち、さらにtype I, type IIインターフェロンにより誘導さ

れる遺伝子の発現増強が認められた（Berry MP et al. *Nature* 2010; 466, 973-7）。このとき特記すべきことは、LTBIと分類される10～25%のケースではLTBI型の遺伝子発現ではなく、むしろ活動性結核に似た遺伝子発現パターンを示したことである。さらに、次世代シーケンサーを用いてRNAの発現プロフィールを分子生物学的に記録する手法により、結核はいわゆる発病の1, 2年前から健常人と異なる病理学的変化が現れることが明らかになり、incipient TB testは急に現実味を帯びてきた（Zak DE, et al. *Lancet* 2016; 387: 2312-22）。今回のシンポジウムではさらに最近のアフリカからの複数の追試結果が発表された（Suliman S, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 in pressなど）。日本を含め、アジアでの追試を行う必要を痛感した次第である。🐼



会場内の写真撮影制限につきプログラム冊子とレセプション遠景、ウイスキーの街並み