

結核研究所

副所長 慶長 直人

昨年10月29～30日には、肺の健康世界会議のプレカンファレンスとして、ゲイツ財団 (BMGF)、米国胸部疾患学会 (ATS)、欧州途上国臨床治験パートナーシップ (EDCTP) の支援を受けて、インド・ハイデラバードの地でTBScience2019 が開催された。すでにこのカンファレンスの内容の一部は、ユニオンの会合の特集の中で報告されている (2020年1月号) ため、それ以外の内容を中心に紹介したい。

この昨年から始まった国際的な結核の研究集会では、今回2日間にわたり、世界の第一線の研究者により、新規診断薬、薬剤候補分子、発病・再発予測マーカー、宿主標的治療 (host directed therapy; HDT)、新規ワクチン、結核菌の全ゲノムシーケンス、病原性遺伝子に至るまで、さまざまな分野で活発な議論が展開された。このカンファレンスは、結核の基礎研究成果を対策に活かすことを念頭に開かれている点が大きな特色となっている。

1日目は、主に新しい診断法とワクチンを中心に議論された。

結核菌の17kDaの糖脂質である、リポアラビノマンナン (lipoarabinomannan; LAM) は、微量であるが、結核患者の喀痰、尿、血液などに検出されることがわかっており、現在、HIV合併結核の診断の強力なツールとして話題となっているが、さらに抗体の改良、検体中のLAMの濃縮、新たな捕捉法の開発により、感度をもう1桁あげることで、将来的に、HIV陰性結核においても診断ツールとなりうる可能性があり、大いに注目を集めた。

また血中、尿中の～150bpほどの病原体のcell-free DNAをCRISPR-Cas13a系を利用して、アトモレベルで検出しようという新たな分子診断の試みについても紹介された (Murugesan K, et al. *J Clin Microbiol*, 2019)。今後、この分野の急速な進展が期待される。

一方、潜在性結核感染の診断にはインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) が広く用いられているが、感染を受けてから発病、あるいは治療終了後の再発を予測することは困難であり、新たなバイオマーカーの開発

が望まれている。この数年、血液細胞の3, 4個の遺伝子発現パターンを見ることで発病リスクの推定ができるのでは、という考えに基づく臨床研究が精力的に進められている。実際にtypeIおよびtypeIIインターフェロン関連遺伝子は結核発病に際してsubclinicalな時期から血液中に発現が増強していることが明らかになっている (Gupta RK, et al. *Lancet Respir Med*. 2020)。

結核の発病予防ワクチンについては、2018年秋に発表されて注目を集めたM72/AS01_Eの最終解析結果が会期中に報告され (Tait DR, et al. *N Engl J Med*, 2019)、IGRA陽性者からの結核発病を50%低下させることが示され ($P=0.043$)、今後のワクチン研究の成果に期待が高まった。

2日目のトピックは、新規治療法とバイオマーカーおよび結核菌のゲノム解析であった。

BMGFの支援により、結核のHDTに関わる治療が進行しており、一部のHDT薬の抗結核薬との併用によって、治療中、呼吸機能検査上、1秒量 (FEV₁) の著しい回復が見られる可能性が示された (TBHDT; <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/trials>)。

結核の治療薬は殺菌性の高く、増殖能の低下した生残菌 (persister) にも効力を示すものが今後の短期治療のために重要であるが、その殺菌性の指標として、結核菌のリボゾームRNAの合成能を測定する試みについても報告された。

また、結核菌のDNAは、現在、短鎖型の次世代シー



結核の発病予測マーカーの開発状況 (Dr. Rish K Gupta)

クエンサー（イルミナ社の機器が主流）によって、全ゲノムを解析することが可能である。集団感染など、直接的な伝播を示唆する二つの菌株の異同については、現在、配列決定困難なPE/PPE群の遺伝子領域などを解析から除いた後、一塩基多型（SNP）の数が5個以下、あるいは12個以下の違いを指標として評価されているが、この数をカウントする際に、どのようなフィルタリング基準を用いるか、解析ツールとパラメータの選択によって、最終結果に大きな差異が出るということが報告された（<https://doi.org/10.1101/733642>）。このことは、今後わが国で手法を標準化する際にも議論になるものと思われる。

最後に、結核菌の全ゲノム情報を用いたゲノムワイド関連解析を行うことにより、病原性と関連する新たな遺伝子の候補が次々に同定される現状も紹介された。今後、結核基礎研究の分野から得られる新しい知見が結核対策のブレークスルーとなり、日頃の公衆衛生業務および結核診療が、より科学的で円滑なものになることが期待される。🐾



潜在性結核感染と関連する新規バイオマーカーの探索
（結核研究所生体防御部の発表）