

免疫抑制性受容体と結核免疫



米国国立アレルギー・感染症研究所
Staff Scientist 酒井 俊祐

結核は、単独の病原体による感染症として今なお最大の死亡原因である。適切な化学療法によって治療可能な感染症である一方、長期多剤併用療法の必要性や薬剤耐性結核の増加から、より短期で効果的な治療レジメンの開発が望まれている。近年、薬剤耐性が生じにくい宿主側を標的とする新たな治療法として、免疫調節剤等を併用して免疫能を増強させる、あるいは過剰な炎症応答を制御することで抗結核治療の効果を高める宿主標的療法 (host-directed therapy: HDT) に期待が高まっている (Tiberi S, et al. *Lancet Infect Dis.* 2018)。

免疫抑制性受容体 (いわゆる、免疫チェックポイント分子) は、自己の細胞や組織に対する免疫応答を制御すると共に、過剰な免疫応答を抑制する働きを持つタンパク質分子の総称である。代表的な免疫抑制性受容体の一つであるPD-1 (Programmed cell death-1) は活性化T細胞の表面に発現し、癌や慢性感染症といった持続的抗原刺激下で発現が維持される。PD-1の主要リガンドであるPD-L1は、正常な免疫担当細胞に発現しているだけでなく、がん細胞にも発現し、T細胞上のPD-1と結合するとT細胞機能が低下して抗腫瘍免疫が抑制されてしまう。

がん治療で近年注目されている「免疫チェックポイント阻害療法」は、免疫抑制性受容体リガンドに結合する抗体の投与によって免疫抑制機構を解除し、T細胞応答を活性化させて抗腫瘍免疫を増強させる新しい概念のがん治療法である。この免疫チェックポイントの発見と阻害による新たながん免疫療法の確立という功績に対して、京都大学の本庶佑博士とテキサス大学アンダーソンがんセンターのJames P. Allison博士に2018年ノーベル医学・生理学賞が授与された。

がん治療における免疫チェックポイント阻害療法の成功から、結核を含む慢性感染症に対してもPD-1阻害薬の投与によりT細胞応答を活性化し、感染防御免疫を増強させるHDTが提案されている。しかしなが

ら、動物モデルを用いた研究では、PD-1欠損マウスに結核菌を肺感染させると、通常は感染に対して防御的に働くCD4 T細胞がインターフェロンガンマ (IFN- γ) を過剰に産生し、致命的な肺組織破壊が引き起こされる事が示されている (Sakai S, et al. *PLoS Pathog.* 2016)。さらに、PD-1阻害療法中のがん患者での結核発症例が国内 (Fujita K, et al. *J Thorac Oncol.* 2016) を含めて多数報告されており、結核がPD-1阻害がん治療における新たな副作用の一つとして認識されるようになってきている。これらの知見は、PD-1が結核発症に対し抑制的に機能していることを示しており、抗結核HDTとしてPD-1阻害を行なった場合、結核病態の増悪をもたらす可能性が示唆されるが、PD-1阻害薬投与後のヒト結核特異的免疫応答の詳細は不明であった。

新しい報告 (Barber D, et al. *Sci Transl Med.* 2019) では、新たな2例の免疫チェックポイント阻害関連結核 (immune checkpoint-associated tuberculosis: iTB) として、上咽頭がんPD-1阻害治療中の播種性結核による死亡症例に加えて、メルケル細胞がん治療中に結核を発症し、抗結核化学療法により回復した患者の結核特異的免疫応答の解析が行われた。上咽頭がん患者においては抗結核治療が奏効せず、結核発症後1ヶ月以内に死亡する進行的な病態であった。メルケル細胞がん患者では、PD-1阻害薬投与後、末梢血中において結核特異的にIFN- γ を産生するCD4 T細胞 (Th1細胞) が増加し、その数ヶ月後、肺に多核巨細胞と中心部に壊死を伴う肉芽腫形成が認められた (図参照)。一方、インターロイキン-17 (IL-17) 産生性CD4、CD8 T細胞および抗体応答には変化がみられなかった。現時点ではPD-1阻害による結核発症機序は明らかになっていないが、マウス結核モデルの知見と同様に、結核特異的Th1型免疫応答の増強によって結核を発症した可能性が示唆される。今後、PD-1阻害治療の各種がんや結核蔓延国での適用拡大が予想されるこ

とから、iTBの発症事例もさらに増加していくと考えられる。従って、炎症性疾患治療で使用されるTNF- α 阻害薬などの生物学的製剤と同様に、PD-1阻害薬投与前の結核感染スクリーニングおよび治療中モニタリングが重要であると推察される。

以上、免疫抑制性受容体PD-1と結核免疫応答について概説してきたが、抗結核HDTとしての免疫チェックポイント阻害治療の有効性はまだ不明な点が多いのが現状である。PD-1阻害療法に関しては、がん治療中のiTB発症だけでなく、肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の発症例が新たに報告されている（Fujita K, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2020）。対照的に、肺がん患者へのPD-1阻害薬投与による併存性の肺NTM症の改善例（Ishii S, et al. *Inten Med.* 2018）や、BCG感染PD-1欠損マウスにおける臓器内生菌数の減少（Sakai S, et al. *Int Immunol.* 2010）も報告されている。また、別の阻害標的候補とされる免疫抑制性受容体TIM3（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing

protein 3）では、結核菌を肺感染させたTIM3欠損マウスにおいて結核特異的Th1型免疫応答が増強し、臓器内生菌数の減少と生存率の改善が示されている（Jayaraman P, et al. *PLoS Pathog.* 2016）。従って、抗酸菌感染症における免疫チェックポイント阻害によるT細胞応答増強の宿主への影響は、標的とする免疫抑制性受容体や感染している抗酸菌種によって全く異なる可能性を示唆している。

免疫チェックポイント阻害による抗結核HDTの治療効果の評価には、結核感染における免疫抑制性受容体の機能解明が必須であり、ヒトへの外挿性の高い知見を得るために、結核病態をより正確に反映した霊長類モデルなどを用いたPOC（proof of concept）やPOM（proof of mechanism）の検証が重要であると思われる。今後のさらなる結核免疫の基礎研究を通じて、病態解明と新たな治療法開発のブレイクスルーとなる研究成果が生まれることを熱望する。🐼

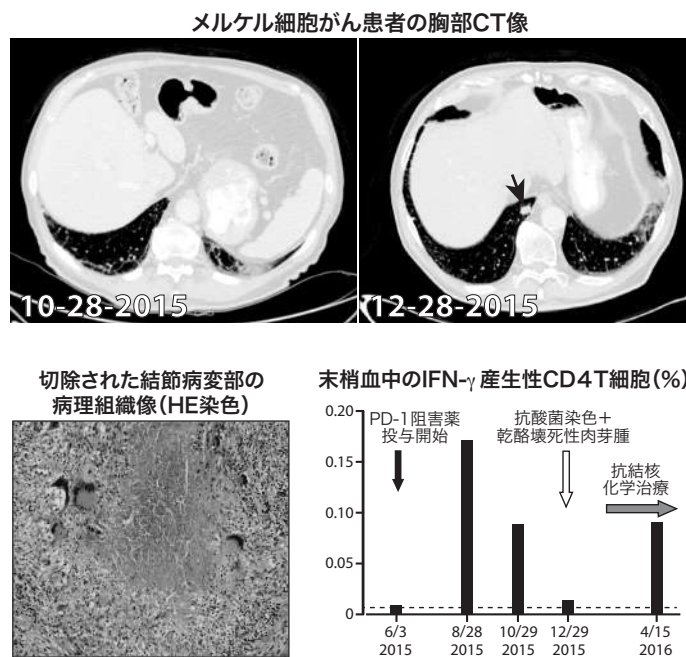


図. メルケル細胞がん患者の右下肺野の結節性病変（矢印）と結核特異的Th1型免疫応答の経時的変化（文献 Barber D, et al. より）