

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeda, H., Sato, N., et al.	Biological heterogeneity of the peptide binding motif of the 70-kDa heat shock protein by surface plasmon resonance analysis.	J Biol Chem.	282	26956-26962	2007
Kitamura, H., Sato, N., et al.	Expression of livin in renal cell carcinoma and detection of anti-livin autoantibody in patients.	Urology.	70	38-42	2007
Kurotaki, T., Sato, N., et al.	Efficient Cross-Presentation by Heat Shock Protein 90-Peptide Complex-Loaded Dendritic Cells via an Endosomal Pathway.	J. Immunol.	179	1803-1813	2007
Tanaka, T., Sato, N., et al.	Effects of a new immunosuppressive agent, beta-SQAG9, in swine kidney transplantation.	Transpl Immunol.	18	67-71	2007
Takahashi, H., Sato, N., et al.	Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration.	Rheumatol. Int.	27	1143-1148	2007
Fukui, R., Sato, N., et al.	Inhibitory effect of endothelin A receptor blockade on tumor growth and liver metastasis of a human gastric cancer cell line.	Gastric Cancer.	10	123-128	2007
Kitamura, H., Sato, N., et al.	Down-regulation of HLA class I antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition.	J Urol.	178	692-696	2007
Imai, A., Sato, N., et al.	Inhibition of endogenous MHC class II-restricted antigen presentation by tacrolimus (FK506) via FKBP51.	Eur J Immunol.	37	1730-1738	2007
Tabata, A., Sato, N., et al.	Suppression of alloreactivity and allograft rejection by SP600125, a small molecule inhibitor of c-Jun N-terminal kinase.	Transplantation.	83	1358-1364	2007
Shima, H., Sato, N., et al.	Protective mechanism of beta beta-SQAG9 liposome, a sulfonoglycolipid extracted from sea urchin intestines, against hepatic ischemia reperfusion injury.	Shock.	28	94-100	2007
Kitamura, H., Sato, N., et al.	Down-regulation of HLA class I antigen is an independent prognostic factor for clear cell renal cell carcinoma.	J Urol.	177	1269-1272	2007
Takeuchi, H., Sato, N., et al.	Plasma neuropeptides in patients undergoing lumbar discectomy.	Spine.	32	79-84	2007

Kikuchi, T., Sato, N., et al.	Mapping of susceptibility and protective loci for acute GVHD in unrelated HLA-matched bone marrow transplantation donors and recipients using 155 microsatellite markers on chromosome 22.	Immunogenetics.	59	99-108	2007
Ishikura, H., Sato, N., et al.	Identification of CLUAP1 as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral immune system.	Int. J. Oncol.	30	461-467	2007
Kimura, S., Sato, N., et al.	Clonal T cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A*0206.	J. Orthop. Res.	26	271-278	2008
Yabe, H., Sato, N., et al.	Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis.	Oncology Reports.	19	129-134	2008
Koshiba, S., Sato, N., et al.	Tonsillar crypt epithelium of palmoplantar pustulosis secretes interleukin 6 to support B-cell development via p63/p73 transcription factors.	J. Pathol.	214	75-84	2008
Tsukahara, T., Sato, N., et al.	Antigenic peptide vaccination: provoking immune response and clinical benefit for cancer.	Current Immunol. Rev.	4	235-241	2008
Tsukahara, T., Sato, N., et al.	Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma.	Cancer Sci.	99	368-375	2008
Kamiguchi, K., Sato, N., et al.	Disruption of the association of 73kD heat shock protein with transporters associated with antigen processing (TAP) decreases TAP-dependent translocation of antigenic peptides into the endoplasmic reticulum.	Microbiol. Immunol.	52	94-102	2008
Tsuruma, T., Sato, N., et al.	Clinical and immunological evaluation of anti-apoptosis protein, surviving- derived peptide vaccine in phase I clinical study for patients with advanced or recurrent breast cancer.	J. Transl. Med.	6	24-35	2008
Sato, E., Sato, N., et al.	Identification of immunogenic CTL epitopes of HIFPH3 for specific immunotherapy of renal cell carcinoma.	Clin. Cancer Res.	14	6916-6923	2008
Mori, Y., Sato, N., et al.	Downregulation of Tie2 gene by a novel antitumor sulfolipid, 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol, targeting angiogenesis.	Cancer Sci.	99	1063-1070	2008

Takeuchi, H., Sato, N., et al.	Gene expression profile of dorsal root ganglion in a lumbar radiculopathy	Spine.	33	2483-248	2008
Kubo, T., Sato, N., et al.	p63 induces CD4 + T cell chemoattractant TRC/CCL17 in human epithelial cells.	J Interferon Cytokine Res.	28	2725-732	2008
Murase, M., Sato, N., et al.	Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas.	Brit. J. Cancer.	101	1425-1432	2009
Kutomi, G., Sato, N., et al.	Targeting to static endosome is required for efficient cross-presentation of endoplasmic reticulum-resident oxygen regulated protein 150 (ORP150)-peptide complexes.	J. Immunol.	183	5861-5869	2009
Torigoe, T., Sato, N., et al.	Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation.	Int. J. Hyperthermia	25	610-616	2009
Honma, I., Sato, N., et al.	Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in prostate cancer.	J. Transl. Med.	7	103-110	2009
Takada, T., Sato, N., et al.	Growth inhibition of re-challenge B16 melanoma transplant by conjugates of melanogenesis substrate and magnetite nanoparticles as the basis for developing melanoma-targeted chemo-thermo-immunotherapy.	J. Biomed. Biothechnol.	2009	457936	2009
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	Establishment of shared antigen reactive cytotoxic T lymphocytes using co-stimulatory molecule introduced autologous cancer cells.	Exp. Mol. Pathol.	88	128-132	2009
Sato, M., Sato, N., et al.	N-propionyl-cysteaminylphenol-magnetite conjugate (NPrCAP/M) is a nanoparticle for the targeted growth suppression of melanoma cells.	J. Invest. Dermatol.	129	2233-2241	2009
Homma, I., Sato, N., et al.	Human leukocyte antigen class I down-regulation in muscle-invasive bladder cancer: Its association with clinical characteristics and survival after cystectomy.	Cancer Sci.	100	2331-2334	2009
Nakatsugawa, M., Sato, N., et al.	A novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4.	Cancer Sci.	100	1485-1493	2009
Tsukahara, T., Sato, N., et al.	HLA-A*0201-restricted CTL epitope of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor.	J. Transl. Med.	7	44-51	2009

Sato, N., Hirohashi, Y., et al.	Molecular pathologic approaches to human tumor immunology.	Pathol. Int.	59	205-217	2009
Sugawara, A., Sato, N., et al.	Polyamine compound deoxyspergualin inhibits heat shock protein-induced activation of immature dendritic cells.	Cell Stress Chaperone.	14	133-139	2009
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets.	Cancer Sci.	100	798-806	2009
Inoda, S., Sato, N., et al.	Cep55/c10orf3, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma.	J. Immunother.	32	474-485	2009
Honma, I., Sato, N., et al.	Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer.	Cancer Immunol. Immunother.	58	1801-1807	2009
Tonooka, A., Sato, N., et al.	Wild-type AIRE cooperates with p63 in HLA class II expression of medullary thymic stroma cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	379	765-770	2009
Kobayashi, J., Sato, N., et al.	Clonal diversity of cytotoxic T lymphocytes that recognize autologous oral squamous cell carcinoma.	Hum Immunol.	70	89-95	2009
Kobayashi, J., Sato, N., et al.	Comparative study on the immunogenicity between an HLA-A24-restricted cytotoxic T-cell epitope derived from surviving and that from its splice variant surviving-2B in oral cancer patients.	J. Transl. Med.	7	1-11	2009
Yamano, K., Sato, N., et al.	Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with pleural low molecular weight antigens.	J. Helminthol.	83	57-61	2009
Tsukahara, T., Sato, N., et al.	Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma.	Cancer Sci.	100	47-53	2009
Matsumoto, Y., Sato, N., et al.	Immunosuppressive effect on T cell activation by interleukin-16 and interleukin 10 cDNA-double-transfected human squamous cell line.	Burns.	35	383-389	2009
Okuya, K., Sato, N., et al.	Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type I IFN induction via targeting to static early endosome.	J. Immunol.	184	7092-7099	2010
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells.	Immunotherapy.	2	201-211	2010

Tamura Y, Sato, N., et al.	Tumor-Produced Secreted Form of Binding of Immunoglobulin Protein Elicits Antigen-Specific Tumor Immunity. <b>Selected paper in "In this issue" of the Journal</b>	J. Immunol.	186	4325-4330	2011
Oura, J., Sato, N., et al.	Extracellular heat shock protein 90 plays a role in translocating chaperoned antigen from endosome to proteasome for generating antigenic peptide to be cross-presented by dendritic cells. <b>Selected paper in "In this issue" of the Journal</b>	Int. Immunol.	23	223-237	2011
Tanaka, T., Sato, N., et al.	Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma.	J. Cancer Res. Clin. Oncol.	137(5)	789-794	2011
Kano, M., Sato, N., et al.	Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma.	Cancer Sci.		in press. May issue	2011
Kameshima, H., Sato, N., et al.	Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients.	Cancer Sci.		in press, March issue	2011
Nakatsugawa M, Sato, N., et al.	Comparison of speedy PCR-ssp method and serological typing of hla-a24 for Japanese cancer patients.	J. Immunoassay Immunochem.	32	93-102	2011
Saito, K., Sato, N., et al.	Heat shpck protein 90 governs self-nucleic acid recognition by Toll-like receptors.	Nature		in submission	
Morita, R., Sato, N., et al.	DNA methyltransferase 1 is essential for maintenance of human colon cancer stem-like cells.	Am J. Pathol.		in press	
Inoda, S., Sato, N., et al.	Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells.	Am. J. Pathol.	178	1805-1813	2011
Miyazaki A, Sato, N., et al.	Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer.	Cancer Sci.	102	324-329	2011
Inoda S, Sato, N., et al.	The feasibility of Cep55/c10orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. Exp . Mol. Pathol.	Exp . Mol. Pathol.	90	90:55-60	2011
Nagashima, T., Sato, N., et al.	Arachidonate 5-lipoxygenase establishes adaptive humoral immunity by controlong primary B cells and their cognate T cell help.	Am. J. Pathol.	171	222-232	2011

### III. 研究成果の刊行物・別刷

## 1. 扁桃研究の新展開—扁桃病巣感染症のメカニズム

札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 小柴 茂

同 耳鼻咽喉科学講座 長島 勉

同 病理学第一講座講師 一宮慎吾

**key words** lympho-epithelial symbiosis, pustulosis palmaris et plantaris, IRTA1, p63, IgA nephropathy

### 動 向

扁桃はウイルス，細菌をはじめとする外来抗原の侵入門戸の最前線に位置し，生体が外来抗原に曝露される際の最初の抗原認識とそれに対する免疫応答を行っている免疫器官である．解剖学的には扁桃はWaldeyer扁桃輪とよばれる輪状の配列を形成し，主体となる口蓋扁桃，咽頭扁桃，舌根扁桃，耳管扁桃により構成される．Waldeyer扁桃輪のリンパ組織は機能的に鼻咽腔隣接リンパ装置に相当し，その免疫機構は少しずつ明らかになってきている．近年，扁桃構造に特徴的なリンパ上皮共生 lympho-epithelial symbiosis (LES) 内部のB細胞に特異的に発現している分子マーカーが発見され，上皮親和性のあるB細胞の新しいサブセットとしてその機能が注目されている．一方で，臨床的な解析から本来生体防御に働くべき扁桃が自己免疫反応を引き起こすこと，すなわち扁桃病巣感染症が報告されている．扁桃摘出術がいくつかの自己免疫疾患の治療に奏効することからも，扁桃が自己免疫発症において機能的に重要な役割を果たしていると考えられている．本稿では，扁桃の発生や特徴的な構造，免疫機構について最新の知見を加えて述べ，扁桃が発症要因としてかかわっていると考えられる自己免疫疾患に

ついて，特に掌蹠膿疱症 pustulosis palmaris et plantaris (PPP) とIgA腎症を取り上げて述べる．

### A. 扁桃の発生

#### 1. 系統発生

扁桃は系統発生学的に哺乳類になりはじめて出現し，免疫組織としては進化の過程で最も新しいものと考えられている．下等な哺乳類の扁桃は唾液腺の構造が中心であり，それに付帯するかたちでリンパ組織を併せ持つにすぎないが，高等な哺乳類になるに従いリンパ組織の構造が明確になってくる．以前には構造的な類似性から，扁桃は鳥類におけるFabricius嚢に相当する器官として中枢性免疫組織に位置づけられていた時期があった．後の研究でB細胞の分化・成熟の初期段階は骨髄で行われていると考えられるようになり，機能的な観点から扁桃は末梢性免疫組織と位置づけられるに至った．また扁桃の組織学的構造が消化管の虫垂，Peyer板と非常に類似していることからWaldeyer扁桃輪を消化管関連リンパ組織 gut-associated lymphoid tissue (GALT) として考えることも提唱されている．さらに扁桃は中枢免疫組織である胸腺と構造的な類似性を示す点や，

発生学的に第3鰓嚢を発生原基とする胸腺が一時的に扁桃の発生原基である第2鰓嚢に発生するという報告もあり単純なリンパ組織とは区別して考えられている<sup>1)</sup>。また扁桃は哺乳類の中でも齧歯類には認められず、このことはヒト扁桃の研究を困難なものとしている一因であろう。

## 2. 個体発生

扁桃は個体発生学的に鰓性器官の一つであり、ヒトでは胎齢6週に第2鰓嚢の残遺部（扁桃洞）の内胚葉上皮を原基として形成されることより始まる<sup>2,3)</sup>。胎齢12週には第2鰓嚢の上皮が増生して内胚葉芽を形成し、将来扁桃の実質を形成する中胚葉に侵入した後、内胚葉芽の中心の細胞は取り除かれ組織特異的な構造である扁桃陰窩が形成

される（図1A）。胎齢16週前後には陰窩周辺よりリンパ球浸潤が始まり、その後リンパ球の数の増加とともに一次リンパ小節が形成されるようになる。扁桃の基本的な構造はこの頃に確立され、出生までの間に陰窩の数は増加し複雑な枝分かれが起こる。出生直前には扁桃の最も特徴的な構造であるリンパ上皮共生（LES）が認められるようになり、外来抗原に対する反応の準備状態が完成する（図1B）。また二次リンパ小節の形成は外来抗原の曝露を受けた生後3カ月頃より始まる。

## B. 扁桃免疫機構の新展開

### 1. リンパ上皮共生（LES）

扁桃の上皮構造は大きく2つに分けられ、扁桃

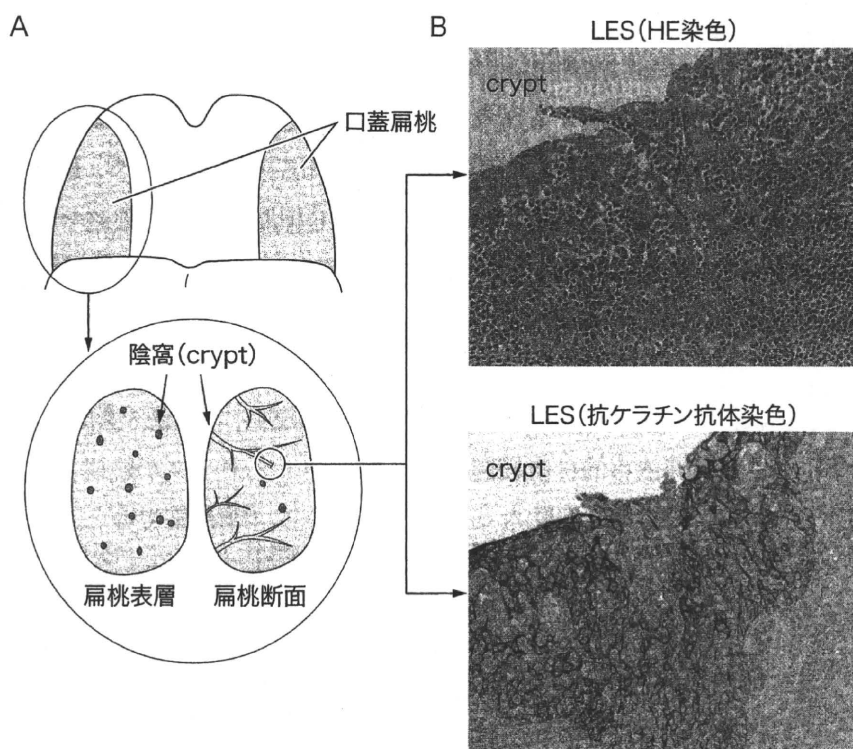


図1 扁桃陰窩とLES

- A. 扁桃表面には多数の陰窩が認められ、実質内に細かく分岐している。  
 B. 陰窩を被覆する陰窩上皮細胞はその末梢で網状構造を示し、そこにはリンパ球を主体とする免疫細胞が生理的に浸潤している。このように陰窩上皮細胞と免疫細胞が混在している状態をリンパ上皮共生（LES）とよぶ。LESの抗ケラチン抗体染色では陰窩上皮の網状構造が認められる。HE染色では多数の免疫細胞が浸潤している像が確認される。



表層を覆う粘膜上皮と陰窩上皮からなる<sup>4,5)</sup>。陰窩上皮は扁桃実質内に樹枝状に分岐しながら陥入し陰窩を形成している。このような構造的な特徴から、扁桃は外来の異物との接触面積を広くし効率的な抗原認識の場を形成していると考えられる。さらにはこの陰窩を被覆する陰窩上皮はLESを形成し免疫担当細胞との接触面をより広くしている。

LESとは陰窩上皮内に生理的に免疫細胞が浸潤している状態であり、陰窩分岐の末梢側を中心として認められる構造である。LESに存在する免疫細胞はB細胞が主体であり、T細胞、マクロファージ、樹状細胞などが陰窩上皮細胞と混在し抗原特異的な細胞間相互作用が行われ、外来抗原に対する免疫応答を行っている。LESを構成する上皮は外腔と内腔を完全に隔てる一般的なシート状構造ではなく、一部が途絶した隙間のある網状構造を呈している。走査電子顕微鏡像ではLESのリンパ球が陰窩上皮の間隙から陰窩内腔に露出する所見が認められ、リンパ球をはじめとする免疫細胞が外来抗原に直接コンタクトしていることも考えられている。自然免疫の研究から本来獲得免疫を担うB細胞が、微生物のLPSやCpG DNA、多糖などの繰り返し構造をもつ高分子であるPAMPs (pathogen-associated molecular patterns) をTLR (Toll-like receptor) を介してT細胞非依存的に直接認識し、抗体産生を行うことが次第に明らかになってきた<sup>6,7)</sup>。またBruton's tyrosine kinaseの先天的な欠失あるいは変異によって易感染性を示すX-linked immunodeficiency (Xid) ではT細胞非依存的な抗体産生が行われないことにより易感染性を呈することが知られている<sup>8-10)</sup>。これらはPAMPsによるB細胞の非特異的な抗体産生が感染防御機構に重要であることを物語っている。

また細胞表面マーカーの解析からLESに局在するDC (LES-DC) は指状陥入樹状細胞 interdigitating dendritic cell (IDC) や濾胞樹状細胞

follicular dendritic cell (FDC) とフェノタイプが異なることが報告されている<sup>11)</sup>。LES-DCはナイーブB細胞と密接しナイーブB細胞を直接刺激しているものと考えられる。外来抗原の直接的な暴露を受けるLESの構造的な特徴からこのようなLES-DCによる直接的なナイーブB細胞の刺激は、B細胞の扁桃内分化・成熟に重要であり、さらには扁桃が関与する免疫異常のメカニズムを理解する上でも重要であろう。

## 2. IRTA1 陽性B細胞とリンパ上皮共生

B細胞性腫瘍の原因遺伝子を検索する過程で、第一染色体長腕q21領域に免疫グロブリン受容体スーパーファミリーに属する相同性の高い5種類の新規遺伝子IRTA1~5 (immunoglobulin superfamily receptor translocation associated genes 1~5) が発見された<sup>12,13)</sup>。正常組織ではその中のIRTA1陽性B細胞は扁桃のLESあるいはその近傍に局在し脾臓やリンパ節にわずかに認められるのみである<sup>14)</sup>。扁桃内のこれらのIRTA1陽性B細胞は記憶B細胞や単球様B細胞であることが示唆されている<sup>15)</sup>。また、IRTA1は細胞接着分子 (CAM) とも相同性が高いことが知られており、陰窩上皮への親和性を獲得しているのかもしれない。また、上皮内B細胞は単球様B細胞とフェノタイプが類似していることがわかってきている。現在までのところこれらの上皮親和性のあるB細胞サブセットの機能的意義については不明であるが、扁桃にみられるLESの構造上、T細胞非依存的な抗体産生を担っている可能性がある。

## C. 扁桃と自己免疫疾患との関わり

### 1. 扁桃病巣感染症の歴史

病巣性感染症の歴史は、遙か紀元前まで遡るとされる<sup>16)</sup>。その当時から、局所病変が誘因とな

り全身に疾患が引き起こされるということは経験的に知られていた。病巣感染とは「細菌を有するところの限局した慢性炎症巣存在によって引き起こされる病症、この場合病巣自身からの症状はきわめて少ないかあるいは現れない程度であって、病巣から遠隔の生体内に一定の器質的ないし機能的障害を呈する病態」として定義されている。扁桃との関連ではリウマチ性狭心症との関連が初めての報告であり、ヨーロッパ諸国を中心として病巣性感染の研究が盛んに行われることとなった。その後病巣感染の本体は抗原抗体反応を主体とする液性免疫の異常として理解されるようになり、本邦においても1963年に日本扁桃研究会が開催され扁桃を病巣とする疾患について議論されるに至った。その後も臨床において各施設から掌蹠膿疱症やIgA腎症をはじめとする口蓋扁桃摘出術(以下、扁桃摘術)が奏効する様々な疾患が報告され、扁桃が全身性免疫疾患の発症とその維持に重要な位置を占めることが明らかとなり関心を集めるに至った。

## 2. 掌蹠膿疱症 (PPP)

### a. PPPにおける扁桃のLES

PPPは手掌および足蹠に無菌性膿疱を生じ、左右対称性に増悪、寛解を繰り返す、ついで発赤と

角化局面をきたすきわめて難治な皮膚疾患である。病巣扁桃症の中でも扁桃摘術による治癒率が最も高いことから、盛んに研究が行われている疾患の一つである。臨床的にPPP患者の血清中の抗ケラチン抗体価が健常者と比べて有意に上昇しており、病態の形成には液性免疫による自己免疫疾患が関与していることが示唆されている。また反復性扁桃炎 recurrent tonsillitis (RT)とPPPの扁桃組織を抗ケラチン抗体を用いて免疫組織染色を行うと、PPPでは対照のRTに比べて扁桃の陰窩上皮層が肥厚している像が認められ、扁桃実質内へ陰窩上皮細胞が陥入する特徴的な所見がみられた<sup>17)</sup>。このように拡大したLESには陰窩上皮細胞が胚中心を全周性に取り囲むような所見が多いため、これをcircular lymphoepithelial lesion with germinal center (CLG)としてPPPとRTの扁桃を比較検討すると、PPPではRTに比べてCLGの数は有意に多いことが判明した(図2)。このことからPPP患者の扁桃では上皮の陥入異常が生じていることがわかり、異常に拡大したLESはPPPの病態形成あるいはその維持に何らかの役割を果たしているものと考えられる。

### b. 陰窩上皮細胞におけるp63の発現

上皮親和性を示すp63はp53ファミリー遺伝子に属し、p53応答性DNA配列を介する転写誘

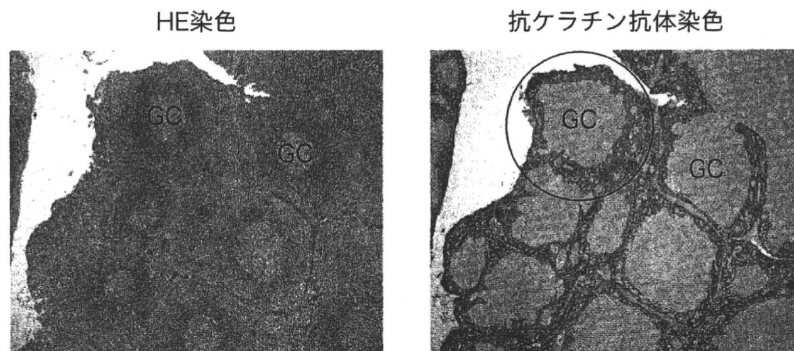


図2 circular lymphoepithelial lesion with germinal center (CLG)

LESで上皮構造が胚中心を全周性に取り囲む所見(丸印)、すなわちCLGはPPPで比較的多く認められる。

導, アポトーシス誘導, 細胞増殖抑制などに関与する<sup>18)</sup>. 一方でp63ノックアウトマウスの解析からp63は発生や分化に関与するなど, p53とは全く異なる機能をもつことがわかっている. 胸腺組織においてp63は皮質髄質の胸腺上皮細胞に特徴的な発現分布を示し, 胸腺上皮細胞によるT細胞の分化・成熟において重要な役割をしていることが示唆されている<sup>19)</sup>. 免疫組織として胸腺と構造的な類似性を示す扁桃の上皮機能の解析を行うと正常扁桃陰窩のLESの上皮細胞ではp63は基底側から表層側に全層性に発現が認められた. 一方PPP患者のLESはRT患者に比べ扁桃実質内に広くレース状に陥入するp63陽性の陰窩上皮の構造が比較的多く認められた. このことからPPP患者にみられる拡大したLESを構成する主体はp63陽性の陰窩上皮細胞であることがわかった(図3).

扁桃初代培養で得られた上皮細胞の遺伝子発現解析では, RTに比較してPPPでは有意にp63, IL-6の増加が認められた. また上皮細胞の初代培養上清を用いたELISA解析では, PPPはRTに比べてIL-6の産生が亢進していた. さらにp63をヒト上皮細胞株に遺伝子導入しその培養上清のIL-6産生をELISAにて解析するとp63遺伝子導入細胞ではコントロール遺伝子導入細胞に比べて

IL-6の優位な増加が認められた. 以上の結果から上皮細胞特異的な転写因子であるp63が扁桃上皮細胞のIL-6の発現を増加させることが示唆された. したがってPPPの扁桃においては陰窩上皮細胞のp63の発現が亢進しており, その結果IL-6の産生の亢進が惹起され, LESでB細胞を刺激する場が形成されているものと考えられる. このようなPPPにおけるLESの陰窩上皮の特徴的な形態と機能が, 臨床的に寛解再燃を繰り返し慢性的な経過を示すPPPの病態維持に関与しているのかもしれない.

### 3. IgA腎症

IgA腎症の病因はIgA1を主体としたIgAと補体C<sub>3</sub>による免疫複合体の腎糸球体メザンギウム領域への沈着であり, 高率に腎不全が進行する. 慢性糸球体腎炎の中で成人では30%以上, 小児では20%以上と最大の発症頻度を占め, 20年の経過で約40%が腎不全に陥る予後不良な腎疾患である. 本邦では1983年にIgA腎症の治療に対する扁桃摘術の有効性についての報告がなされ, IgA腎症発症と扁桃の関連性が注目されるようになった<sup>20,21)</sup>. XieらはIgA腎症と診断された患者を対象に扁桃摘術を施行した群と扁桃摘術を施行しなかった群の2群間で予後を比較検討すると扁桃摘術

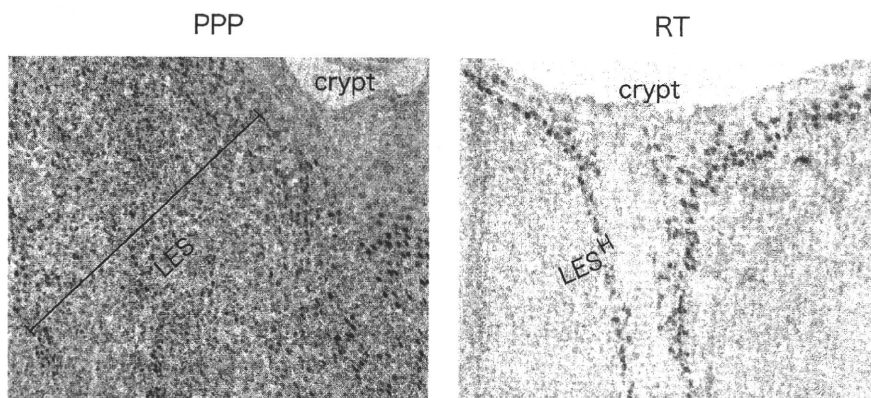


図3 PPPとRTにおけるLESの比較

PPPではRTに比べて拡大したLESが認められ, p63陽性の陰窩上皮が扁桃実質内にレース状に陥入する像がめだつ.

群の腎生存率は非扁桃摘術群に対して統計学的に有意差が認められたと報告した<sup>22)</sup>。その後IgA腎症と扁桃の関連性を示唆する報告が相次いでされるようになった。

IgA腎症患者の扁桃内リンパ球を解析すると、IgA産生形質細胞の数が増加しており、さらには *in situ* hybridization法によりIgA腎症の扁桃の胚中心には二量体形成にかかわるJ鎖のmRNA陽性細胞が多数みられる<sup>23)</sup>。すなわちIgA腎症の扁桃におけるIgAの産生は二量体IgAが中心であり、扁桃がIgA腎症において重要なIgA産生部位であることが示唆されている。さらにIgA腎症の扁桃では健常者に比べて有意にIgA1/IgA2比が上昇することも報告されている<sup>24)</sup>。またSuzukiらはIgA腎症患者の扁桃・咽頭粘膜からパラインフルエンザ菌が高率に分離されることに注目した<sup>25)</sup>。IgA腎症患者の糸球体メザンギウム領域にパラインフルエンザ菌の菌体成分が認められることから、扁桃に感染したパラインフルエンザ菌が抗原となりそれに対するIgAを主体とする免疫複合体が糸球体に沈着することが発症要因であるとの仮説を提唱した。一方で、IgA腎症患者の糸球体に沈着するIgA1のヒンジ部に糖鎖異常があることがわかり、これらの抗体は抗原非存在下で自己会合体を形成し糸球体メザンギウム領域に沈着することが報告されている<sup>26,27)</sup>。SatoらはIgA腎症患者とRT患者の扁桃を抗サイトケラチン抗体を用いてLESの陰窩上皮構造の違いを比較検討し、LESの発達低下は疾患の重症度と相関しており、IgA腎症の発症要因として重要であることを論じた<sup>28)</sup>。

近年、TNFスーパーファミリーに属するBLyS (B lymphocyte stimulator) が発見され、B細胞上に発現する受容体と結合し、成熟B細胞の増殖や免疫グロブリンの産生の増加をうながすことが知られてきている<sup>29)</sup>。BLySトランスジェニックマウスでは未熟B細胞の異常は認められないが、

脾腫、リンパ節肥大や末梢血B細胞の増多がみられ、さらに血清中に自己抗体が出現することから、BlySは自己免疫疾患の発症に関与する因子として注目されている。IgA腎症患者ではIFN- $\gamma$ の刺激下でCD1c陽性細胞のBlySの発現の上昇がみられることが報告されている。またIgA腎症の扁桃単核球でIFN- $\gamma$ の産生が亢進していることがわかっているため、産生が亢進したBlySによる扁桃B細胞の活性化がIgA腎症の発症に関与しているのかもしれない<sup>30)</sup>。

### むすび

扁桃病巣感染症の治療に対する扁桃摘術の有効性が多数報告されているにもかかわらず、疾患の明確な病態解明にはいまだ至っていないのが現状である。扁桃にはその本来の役割である外来微生物の排除という生体防御機構の一面と自己免疫疾患発症の原基となり得る扁桃病巣感染症という二面性をもち合わせている。扁桃研究は発展の途上であるが、自然免疫や粘膜免疫を対象とした研究領域の発展に牽引され徐々にその生理的機構が明らかにされ始めている。扁桃に特徴的な構造であるLESの免疫応答の解明やその主要な構成要素である陰窩上皮細胞の機能解析、LES内のB細胞ならびに樹状細胞の新しいサブセットの発見は扁桃の独自性を物語っている。扁桃のもつ生理的な機能の解明は扁桃病巣感染症に対する新しい治療法の開発に福音をもたらすに違いない。

### 文献

- 1) Slipka J. The palatine tonsil as an evolutionary novelty. *Acta otolaryngol.* 1996; 523: 8-11.
- 2) von Gaudecker B, Muller-Hermelink HK. The development of the human tonsilla palatina. *Cell Tissue Res.* 1982; 224: 579-600.
- 3) 朝倉光司, 山中 昇. 扁桃50のQ&A. 1版. In: 形浦昭克, 編. 東京: 南山堂; 1988. p. 10-4.
- 4) 磯村源蔵, 酒井一由. 上皮—リンパ共生. *生体の科学.* 2004; 55: 454-5.

- 5) Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998; 19: 414-21.
- 6) Vos Q, Lees A, Wu ZQ, et al. B-cell activation by T-cell-independent type 2 antigens as an integral part of the humoral immune response to pathogenic microorganisms. *Immunol Rev*. 2000; 176: 154-70.
- 7) Fields ML, Metzgar MH, Hondowicz BD, et al. Exogenous and endogenous TLR ligands activate anti-chromatin and polyreactive B cells. *J Immunol*. 2006; 176: 6491-502.
- 8) Kerner JD, Appleby MW, Mohr RN, et al. Impaired expansion of mouse B cell progenitors lacking Btk. *Immunity*. 1995; 3: 301-12.
- 9) Reid RR, Prodeus AP, Khan W. Endotoxin shock in antibody-deficient mice: unraveling the role of natural antibody and complement in the clearance of lipopolysaccharide. *J Immunol*. 1997; 159: 970-5.
- 10) Martin F, Kearney JF. Positive selection from newly formed to marginal zone B cells depends on the rate of clonal production, CD19, and btk. *Immunity*. 2000; 12: 39-49.
- 11) Takahashi K, Nishikawa Y, Sato H, et al. Dendritic cells interacting mainly with B cells in the lymphoepithelial symbiosis of the human palatine tonsil. *Virchows Arch*. 2006; 448: 623-9.
- 12) Hatzivassiliou G, Miller I, Takizawa J, et al. IRTA1 and IRTA2, novel immunoglobulin superfamily receptors expressed in B cells and involved in chromosome 1q21 abnormalities in B cell malignancy. *Immunity*. 2001; 14: 277-89.
- 13) Miller I, Hatzivassiliou G, Cattoretti G, et al. IRTAs: a new family of immunoglobulinlike receptors differentially expressed in B cells. *Blood*. 2002; 99: 2662-9.
- 14) Attygalle AD, Liu H, Shirali S, et al. Atypical marginal zone hyperplasia of mucosa-associated lymphoid tissue: a reactive condition of childhood showing immunoglobulin lambda light-chain restriction. *Blood*. 2004; 104: 3343-8.
- 15) Falini B, Tiacci E, Pucciarini A, et al. Expression of the IRTA1 receptor identifies intraepithelial and subepithelial marginal zone B cells of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Blood*. 2003; 102: 3684-92.
- 16) 形浦昭克. 扁桃病巣感染症—発現機序の解明と臨床への応用—. In: 形浦昭克, 編. 第87回日本耳鼻学会総会宿題報告モノグラフ; 1987. p. 1-217.
- 17) Koshiba S, Ichimiya S, Tonooka A, et al. Tonsillar Crypt Epithelial Cells of Palmoplantar Pustulosis Produce Interleukin-6 under the Control of p53-Homologues. *IMMUNOLOGY* 2006. 2006 May 12-16; Boston, MA. USA.
- 18) Yang A, McKeon F. P63 and P73: P53 mimics, menaces and more. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*. 2000; 1: 199-207.
- 19) Kikuchi T, Ichimiya S, Kojima T, et al. Expression profiles and functional implications of p53-like transcription factors in thymic epithelial cell subtypes. *Int Immunol*. 2004; 16: 831-41.
- 20) 杉山信義, 増田 游. 慢性扁桃炎を伴うIgA腎症8例の扁桃摘効果. *日扁桃誌*. 1983; 22: 132-7.
- 21) 相馬新也, 三部重雄, 氷見徹夫, 他. 扁桃摘により軽快したIgA腎症の1例. *日扁桃誌*. 1983; 22: 138-43.
- 22) Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2003; 63: 1861-7.
- 23) Bene MC, Hurault De Ligny B, Kessler M, et al. Confirmation of tonsillar anomalies in IgA nephropathy: a multicenter study. *Nephron*. 1991; 58: 425-8.
- 24) Itoh A, Iwase H, Takatani, et al. Disordered balance of IgA subclass production in the tonsils of some IgA nephropathy patients. *J Nephrol*. 2005; 18: 575-81.
- 25) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet*. 1994; 343: 12-6.
- 26) Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, et al. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*. 1993; 104: 172-82.
- 27) Wang Y, Zhao MH, Zhang YK, et al. Binding capacity and pathophysiological effects of IgA1 from patients with IgA nephropathy on human glomerular mesangial cells. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136: 168-75.
- 28) Sato Y, Hotta O, Taguma Y, et al. IgA nephropathy with poorly developed lymphoepithelial symbiosis of the palatine tonsils. *Nephron*. 1996;

- 74: 301-8.
- 29) Mackay F, Schneider P, Rennert P, et al. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 231-64.
- 30) Goto T, Bandoh N, Yoshizaki T, et al. BAFF up-regulates in vitro IgA production stimulated with CpG-ODN in tonsillar mononuclear cells. *International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways.* 2006 Aug 31-Sep 3; Siena, Italy.

### 3. 結核病巣と T 細胞免疫応答

札幌医科大学病理学第 1 講座 重原 克則

同 講師 田村 保明

同 教授 佐藤 昇志

札幌鉄道病院呼吸器科 四十坊典晴

**key words** *M. tuberculosis*, dormancy, reactivation, host immuneresponse

#### 動 向

結核症はいまだ、発展途上国を中心に世界人口の約 1/3 が感染し、毎年約 800 万人以上が新規発病し、約 175 万人が死亡している人類にとって最大の感染症の 1 つである (2003 年, WHO 推定)。結核菌の属する抗酸菌群は原核細胞に属し、地球上の生命誕生からほどなく発生したと考えられている。*M. ulcerans* は数億年前にゴンドワナ超大陸に生息していたという証拠がある<sup>1)</sup>。現在の遺伝子解析からはヒト型結核菌は結核菌群の共通祖先から分化し、ヒトを中心に宿主を絞り進化を遂げたと考えられる<sup>2)</sup>。結核菌は免疫不全状態がなければ、通常は結核菌に対する感受性の高い宿主に 10~30% くらい感染し、さらにその約 1 割が発病をすると考えられる。感染した宿主は遅延型過敏症を主体とする特異的な肉芽腫性免疫応答が成立するが、それにもかかわらず約 1 割の宿主は一生の間に発病に至る。最近、結核菌は低酸素状態の肉芽腫内に呼吸、代謝を変化させ、低活動状態で長期間潜伏し発病に至ることが明らかになってきた (菌にとっては dormancy, 宿主にとっては latency)<sup>3,4)</sup>。感染症からの“疫”を免れるという本来の目的からは、この成立した特異的抗結核免疫は不完全であるといわざるをえない。本稿

ではこれらにかかわる要因を宿主の免疫応答の側面から最新の知見を通じて検討したい。

#### A. 結核病巣の成立

##### 1. 肺マクロファージ系細胞への感染

空気感染による感染様式で結核菌が呼吸細気管支や肺胞に到達するとマクロファージを中心に一部に感染が起こると考えられている。図 1a に示す通り、マクロファージ表面に存在するレセプター〔補体レセプター, mannose レセプター, Toll-like receptor (TLR), Fc $\gamma$  レセプター, surfactant protein (SP) レセプター〕を介してマクロファージ内に侵入する。マクロファージには病原菌を消化、殺菌する種々の機構が存在するが、結核菌はこれらの機構に抵抗性のメカニズムを有し細胞内寄生菌としマクロファージ内で増殖する〔tryptophane-aspartate containing coat protein (TACO) による phagosome-lysosome fusion の阻害, phagosome 内の pH 低下の抑制, lipoarabinomannan (LAM) による活性酸素産生の抑制等〕 (図 1a)。

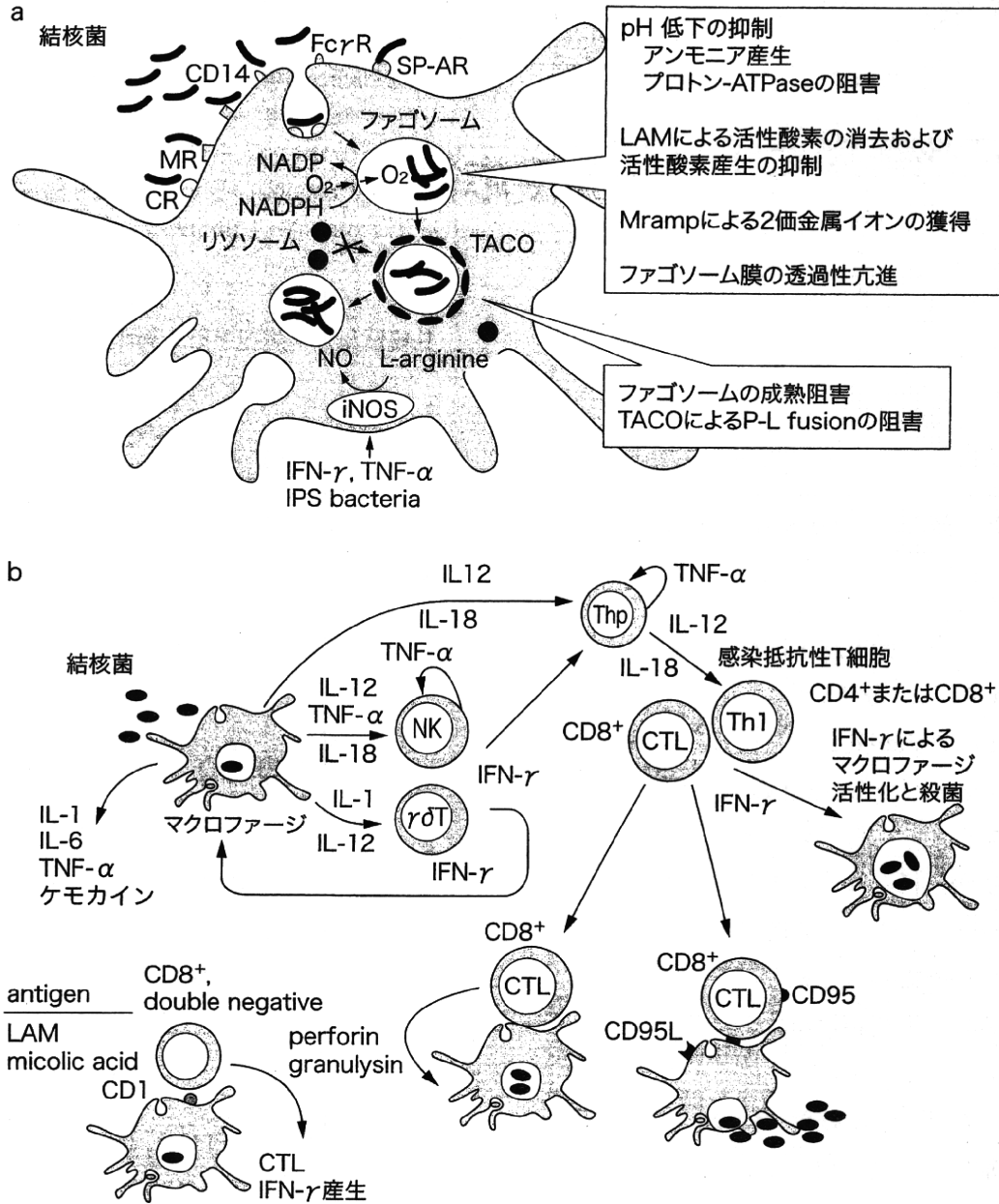


図1 マクロファージ内における結核菌の抵抗性と抗結核防御免疫の成立

- a. マクロファージの殺菌機構と結核菌の抵抗性。  
 CR: 補体レセプター, MR: mannoseレセプター, SP-AR: surfactant protein Aレセプター, TACO: tryptophane-aspartate containing coat protein
- b. 抗結核防御免疫 (特に初感染時) の全体像。多くの免疫担当細胞やサイトカイン, ケモカインの関与で成立する。同時に特異的肉芽腫の形成も進行する。

2. 初感染防御反応

マクロファージは結核菌を貪食するとそれが引き金となって種々のサイトカインやケモカインを産生し、感染の場にT細胞やその他の炎症細胞を動員する。また、IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ やIL-1

はNK細胞や $\gamma\delta$ T細胞からのIFN- $\gamma$ 産生を誘導する。IFN- $\gamma$ はマクロファージを活性化してその殺菌能を高め、特異的防御免疫が成立するまでの間、菌の増殖を最小限に抑える(図1b)。また、マクロファージ上にTLRが発現しており、特に、



TLR2, 4が結核菌体成分と結合しマクロファージ内にシグナル伝達することが判明している。TLR2は19-kDa mycobacterial lipoproteinと結合し、細胞内のIL-12やnitric oxide synthase 2 (NOS2)を誘導する<sup>5)</sup>。TLRからのシグナルはMyD88からNF- $\kappa$ Bを介して特異免疫の成立に必要なサイトカインを誘導する。

### 3. 結核菌特異的感染(防御)免疫の成立

感染マクロファージや樹状細胞 dendritic cell (DC)が抗原提示細胞 antigen presenting cell (APC)となりT細胞応答を惹起する。CD4<sup>+</sup>T細胞では感染マクロファージファゴソーム内の菌体成分はclass II transactivator (CIITA)を介してMHC class IIの経路に入り<sup>6)</sup>、Th1に分化したCD4<sup>+</sup>T細胞が誘導され大量のIFN- $\gamma$ を産生する。一方、CD8<sup>+</sup>T細胞ではvesicleやファゴソーム膜の孔から菌体成分がcytosolに移行し、transporter of antigen processing (TAP)に運ばれclass Iの経路に入るのに加え、同菌体成分やアポトーシスによる感染マクロファージ死細胞の菌体成分をDCが捕捉し、cross presentationとして、IL-12やIL-18の存在下に補助分子とともに抗原提示を行い、CD8<sup>+</sup>T細胞を誘導すると推測されている。最近、結核感染細胞がmethylglyoxalを産生し、結核感染細胞のアポトーシスをうながしDCによるcross presentationを促進している報告がある<sup>7)</sup>。誘導されたCD8<sup>+</sup>T細胞はキラー活性を有しIFN- $\gamma$ 産生を伴う。結核菌の脂質抗原はCD1を介してCD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>細胞やCD8<sup>+</sup>細胞を、さらに抗原特異的 $\gamma\delta$ T細胞も誘導される。これらに加え、サイトカイン、ケモカインカスケードとともに、感染マクロファージを中心にリンパ球や単球系細胞が集積し肉芽腫が形成され、抗原の処理やさらなる感染の拡大を防ぎ、特異的感染防御免疫が成立する(図1b, 図3)。このように種々の細胞や液性因子の協調のもとに成

立している反応であるが、どの要因が相対的に感染防御に寄与しているかKOマウスを用いて実験した結果が図2である<sup>8)</sup>。IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup>、NOS2<sup>-/-</sup>、 $\alpha\beta$ TCR<sup>-/-</sup>、class II<sup>-/-</sup>の順に結核菌は増殖し、class I<sup>-/-</sup>とWT+ $\gamma\delta$ <sup>-/-</sup>は増殖後一定数でとどまる(図2)。

いままでの観察により、結核感染した人の10%前後の人が生存中に結核を発病し(再発, 再感染)、遺伝的に感受性個体と考えられるが、現在、ヒトの遺伝子解析は進行中であり詳細な結果が明らかとなるには時間を要す。最近の結核病巣の免疫組織学的検討から空洞病変のみならず、安定している結核腫からも免疫応答は認められるにもかかわらず、ほとんどの例で結核菌が検出可能である。Seiler<sup>9)</sup>とUlrichs<sup>10)</sup>らはpolyclonal rabbit anti-*M. bovis* Bacille-Calmette-Guérin serum (pAbBCG)を使用して、従来のZiehl-Neelsen染色では染まらない結核菌の検出を報告しており、多くは結核菌のdormancy(臨床的にはlatency)による細胞壁の変化によるものと推測している。このように結核菌は感染防御免疫の成立後、dormant stateに移行し、宿主内の免疫機構から逃避しながら生き長らえ(latent infection)、時に再活性化(resuscitation and reactiva-

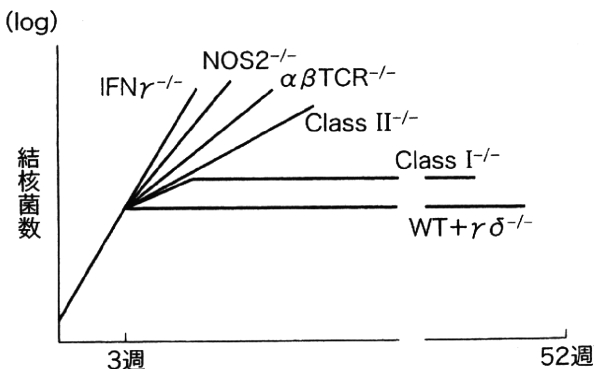


図2 結核関連免疫応答分子のノックアウトマウスにおける結核感染の予後

C57BL/6マウスのIFN- $\gamma$ 、NOS2、 $\alpha\beta$ TCR、MHC class I、class II、 $\gamma\delta$ 分子をそれぞれノックアウトし、気道感染における予後を比較した。WTマウスも最終的には呼吸不全で死亡する(文献8を改変)。

tion) すると考えられる。この問題は今後の結核研究の上で最も大きな問題である。菌と宿主側の要因に分けて最近の知見をもとに考察したい。

## B. Dormant stateの結核菌

結核肉芽腫内は一般に血管に乏しく、周囲を線維芽細胞で囲まれており、類上皮細胞が変成を起こすと酸素や栄養素の供給が乏しくなると考えられるが、そのような状況下で菌は分裂せずに冬眠状態のように存在していると考えられる。このような結核菌のモデルとして、Wayne modelがある。Muttucumaru<sup>11)</sup>らは aerobic, microaerophilic [O<sub>2</sub> concentration 1%, non-replicating persistence 1 (NRP1)], anaerobic (O<sub>2</sub> concentration 0.06%, NRP2) の条件で結核菌を培養した。NRP2では菌の増殖は停止する。Voskuil<sup>12)</sup>らは 0.2%O<sub>2</sub> と低濃度の NO を用いて結核菌の mRNA の発現を DNA microarray で検討したところ、発現する 48 の dormancy survival regulator (DosR) gene を見出し、dormancy regulon と名づけた。これらの検討で、Rv3134c, *dosR* (3133c), Rv313c2 が他の遺伝子の発現に関与していることや heat shock protein X の  $\alpha$ -crystallin は *dosR* により誘導されることが示された。 $\alpha$ -crystallin は結核患者の血清中にも存在するが、dormant state で発現が増加するタンパクである<sup>13)</sup> (表1)。現在のところ結核菌は酸素や栄養の供給に応じ、その環境に対応して代謝を変化させると考えられるが、現在同定された遺伝子産物の役割は不明なことが多く、今後さらなる検討が必要である。また、最近 *Micrococcus luteus* で明らかになった resuscitation promoting factor (Rpf) と同様な働きをする *rpf*-like gene の存在が結核菌でも認められ、結核菌の dormant state からの生き返りの役目に関与することが明らかとなった<sup>14)</sup>。

## C. Dormant stateの結核菌に対する宿主側の免疫応答

前述のように剖検や生検等で認められる結核腫や治癒巣で、免疫応答が認められる一方で結核菌の検出が確認される。実験的にも Cosma<sup>15)</sup> らはカエルと zebrafish の系に *M. marinum* を感染させ肉芽腫を形成した後に、再度同菌が感染するか試したところ再感染が確認され、防御免疫が十分に作用していないことが明らかとなった。これを裏づけるように、Shi<sup>16)</sup> らはマウスの系で Th1 immunity が成立すると結核菌の transcription pattern が dormancy の状態に変化することを実証している。これらのことをふまえ、潜在性感染状態を呈する宿主の免疫応答が十分に作用できず、再発をきたす原因は、いくつか考えられる。

### 1. 結核菌処理細胞の遺伝的感受性

結核発病者も結核菌に強く曝露した未発病者に比べ Th1 型の免疫はやや低下しているが成立はしている。むしろ、マクロファージ等の処理能力に低下があるのではないかという疑問がある。実際に、マウスでは結核菌を吸入させても抵抗性の系統では肉芽腫性反応を形成することなく、菌を処理できる。これらの現象にかかわる要因としては、マクロファージの自然抵抗性を司る natural resistance macrophage protein 1 (Nramp1) や TACO が候補にあげられる。

### 2. 結核菌特異的記憶 T 細胞

結核菌に対する免疫反応が成立すれば記憶 T 細胞も出現するが<sup>4)</sup>、結核菌が dormant state に移行するとともに *DosR* 遺伝子に支配され抗原も変化し発現量も少なくなることが考えられる。結核菌感染増殖期から誘導された炎症局所に存在する effector memory T 細胞 (T<sub>EM</sub>) は抗原の変化で徐々に消失し、流入リンパ節に存在する central

表1 低酸素状態で発現が増加する結核菌遺伝子群

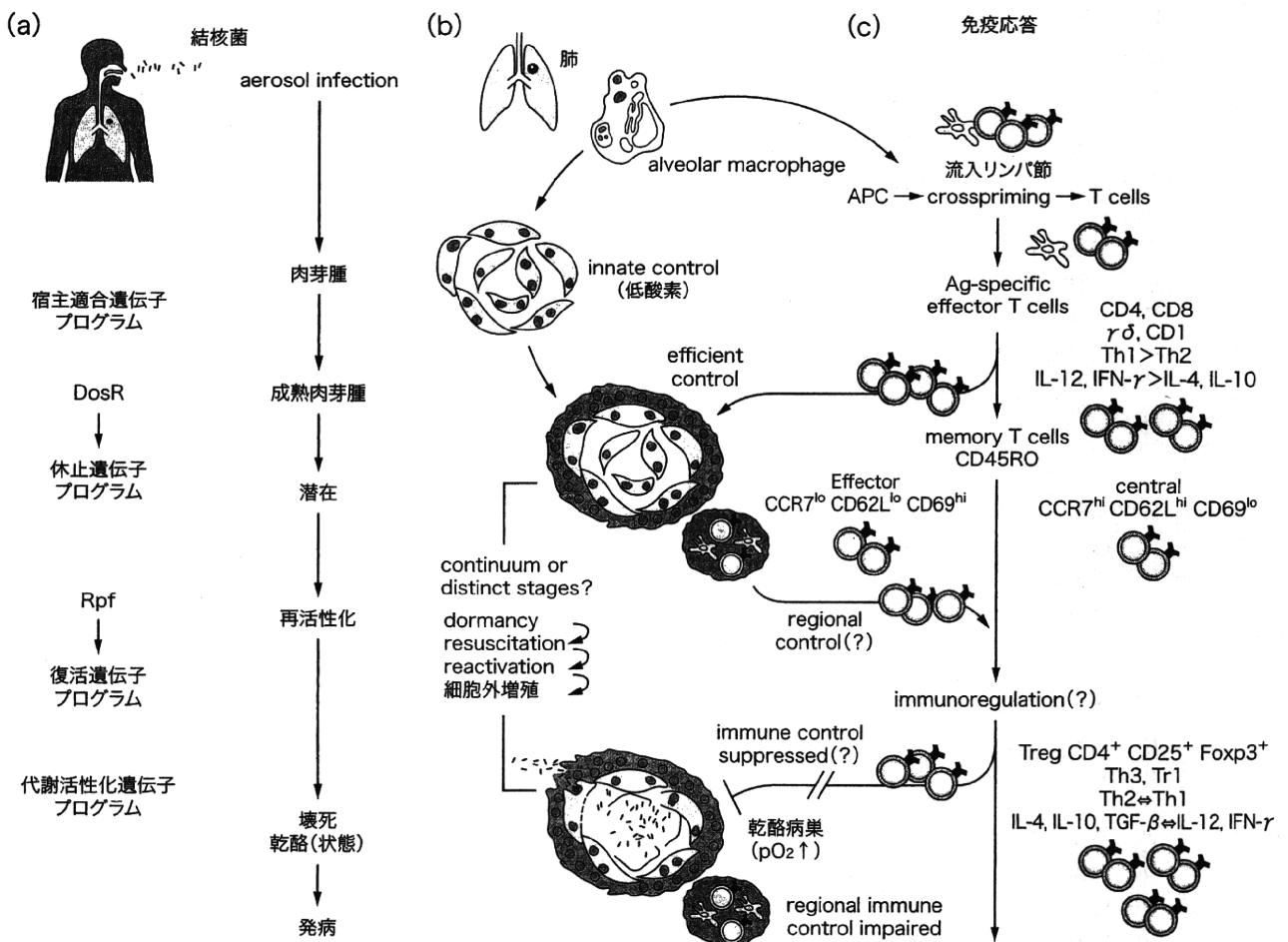
結核菌 (H37Rv) を 0.2%O<sub>2</sub>, 2 時間で培養し, コントロール (O<sub>2</sub> > 20%) と比べ mRNA の発現量が 2 倍以上増加した遺伝子を列挙した (DNA マイクロアレイにより解析). HP: hypothetical protein, CHP: conserved hypothetical protein (文献 13 を改変)

Rv no.	遺伝子	Ratio (> 2)	遺伝子産物
Rv0079		11.6±3.5	HP
Rv0080		7.6±2.1	HP
Rv0081		3.5±1.1	Transcriptional regulator
Rv0569		18.4±4.0	CHP
Rv0572c		13.9±7.8	HP
Rv0574c		3.8±1.7	CHP
Rv1264		2.4±0.2	Similar to adenylate cyclases
Rv1592c		3.1±0.7	CHP
Rv1733c		12.6±4.1	Possible membrane protein
Rv1734c		9.8±7.8	HP
Rv1736c	<i>narX</i>	3.0±0.8	Fused nitrate reductase
Rv1737c	<i>nark2</i>	12.0±3.0	Nitrite extrusion protein
Rv1738		63.3±37	CHP
Rv1739c		3.9±1.1	Possible sulfate transporter
Rv1813c		14.7±9.8	CHP
Rv1997	<i>ctpF</i>	8.8±6.0	Probable cation transport ATPase
Rv1998c		4.7±1.2	CHP
Rv2003c		11.4±7.2	CHP
Rv2005c		8.5±2.7	CHP
Rv2007c	<i>fdxA</i>	22.0±9.9	Ferredoxin
Rv2028c		3.3±1.2	CHP
Rv2029c	<i>pfkB</i>	12.2±6.9	Phosphofructokinase II
Rv2030c		19.1±14	CHP
Rv2031c	<i>acr,</i> <i>hspX</i>	13.6±3.1	14-kDa antigen, heat shock protein
Rv2032		43.9±16	CHP
Rv2428	<i>ahpC</i>	3.8±1.2	Alkyl hydroperoxide reductase
Rv2623		6.8±2.3	CHP
Rv2624c		44.3±34	CHP
Rv2625c		6.3±2.8	CHP
Rv2626c		37.4±7.4	CHP
Rv2627c		17.0±6.3	CHP
Rv2628		4.8±1.1	HP
Rv2629		6.8±1.3	HP
Rv2630		3.9±1.1	HP
Rv2659c		3.7±1.5	PhilRV2 integrase
Rv3126c		20.9±7.3	HP
Rv3127		33.1±14	CHP
Rv3128c		11.7±4.6	CHP
Rv3129		38.6±15	CHP
Rv3130c		26.6±16	CHP
Rv3131		4.3±1.1	CHP
Rv3132c		9.1±3.9	Sensor histidine kinase
Rv3133c	<i>dosR</i>	13.8±10	Two-component response regulator
Rv3134c		10.6±2.5	CHP
Rv3841	<i>bfrB</i>	8.1±2.9	Bacterioferritin
Rv3842c	<i>glpQ</i>	16.9±1.4	Phosphodiesterase
Rv3908		3.7±1.5	CHP

memory T細胞 (T<sub>CM</sub>) のみが存在することになると推測される。このような状況になれば、結核菌の再活性化の時に、十分なT<sub>EM</sub>やT<sub>CM</sub>細胞が防御免疫として作用しない可能性が生じる。また、一方で、抗原の持続的刺激はeffector T細胞 (T<sub>eff</sub>) のみ誘導し、記憶 T細胞を枯渇化もしくは生じさせない可能性も報告されている<sup>17)</sup>。

**3. Th1 型免疫反応優位性の低下と抑制性T細胞非結核性抗酸菌の曝露や寄生虫感染の多い発展**

途上国では初回BCG接種の成績が悪いが、原因としてこれらの持続的曝露や感染により個体の免疫反応の基盤がTh2型にシフトしていて、その状況で高濃度の結核感染が起こるとTh1型のみならずTh2型の免疫反応を誘導することが報告されており、産生されるIL-4の作用により抗結核免疫の抑制につながる<sup>18,19)</sup>。また、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>regulatory T細胞 (Treg) は本来自己抗原との免疫反応を抑制するが、最近TLRを介して結核菌体成分に反応することが示され



**図3 (a) 結核菌遺伝子プログラム, (b) 生体の結核病変と (c) 結核免疫応答との相互関係**

結核菌の遺伝子プログラムが宿主への感染から特異的結核病巣が形成されると、肉芽腫内の結核菌は低酸素状態やNOの作用で潜伏感染 (dormancy gene) プログラムに変化する。これにより結核菌の抗原性が変化し、結核病巣成立時の免疫応答は保たれているが、肉芽腫内の潜伏結核菌に対する局所的免疫応答が存在するかは明らかではない。その後、何らかの原因で結核菌が復活遺伝子 (resuscitation gene) プログラムに移行し、結核菌が復活から再活性化し増殖する。この時に、初感染時に成立した抗結核免疫の記憶が保たれて有効であるかも明らかではない。これはあくまでも1つの仮説であるが系統的に理解しやすく、これからの研究の方向性も示唆する仮説であろう (文献4を改変)。