

統発生上もっとも初期に分岐したと考えられている<sup>21, 31</sup>。結核菌群の発生とその進化はヒトとの密接な関係が常に議論されるところであるが、*M. canetti* の分離例が原始人類の起源とされる「アフリカの角（アフリカ大陸東端）」周辺に集中していることは興味深い点である<sup>41, 51</sup>。

*M. canetti* の地理的偏在は結核菌群がいち早く人類を宿主として適応進化を達成し、やがて起こった地理的拡散にともなって世界各地に伝播し

た可能性を示唆するものである。

また、ほとんどの結核菌群にみられる宿主限局性（自然環境下で生存できず、感染宿主からの直接的な伝播によって拡散する）とは相反して、*M. canetti* には環境リザーバーの存在が示唆されている<sup>61</sup>。すなわち、*M. canetti* は他の結核菌群にきわめて近い系統でありながら、非結核性のマイコバクテリウム属菌に、より近い性質を保持していると言える。ここには、環境中で幅広い生存力を誇る抗酸菌の中にあつて、高等生物にニッチ（生存環境）を求めて徐々に適応してきた結核菌群の進化戦略を俯瞰することができるだろう。

表1 結核菌群に属する菌種とその自然宿主

種名	自然宿主
<i>Mycobacterium canetti</i>	ヒト, 環境(?)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ヒト
<i>Mycobacterium africanum</i>	ヒト
<i>Mycobacterium microti</i>	ネズミ
<i>Mycobacterium pinnipedii</i>	アザラシ
<i>Mycobacterium caprae</i>	ヤギ
<i>Mycobacterium bovis</i>	ウシ
<i>Mycobacterium mungi</i>	マンダース

(文献6～9より)

### III 結核菌群の分子系統：ヒト結核菌と動物適応株

*M. bovis* はヒトに対して弱毒性を示し、古くはBCGワクチンのリソースとして用いられてきたことから、我々にとって馴染みの深い菌種である。英国などの一部地域を除いて患者からの分離例は少なく、ヒト結核菌とは異なる菌種として認識されている。ヒト結核菌が明瞭にヒトの病原体とされているのに対し、*M. bovis* はズーノーシス

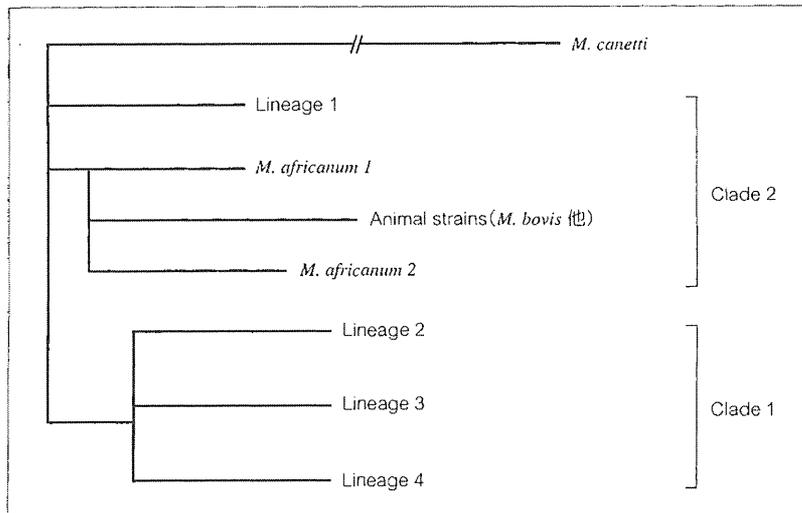


図1 結核菌群の分子系統樹（概略）

全体としてはヒト結核菌のみによって構成される Clade 1 と複数の種が混在する Clade 2 に大別される。*M. canetti* はもっとも初期に分岐した菌種であり、進化的にはこれらの Clade に属さない。(文献7, 8より)

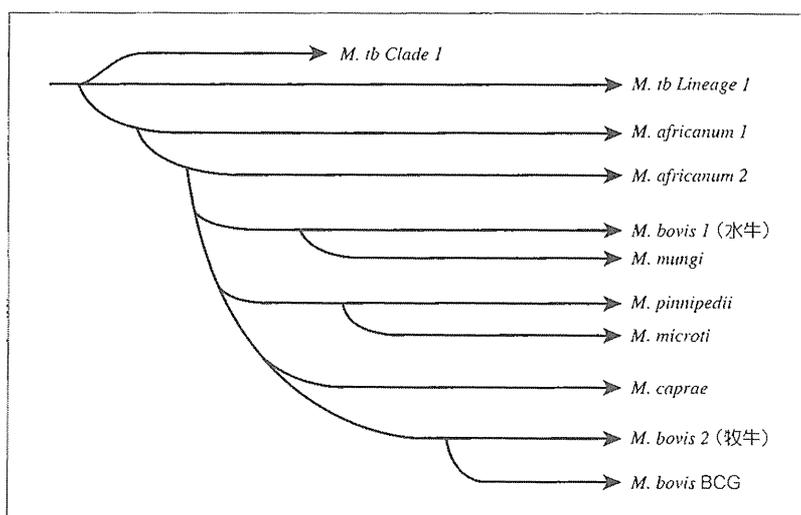


図2 ヒト以外の動物種を自然宿主として感染する結核菌群の系統分岐

*M. bovis*をはじめとしたこれらの各菌種は自然宿主に従って種定義された後、分子系統解析によって単一の系統群 (animal strains, Clade 2) の中で派生したことが確認されている。  
(文献7~9より)

(人畜共通感染症)の起因菌と捉えられ、その自然宿主はウシである。このような背景から、これらの進化発生はかつて同一種であったヒト結核菌と *M. bovis* がそれぞれの宿主と出会い、感染と伝播をくり返す中でやがて種分岐したと考えるのが通説であった。

図1は現在知られている結核菌群の分子系統樹の概略である。全体としては2群 (Clade 1, 2) に大別される中で、*M. bovis* は他の動物種から分離される菌種とともに Clade 2 の1系統群の中で集中的に派生してきたことがわかる (図2)<sup>7)~9)</sup>。このことから、現存する結核菌群はその遺伝的多様性にもかかわらず、ほとんどの場合においてヒトへの病原性を維持しており、*M. bovis* を中心とした系統群は例外的に異種への感染に適応し得えた“Animal Strains (動物適応株)”<sup>7)</sup>であるという構造が見えてくる。すなわち、*M. bovis* は結核菌群の中から分岐した個性的な一亜種という位置づけがより正しく、単なる近縁菌種として認識することは正確ではない。両者のゲノム比較からは、何らかの宿主適応に関する新たな知見が見出されることが期待される。

多様な宿主適合性を示す動物適応株と、ヒトを限定的な宿主として選択したヒト結核菌という二相性の構図は進化的にも興味深いところである。結核患者からの分離とその生化学的性状から定義されてきたヒト結核菌は、分子系統的には動物適応株に近傍の Lineage 1 と、ヒト結核の起因菌のみによって構成される Clade 1 に分類される。これらはヒトに結核をもたらす病原菌として区別されることなく、「ヒト結核菌」として定義されて今日に至っている。しかし、ヒトに病原性を発揮し、ヒトを介して伝播・拡散するという生存戦略を獲得できた系統群は Clade 1, 2 それぞれの中で独立的に発生し、病原体として現存していることになる。それぞれがヒトを宿主として選んだことによって、ヒトの生物学的成功にともなって結核菌群の中で一大勢力を築き上げているのである。

#### IV ヒト結核菌の系統群が示す地理的分布と進化適応

結核菌群のうち、動物適応株を含まない系統群グループである Clade 1 は3つの単系統群 (Line-

(1427) 27

表2 ヒト結核菌の代表的な系統群とおもな分布地域

系統群	呼称	おもな分布 (分離) 地域
Lineage 1	EAI <i>M.africanum</i>	フィリピン, インド洋沿岸 西アフリカ
Lineage 2	Beijing	東アジア
Lineage 3	CAS	中央アジア, 東アフリカ
Lineage 4	LAM	南アメリカ, 地中海沿岸
	C	ヨーロッパ, 北アメリカ, 中央アフリカ
	Haarem	ヨーロッパ, 北アメリカ, 中央アフリカ

\*別菌種として定義されているが、ヒトを自然宿主とした結核菌群であり、系統上本表に加えることが望ましいと考えられるため記載した (文献7, 8, 10より)

age 2 ~ 4) によって構成されており、すべて結核患者から分離されたヒト結核菌によって占められている (図1)。Clade 2 に属する Lineage 1 も含め、ヒト結核菌の4つの系統群は地理的に均一に分布しているのではなく、特定の地域で優先的に定着し、その分布勢力を保持していることがわかっている (表2)。このような地理的偏在性が構築された理由は今のところ定かではないが、さまざまな推察がなされているところである。

系統群同士の分岐年代はおよそ3~5万年前と推定されている一方で、各系統群は比較的クローン性が高く、およそ数千年程度の期間で爆発的に拡散したことが示唆されている<sup>7)</sup>。この背景には、数万年前に起こったとされるヒトの移住 (地理的拡散) と過去数千年間で起こった人口増加 (地理的定着) が関連している可能性がある<sup>7) 8)</sup>。一方で、各系統群とその優先地域における人種のあいだには、その居住地にはかかわらない相関性が見出されており、必ずしも地域的なバイアスのみならず、宿主側の人種特異性にすでに適応を始めていると考える論文もある<sup>10) 11)</sup>。

結核菌系統群を対象として精力的に研究が進められているのは「北京型 (Beijing family)」と呼ばれる Lineage 2 である<sup>12)</sup>。この系統群は東アジアにおける優先株であり、特にわが国では臨床分離株の約8割を占めている。北京型結核菌はニューヨークでの多剤耐性結核の集団事例をはじめ、世

界各地で散発的にアウトブレイクの原因菌となった<sup>13)</sup>ことから、病原性が他の系統群に比べて高いと推察された経緯がある。そのため、菌株特異的な病原性因子の探索とともに、東アジアでの定着要因についてさまざまな観点から研究が進められている。とりわけ、細胞壁を構成する糖脂質成分などに特徴があり、抗原性が他の系統群と異なるため、結核菌の侵入を抑制する自然免疫機構やBCGによる集団免疫からのエスケープが成立している可能性が示唆されている<sup>14)~16)</sup>。また、アジア人種における北京型結核菌による再発リスクは他の組み合わせと比較して著しく高いとする疫学統計も報告されている<sup>17)</sup>。

統合的な結核菌の多様性分析としては、次世代シーケンサーによるゲノムワイドな菌株多型情報が蓄積されており、ウェブ上で公開されている<sup>18)</sup>。同サイトでは前述したすべての系統群から抜粋された31株の代表的菌株について、そのゲノム個性 (点変異) を容易に抽出できるようになっている (2011年3月現在)。このようなデータ群から結核菌全体を俯瞰することで結核菌の生存にとって重要な遺伝子群が抽出可能となる。たとえば、Comasらは結核菌ではヒト抗原エピトープを規定するペプチド領域をコードする塩基配列が有意に保存されていることを報告した<sup>19)</sup>。この結果は、結核菌にとってヒト抗原性が損なわれることが自然選択的に不利であり、そのような変異が淘汰圧

として作用する可能性を示唆している。

一方で、各系統群の特異性に焦点を当てることにより、地理的特異性、あるいは人種・民族への適応進化に関連する遺伝的要因が結核菌ゲノムから見出されるかもしれない。

## V わが国における結核菌 —その特異性と遺伝的多様性—

わが国の結核は明治～昭和初期における大蔓延が社会的に大きな爪痕を残し、一時は「国民病」とさえ言われてきた経緯がある。2011年現在、わが国では70歳以上の高齢者における発症が患者全体の約半数を占め<sup>20)</sup>、その大部分が過去における感染と高齢化にともなう再燃性結核であろうと考えられている。

前述したように、わが国の臨床分離株は北京型結核菌が全体の約8割を占めている。北京型結核菌は、ある特定の領域におけるIS6110挿入の有無

で「祖先型 (Ancient)」と「蔓延型 (Modern)」に分類できる。挿入がない北京型結核菌は「祖先型」、挿入がある北京型結核菌は「蔓延型」と定義されている。筆者らの調査研究により、わが国由来の北京型結核菌は70～80%が「祖先型」に属しており、世界各地で報告が相次ぐ蔓延型とは異なる菌株が主流となっていることが明らかとなってきた<sup>21) 22)</sup>。

わが国の北京型結核菌は蔓延型を含めて5つの亜系統群によって構成されており、蔓延型が優先的に分離される他地域とは異なり、特異的かつ多様性が高い集団構造を保持している(図3)。このような菌株構成は国内のどの地域においてもおおむね一致しており、その進化過程、集団ダイナミクス、宿主適応モデルとして興味深い研究対象となっている。

現在、我々は国内の臨床分離株を対象としたゲノム比較解析を進めている。これらのデータをも

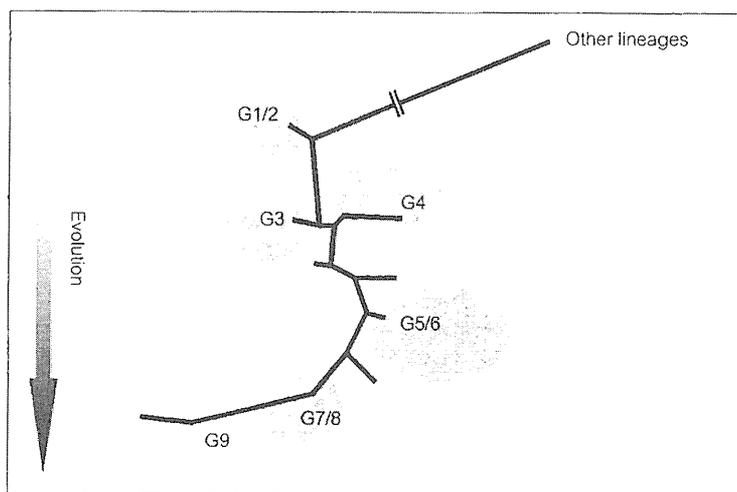


図3 既知 SNPs (10カ所) に基づいた北京型結核菌の分子系統樹

各亜系統群(楕円)は遺伝子欠損(RD)をはじめ、各種変異を蓄積しつつ遺伝的に分岐しながらわが国で定着している。本文の「祖先型 (ancient)」は本分類ではG1～G6群、「新異型 (modern)」はG7～G9群がそれぞれ対応する。楕円の大きさはわが国における出現頻度を示しており、5つの亜系統群(G1/2, G3, G4, G5/6, G7/8)がおもな構成要素である。海外では新異型が高頻度に分離されることが知られており、特に祖先型が多いわが国の菌株構成と大きく異なっている。

(文献 21, 22 より)

とに国内で構築された結核菌の遺伝的多様性の全体像を把握するとともに、その定着要因や歴史的・分子進化学的経緯を推察することを進めている段階である。

## VI おわりに

病原体研究のストラテジーは、型別解析やゲノム比較にもとづいた菌株個性の認識が進むにつれて、臨床株とその遺伝的多様性を含めたより広範な意味での病原体理解に迫りつつあると言ってよい。進化の過程で「ヒトを宿主として選んだ抗酸菌」である結核菌はヒトの生物学的成功にともなって爆発的に拡散し、現在の遺伝的多様性を築いてきた。

ヒトを宿主として成立させた遺伝学的要因とは何か？ 系統群の地理的特異性は何を意味するのか？ ヒトの社会活動にともなって結核菌はこの先どのように変遷していくのか？ その中で我々が結核対策として成し得ることとは？ このような疑問は、ゲノム比較、集団遺伝学、分子疫学といった多様な研究領域の融合が不可欠な学際的課題であると同時に、今まさに始まった結核研究の新展開でもある。

## 文 献

- 1) Cole ST, et al: Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* **393** : 537-544, 1998
- 2) van Soolingen D, et al: A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* **47**: 1236-1245, 1997
- 3) Gutierrez MC, et al: Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* **1** : e5, 2005
- 4) Miltgen J, et al: Two cases of pulmonary tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* subsp canetti. *Emerg Infect Dis* **8**: 1350-1352, 2002
- 5) Semaw S, et al: Early Pliocene hominids from Gona, Ethiopia. *Nature* **433** : 301-305, 2005
- 6) Koeck JL, et al: Clinical characteristics of the smooth tubercle bacilli "*Mycobacterium canettii*" infection suggest the existence of an environmental reservoir. *Clin Microbiol Infect* **2010**
- 7) Wirth T, et al: Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *PLoS Pathog* **4** : e1000160, 2008
- 8) Hershberg R, et al: High functional diversity in *Mycobacterium tuberculosis* driven by genetic drift and human demography. *PLoS Biol* **6** : e311, 2008
- 9) Smith NH, et al: Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of *Mycobacterium bovis*. *Nat Rev Microbiol* **4** : 670-681, 2006
- 10) Gagneux S, et al: Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* **103** : 2869-2873, 2006
- 11) Reed MB, et al: Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J Clin Microbiol* **47** : 1119-1128, 2009
- 12) van Soolingen D, et al: Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J Clin Microbiol* **33** : 3234-3238, 1995
- 13) Glynn JR, et al: Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis* **8** : 843-849, 2002
- 14) Caws M, et al: The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* **4** : e1000034, 2008
- 15) Wang C, et al: Innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and other genotypes. *PLoS One* **5** : e13594, 2010
- 16) Parwati I, et al: Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis* **10** : 103-111, 2010
- 17) Burman WJ, et al: Relapse associated with active disease caused by Beijing strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis* **15** : 1061-1067, 2009
- 18) TB database (TBDB): (<http://genome.tbdb.org>)

- 19) Comas I, et al : Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyper-conserved. *Nat Genet* 42 : 498-503, 2010
- 20) 公益財団法人 結核予防会 結核研究所疫学情報センター 結核疫学状況の解説: 結核年報2008シリーズ 高齢者結核 (<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/kaisetu/>)
- 21) Wada T, et al : Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. *FEMS Microbiol Lett* 291 : 35-43, 2009
- 22) Wada T, Iwamoto T : Allelic diversity of variable number of tandem repeats provides phylogenetic clues regarding the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family. *Infect Genet Evol* 9 : 921-926, 2009



## インフォームドコンセントのための 図説シリーズ

# がん薬物療法における 支持療法

国立がんセンター東病院副院長 西條 長宏 編

A 4 変型判 116頁 定価 5,040円 (本体 4,800円 + 税 5%) 送料実費  
ISBN4-7532-2151-2

おもな内容

1. がん薬物療法
2. 細胞傷害性抗悪性腫瘍薬(抗がん剤)の種類, 作用機序
3. 分子標的治療薬の種類, 作用機序
4. がん薬物療法による副作用とその対策
  - 骨髄抑制
  - 感染症
  - 消化器症状
  - 口内炎
  - 脱毛
  - 実質臓器
    - A. 腎障害
    - B. 肝障害
    - C. 心筋障害
    - D. 肺障害
    - E. 神経障害

- 皮膚障害
- 性機能障害
- 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)
- 5. がん薬物療法に関わる問題点とその対策
  - 臨床腫瘍専門医
  - がん専門薬剤師
  - がん看護専門看護師
  - 臨床試験
  - 薬物療法に関わる心理的な問題
  - 二次発がん とくに二次性白血病
  - 抗がん剤による事故と予防
  - 抗がん剤による被曝
  - 緩和ケア
  - 外来薬物療法


 株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0347 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353  
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

(1431) 31

- 186 -

