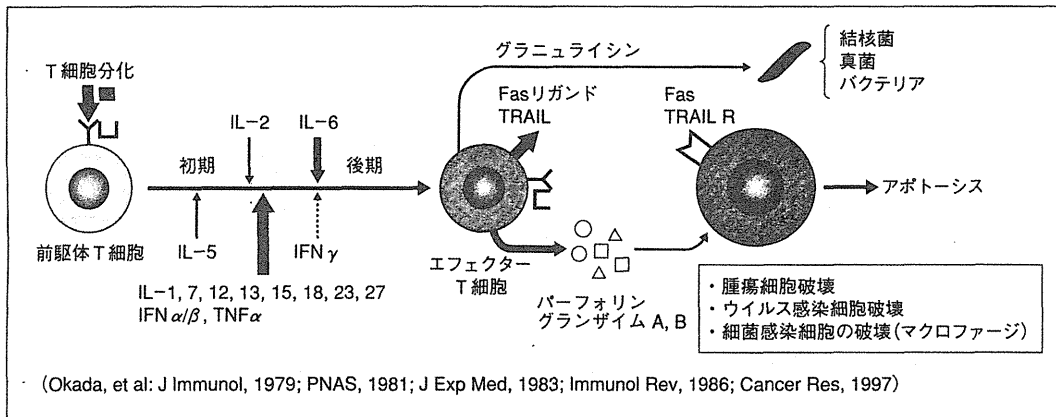


図5 CTL 誘導と結核菌殺傷のメカニズム



結核に対する宿主の抵抗性は獲得免疫 (CTL) が重要である。CTL の誘導にはヘルパー T 細胞から産生されるサイトカインが必要であり、IL-6 が CTL 分化の後期に作用することを明らかにした。CTL は、結核感染マクロファージを殺して結核菌の増殖の場をなくす役割が重要である。CTL から産生されるグランジュライシンは、直接結核菌、真菌、細菌を殺傷する作用とマクロファージ内結核菌を抑制する作用を発揮する。

略語：巻末の「今月の略語」参照

CTL が結核慢性感染免疫に重要な役割を果たしている¹¹⁾¹⁴⁾。

CD8 あるいは β_2 -ミクログロブリン遺伝子ノックアウトマウスでは、抗結核免疫が十分でなく動物は死亡する。CTL の 1 つの役割として、IFN γ を分泌して抗結核免疫に寄与するが、結核に感染したマクロファージを殺して結核菌が増殖する場をなくし、結核菌を殺す役割のほうが重要である。CD8⁺CTL が、結核菌に感染したマクロファージを Fas-independent, granule-dependent の機構で溶かし、最終的には結核菌を殺すことが報告されている。この CTL は、CD1-restricted でミコール酸、リポアラビノマンナン (LAM) などの結核菌脂質とリポグリカンを認識する¹¹⁾。もちろん、この CTL とは異なる古典的なクラス I 抗原に拘束性の結核菌抗原特異的 CTL は重要である¹²⁾¹⁵⁻¹⁷⁾。

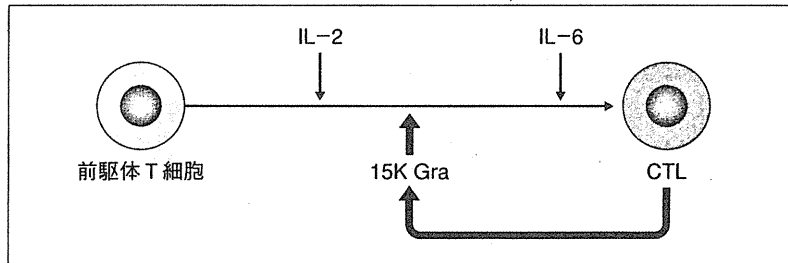
2. グランジュライシンと Ksp37

CTL の顆粒内のタンパク質であるグランジュライシン (Gra) は、直接細胞外の結核菌を

殺す (図 5)¹⁸⁾¹⁹⁾。この機序は、結核菌細胞膜の透過性を亢進させることによる。Gra は結核菌のみでなく細菌や真菌を殺傷する。我々は結核患者、特に MDR-TB 患者では CD8⁺CTL の 15kD グランジュライシン (15K Gra) タンパク質の発現が低下していることを明らかにした⁹⁾¹¹⁾²⁰⁾。すなわち、CTL の Gra (分子量 15,000) 産生低下が結核発症や MDR-TB 発症と大きな関連が認められた。事実タイプにおいて、結核患者で血清中の 15K Gra 低下を発見した²⁰⁾。

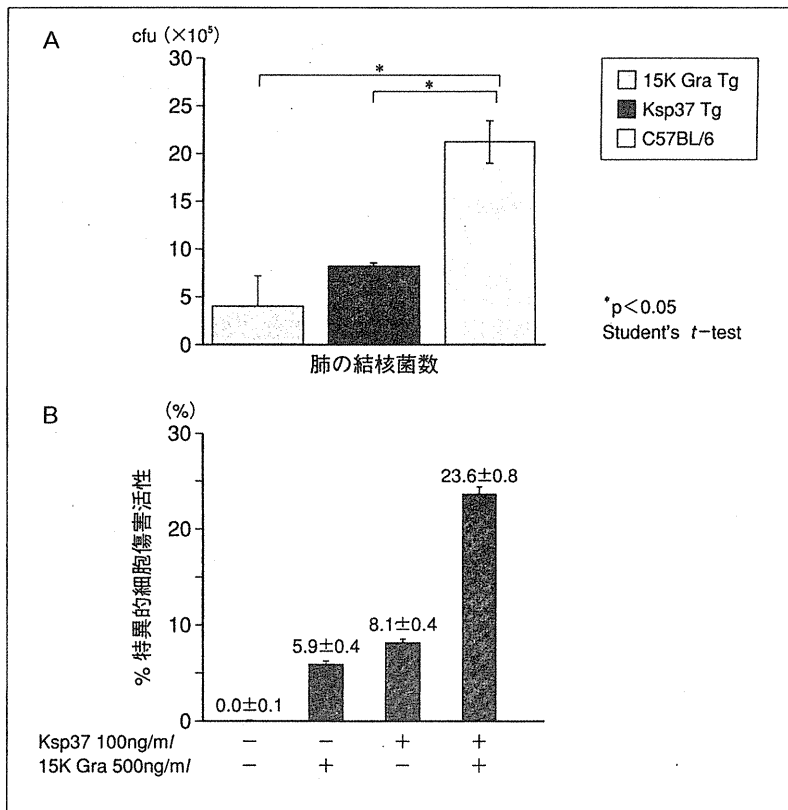
また、Gra が CTL 分化因子の 1 つであることを発見し、マウスで結核治療効果を示した (特許取得)。さらに、CTL の分化を誘導し、分解したエフェクター CTL から Gra を著明に産生するポジティブフィードバックループの存在を明らかにした (図 6)。この作用により、15K Gra は結核治療効果を発揮したと考えられる¹¹⁾。マウスの系で Gra ワクチン治療により結核菌数の減少、およびカニクイザルの系に Gra ワクチン投与により生存率 (1 年間) の改善や T 細胞増殖増強の結

図6 15kD グラニューライシン (15K Gra) および CTL 誘導におけるポジティブフィードバックループ



前駆体 T 細胞は初期段階で IL-2 によって活性化され、後期で IL-6 が作用する。15K Gra は CTL から産生され、CTL 分化因子として T 細胞の分化を誘導する。

図7 15K Gra, Ksp37 の抗結核効果と相乗効果



A : 15K Gra, Ksp37 トランスジェニック (Tg) マウスにおける抗結核効果. Ksp37 Tg マウス, 15K Gra Tg マウス, C57BL/6 マウスに, 結核菌を感染させた. 2~12 週後の肺の結核菌数を測定した.

B : *in vitro* における CTL 誘導の相乗効果 (⁵¹Cr Release Assay). 脾臓 T 細胞に 100 ng/ml の Ksp37 タンパク質および 500ng/ml の 15K Gra タンパク質を加え, 紫外線処理された BALB/c の脾臓細胞 (マイトマイシン C 処理) とともに 5 日間培養した. その後 P815 腫瘍細胞に対する CTL 活性を ⁵¹Cr Release Assay で評価した.

核治療ワクチン効果を明らかにした。

Ksp37 は, CTL などから産生される 223 個のアミノ酸からなるタンパク質である。しかしその免疫学的機能は全く解明されていない。したがって, 結核患者の血清中の Ksp37 を測定した。結核患者の Ksp37 値が健常人に比較して有意に低下していることを発見した⁷⁻⁹⁾。

さらに, Ksp37 はマウスの *in vitro* および *in vivo* の CTL 分化を強く誘導した。また IFN γ , IL-2, IL-6 の産生も誘導した。

また, 15K Gra と Ksp37 のトランスジェニックマウスを世界に先駆けて作製し, 結核菌を感染させ, 結核菌数の減少効果を初めて明らかにした⁹⁾ (図 7 A)。

15K Gra および Ksp37 は結核免疫を増強し, 強力な結核治療ワクチン効果を明らかにした。したがって, さらにこの 2 つの相乗効果を検討した。 *in vitro* において, CTL 誘導の顕著な相乗効果が認められた (図 7 B)。これらの組み合わせの相乗的結核治療効果が期待される。

おわりに

MDR-TB は難治性で, 良い治療はなく, ばく大な医療費用を必要とする。

我々の HSP65 ワクチンが MDR-TB 治療に役立つことを確信して, 厚生労働省, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の指導のもとに臨床治験を行い, 最終的には臨床応用を夢見ている。

文 献

- 岡田全司: 結核. 分子予防環境医学: 生命科学研究の予防・環境医学への統合 (分子予防環境医学研究会編), p141-156. 本の泉社, 東京, 2010.
- 岡田全司: 新たな結核ワクチン. 感染・炎症・免疫 41 (1): 46-51, 2011.
- Flynn JL, et al: Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19: 93-129, 2001.
- Okada M, et al: Tuberculosis vaccine development: The development of novel (preclinical) DNA vaccine. *Hum Vaccin* 6 (3): 1-12, 2010.
- Okada M, et al: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 27: 3267-3270, 2009.
- 岡田全司: 結核感染. 別冊「医学のあゆみ」サイトカイン state of arts, P209-213. 医歯薬出版, 東京, 2004.
- Okada M, et al: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin* 7: 60-67, 2011.
- Kita Y, et al: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against Tuberculosis using monkey and transgenic mice models. *Hum Vaccin* 7: 108-114, 2011.
- Kita Y, et al: Novel therapeutic vaccines [(Hsp65 + IL-12) DNA-, granulysin- and Ksp37-vaccine] against tuberculosis and synergistic effects in the combination with chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 9 (3): 526-533, 2013.
- Okada M, et al: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. *Clin Dev Immunol*: e549281, 2011.
- Okada M, et al: The study of novel DNA vaccines against tuberculosis: Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis. *Hum Vaccin Immunother* 9 (3): 515-525, 2013.
- Tanaka F, et al: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the *in vivo* transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. *Cancer Res* 57: 1335-1343, 1997.
- Walsh GP, et al: The Philippine cynomolgus monkey provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 2 (4): 430-436, 1996.
- 岡田全司: 結核ワクチン. 結核 第 4 版 (泉 孝英, 他編), p50-58. 医学書院, 東京, 2006.
- Okada M, et al: B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. Two distinct kinds of B cell growth factor and

- their synergism in B cell proliferation. *J Exp Med* 157: 583-590, 1983.
- 16) Okada M, et al: IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the *in vitro* induction of cytotoxic T cells. *J Immunol* 141: 1543-1549, 1988.
- 17) Okada M, et al: Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting Immunoregulatory molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 7718-7721, 1981.
- 18) Stenger S, et al: An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* 282: 121-125, 1998.
- 19) Huang LP, et al: Granulysin-mediated tumor rejection in transgenic mice. *J Immunol* 178: 77-84, 2007.
- 20) Pitabut N, et al: Decreased plasma granulysin and increased interferon-gamma concentrations in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis. *Microbiol Immunol* 55 (8): 565-573, 2011.

Novel Therapeutic Vaccines Against MDR-TB and TB Specific CTL

Satomi Hashimoto, Shiho Nishimatsu, Masaji Okada

Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

座談会

結核の現状・問題点と最新の知見

小出幸夫*¹ 小林信之*² 岡田全司*³(司会)

岡田 本日はお忙しいところお集まりいただきありがとうございます。結核は古くて新しい感染症です。現在大きな社会問題になっていますが、同時に診断法や化学療法薬、ワクチンなどの治療法、免疫学研究にも大きな進展があり、再び脚光を浴びつつあります。また結核は世界の三大感染症の1つで、世界人口の1/3が結核に感染しています。一番新しいWHOの2012年の報告では、2011年に870万人が結核を発症しており、毎年143万人が結核で死亡しています。相変わらず非常に多くの方が結核で苦しんでいます。日本は結核の中まん延国で、欧米などの低まん延国に比べて結核患者が約5倍多く、いまだに大きな問題となっています。今回は最近行われている新しい診断、分子疫学、治療法、結核ワクチンなどの先端研究の現況について、国立病院機構東京病院統括診療部長で結核の臨床研究の第一人者である小林信之先生と、浜松医科大学理事で結核免疫の第一人者である小出幸夫先生にお越しいただきお話を伺います。よろしくお願いたします。

最初にWHOの方針をお話ししておきます。2006年のWHO「ストップ結核戦略」に発表されていますが、2015年までに結核の有病率と死亡率を1990年レベルの半分に

するという目標を掲げています。そして2050年までに結核を撲滅するという戦略です。その戦略には6つあり、①直接監視下治療法(DOTS)促進、②HIV感染症合併結核や多剤耐性結核(MDR-TB)の問題解決、③保険医療システムの強化、④結核対策従事者による適切な医療の実施、⑤地域社会の参加と協力、それと本日の座談会と大きな関係があります⑥結核研究の強化で、ワクチンと診断法などがあります。WHOではこれら6つの戦略で結核の撲滅を目指しています。

日本の結核の現状

岡田 最初に小林先生から、日本の結核の現状についてお話し願います。

小林 『結核の統計』は、結核予防会から毎年出版されていますが、平成24年のデータはまだ入手できませんので、平成23年のデータを申し上げます。結核罹患率は年々減少傾向にありますが、その減少率は鈍化しており、平成23年の新登録結核患者数は2万2,681人で、罹患率は人口10万人に対して17.7人でした。そのうち塗抹陽性は9,654人で、罹患率は人口10万人に対して6.8人でした。欧米諸国と比べると、結核罹患率は依然として高いと言えます。また患者の高齢化も進んでおり、新登録患者の半数以上は70歳以上で、その割合は年々増加しています。男女とも80歳代がピークで、女性は30歳代にも小さなピークがあります。罹患率には地

*¹ 浜松医科大学 理事・副学長*² 国立病院機構東京病院 呼吸器内科
統括診療部長*³ 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター センター長



域差がかなりあり、大阪府が一番多くて罹患率は 28.0、東京都は 25.6 でした。受診の遅れは依然として多く、働き盛りで感染性のある患者の発見の遅れが特に大きいようです。後で議論することになりますが、外国籍の結核患者は数としては横ばいですが、若年者で増加傾向にあります。

平成 24 年に関してもまもなくデータが出ますが、結核患者数は減少しています。平成 25 年も 6 月まで出ており、平成 24 年からさらに少し減るという傾向です。ときどき集団感染の話がありますが、実際には結核患者数は徐々に減少しています。ただ、その減少率が鈍化しているのが現状と言えます。

岡田 潜在性結核は 1 年前に比べて倍に増えています。多分それは、クオンティフェロン® TB ゴールド (以下 QFT-3G) による診断が普及したためで、実際にはそれほど増えていないと思います。報告書によると 1 万人近くになるという話ですね。

小出 そうですね。先ほど WHO の方針のことで岡田先生から結核の撲滅というお話がありましたが、結核を撲滅するためには、米国で行っているように潜在性結核感染者を患者と見なして治療することが必要だと思います。米国では、よく知られていますように、選択的なツベルクリン反応 (ツ反) 陽性者に

対してイソニアジド (INH) などで治療しています。結核を撲滅するためには、潜在性結核感染者を治療する必要があります。

岡田 そうですね。

小出 日本では BCG を接種するのでツ反ではどうしても陽性になってしまいますから、QFT-3G や T-スポット® TB (以下 T-スポット) のような形で検査しないとイケません。そこで我々は、潜在性結核感染者の T 細胞がよく反応すると思われる抗原を研究しています。それは後ほど診断のところでお話しします。

岡田 小出先生がおっしゃったとおり、結核撲滅のためには潜在性結核をできるだけ減らさないとイケません。ただ、QFT-3G は潜在性結核を選択的に拾い出すというものではありません。日本では、小林先生が言われたように、一番新しいデータでは結核患者は 2 万 2,681 人と少しずつ減少してきていますが、欧米に比べると依然として多い患者数です。治療法は 4 剤併用と 3 剤併用で最近特に大きな変化はないと思いますが、小林先生、一般的な治療法に特に大きな変更はありませんか。

小林 標準の 6 ヶ月治療は、4 剤で 2 ヶ月間、次に 2 剤で 4 ヶ月間というものですが、排菌量が多いとか重症の場合には治療期間を

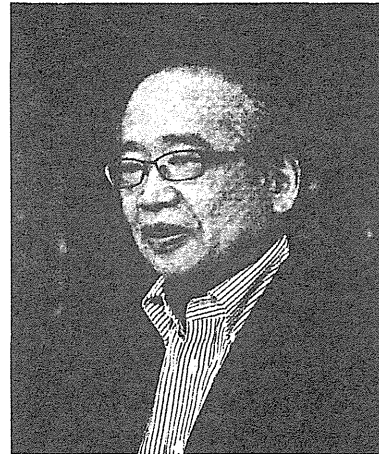
3 ヶ月間延長し、合計9 ヶ月間治療を行います。治療期間を延長する基準の1つとして米国で言われているのは、治療開始時に空洞があるとか、治療2 ヶ月目の時点でも喀痰の培養が陽性になっているような場合、つまり生きた菌が多く残っている場合には治療期間を3 ヶ月間延長します。日本のガイドラインも同様で、治療2 ヶ月目以降に培養がまだ陽性で排菌量が多い場合には治療期間を延長します。

岡田 合併症がある場合は難治性になり、治療期間を延長することが多いと思いますが、その辺はいかがですか。

小林 日本では結核患者の入院期間が長いことが問題になっていると思いますが、合併症もその理由の1つだと思います。ほかにもいろいろな要因があり、排菌量が多い場合はもちろん入院は長期になります。また特に高齢者の場合、薬に感受性があつたとしても、肝障害などの副作用で薬を十分に使えない場合もあります。その場合は減感作療法になることが多く、2 ヶ月間あるいは3 ヶ月間治療を行っても、10~20%の患者で排菌が続くために、入院期間が長くなります。さらに、排菌が止まるとすぐに退院できれば良いのですが、以前私が在籍していた国立国際医療研究センターで調べたところ、認知症があつたり、状態が悪くて転院先が見つからなかったりといった社会的な問題も背景にあり、入院期間が延長してしまうという問題もあると思います。ですから、退院や転院が円滑に行われる体制を整える必要があると思います。

世界と日本の多剤耐性結核 (MDR-TB) の現状

岡田 次に世界と日本の MDR-TB の現状について話を進めたいと思います。日本の MDR-TB の頻度は 0.7% ですが、外国では WHO の報告では 3.7% と、かなり頻度は高



小出 幸夫 先生

いようです。また我々、厚生労働省の研究班が調べたところ、日本の MDR-TB 患者数は 200 人ほどですが、国外の MDR-TB 患者数は 30~50 万人で増加傾向にあります。地域としてはインド、中国が最も多く、治癒率が 50% 程度と低いことも問題になっています。また、ベラルーシ、エストニア、カザフスタンなどの地域でも多剤耐性率は依然として 30% 近くを占め、死亡率も 10~20% となっています。MDR-TB で特に何かポイントとなることがございましたら、お願いします。

小出 特定の地域で MDR-TB が多いというのは、何か原因があるのですか。

岡田 非常に貧しい地域では薬自体が手に入らないのですが、特に旧ソ連などでは薬が中途半端に1剤だけ手に入るために、かえって多剤耐性を作ってしまったようです。MDR-TB 患者では空洞がたくさん作られるので治療法として外科的療法がありますが、国際学会などで旧ソ連の先生方がその二百数十例の手術例を自慢げに報告しています。きちんと3剤、4剤使う国では多剤耐性はそれほど出てこないと思うのですが、旧ソ連地域



小林信之先生

に MDR-TB が多いのはそういう理由からだ
と思います。

小林 多剤耐性になった菌がほかの方に感
染して、どんどん増えているということもあ
りますね。

岡田 あります。従来、MDR-TB 菌の感
染力は弱いと言われていたのですが、MDR-
TB 菌の中に非常に感染力の強い、我々がス
ーパースプレッダー MDR-TB 菌と名づけて
いる菌が見つっています。我々の教室の露
口一成先生と鈴木克洋先生が大阪でそのよ
うな性質を持つ菌の variable number of tandem
repeat (VNTR) を調べたところ、3つのパ
ターンが見つかりました。しかも、それらの
感染力は非常に強いです。スーパースプレ
ッダー発見のきっかけは近畿の病院で、ある患
者さんと接触した病院の職員や人が非常に重
症の感染者となり、その中には片肺摘除した
看護師が2人もいたことです。他の2つの病
院でも、その患者さんと接触した人でも同じ
ような感染例がありました(合計6例)ので、
それらの菌の VNTR パターンなどを調べた
ところ、中国のハルピン由来のスーパース
プレッダー MDR-TB 菌のパターンが6%見
つかりました。VNTR ですから完璧に一致し
たわけではありませんが、中国から大阪に来

られた移民の結核患者がそのようなパターン
を持っていたということは、スーパースプ
レッダー MDR-TB 菌が世界中に広まる可能
性も出てきていると思います。さらに、それ
らの菌では毒力が強いことも確かめています。
昔は MDR-TB 菌の感染力は弱いと言われて
いましたが、今は間違いであることが分かっ
てきました。

小林 そうですか。

外国人結核

岡田 最近、厚生労働省の研究班で外国人
の MDR-TB を調査したところ、2009~2011
年のデータで4.4%となり、日本人の0.7%に
比べて6.4倍高いことが分かってきました。
ニューヨーク、ロンドン、ベルリンなどの欧
米の大都市では外国人結核や移民結核は50%
以上で、75%のところもあります。将来、
日本もそのようになるのではないかと非常に
大きな問題になっています。内訳を見ますと、
先ほど言いました MDR-TB が多いというこ
と、INH 単独耐性、リファンピシン (RFP)
単独耐性率も日本人よりも5倍以上高いとい
うことなので、注意しないとイケません。ま
た、日本と特につき合いの深い中国人、フィ
リピン人、韓国人の結核が大きな問題とな
ってきています。しかも、20歳代が多いこと
も大きな問題です。外国人の学生が増えてき
ているからですが、3年前15%ぐらいだっ
たのが今は22.4%です。また、そのうちの
55%が女性です。それに、東京、愛知、神奈
川、大阪などの都会に多いことも問題です。
これらの問題を解決するためには、それらの
国の言葉への通訳、翻訳が必要になりますが、
英語と中国語の資料は多いですが、フィリ
ピンのタガログ語や韓国語は少ないです。それ
と、治療途中で帰国する人が10~15%いる
ことも問題です。小林先生、東京や関東の外
国人の MDR-TB はいかがですか。

小林 国立国際医療研究センターは新宿区にあり、東京都の塗抹陽性の外国人結核患者の1/4 ぐらいを扱っていますが、全国の傾向と大きな違いはありません。大久保の近くなので以前は韓国人がかなり多かったのですが、現在は中国人、フィリピン人、韓国人の順になっています。一方、現在私のいる東京病院(清瀬市)では国籍の頻度が少し異なり、フィリピン人が一番多く、中国人、韓国人の順です。少し古いデータですが、国立国際医療研究センター研究所の切替照雄先生と共同で外国人由来の87株の結核菌について分子疫学解析を行いました。RFLPで70%以上の相同性が見られた株をグループとして定義すると、全体の30%がグループ1に、6%はグループ2となり、2つの大きなグループがあることが分かりました。グループ1は中国、韓国などの東アジア出身者に多く、薬剤耐性率やHIV感染症合併率が高い傾向が見られています。またRFLPのデータでクラスターを見ると、グループ1では新興型の北京型が多く、日本人株とのクラスターを外国人株が作っている率が高い傾向にあると言えます。さらに、切替先生のところでは現在、結核菌の全ゲノム配列を次世代シーケンサーで解析中ですが、主に新興型の北京型株が日本国内に入り込んで、日本人株との間にクラスターを形成している可能性がないかどうかを検討しているところです。全ゲノム解析をしている途中ですが、外国人だけのクレードはありません。日本人と同じグループに入っているのも、もしかしたら日本人にうつしたのかもしれないし、逆に、日本人からうつされている可能性もあると考えています。

岡田 なるほど。

小出 地域性というのがあると思うのですが、浜松はブラジル人が多いです。結核病棟に行くと必ずブラジル人がいます。きちんとしたデータは持っていませんが、人口比から

いうと結構多いのではないかと思います。

岡田 愛知県にはブラジル人が多いのですが、浜松もそうですか。

小出 多いですね。

岡田 それはトヨタ関係の会社と関係あるのですか。

小出 そうとは限りません。浜松にはスズキ、ホンダ、ヤマハなどの会社があるので、それらの下請け工場に従事されているのだと思います。また人口比で見ても、結核患者は日本人よりもブラジル人のほうが圧倒的に多いです。やはり地域性はあるでしょうね。さらに、日本に来てからの年数を見ると面白いことが分かります。

小林 入国5年以降の外国人ではフィリピンの方が一番多いというデータがあります。入国間もない1年以内の人だけを集めて解析するのも面白いと思います。

小出 そうですか。

小林 ブラジル人の結核は入国してから長いほうではないかと思います。

超多剤耐性結核 (XDR-TB)

岡田 次にXDR-TBに話を移したいと思います。厚生労働省の研究班で調べたところ、XDR-TBはMDR-TBの23%を占め、通常のMDR-TBに比べて死亡率は高く、菌陽性のままというのが大きな特徴で、なかなか陰性化しない厄介な病気です。世界的に見ますと、WHOの2012年の報告ではMDR-TBの9%がXDR-TBで、エストニアやタジキスタンでは比率が非常に高くなっています。ご存じのことだと思いますが、XDR-TBはINH-RFP耐性です。要するにMDR-TBにフルオロキノロン系薬耐性、それに注射薬のアミカシン、カナマイシン、カプレオマイシンのうちの1つ以上に耐性を持つということが定義になっています。もともと南アフリカで見つかり、そのときには致死率が非常に高

く、WHO が世界中に警告を発したという経緯があります。では、なぜ日本で比率が高いかということですが、それらの薬が多く使われたためではないかという見方があります。そのことについてはいかがですか。

小林 日本で XDR-TB の率が高い理由がよく分からなかったのですが、薬が使われすぎたということですか。

岡田 抗結核薬やフルオロキノロン系薬の使われすぎではないかということです。

小林 治療の経験があまりないのですが、いろいろな先生の話をお聞きすると、治療としては手術できるものは手術と聞いています。そして、手術の前には感受性のある薬を使うのですが、最近使える薬としてリネゾリドがあります。先日、近畿中央胸部疾患センターで先生のお話をお聞きしましたが、6例の多剤耐性菌保菌者にリネゾリドを使い、そのうち5例が XDR-TB だったと思います。

岡田 そうですね。

小林 薬の効果が表れて手術ができれば、XDR-TB でも治療に持っていけるといことだと思います。ただ、リネゾリドが本当に効いたかどうかと言うと、骨髄抑制や神経障害といった副作用がいろいろあるので、結局、リネゾリドを使ったけれども中止せざるを得なかったという話でした。

岡田 現在、同じ米国の会社から、基本骨格が同じで、血中濃度の上がり下がりが少なく副作用が少ないステゾリド (sutezolid) という薬が開発され、第Ⅱ相まで進んでいます。少しずつ XDR-TB, MDR-TB の良い治療薬が出てきている状況です。

新しい診断法

岡田 続いて、新しい診断法について私から少しお話しさせていただきます。当院の露口一成先生のグループでは、患者をできるだけ早期に診断し、MDR-TB 患者はすぐに隔

離することにはしていますが、耐性菌の診断方法としては、すでに市販され保険が通っている INNO-LiPA[®] という *rpoB* の変異を見つけるラインプローブアッセイを用いています。検討の結果、RFP 耐性菌の 95% が *rpoB* 変異であり、さらに患者の 80% で INH 耐性菌が見つっています。通常の培養検査では結果が出るまで2週間から1ヵ月必要でしたが、当院と数ヵ所の国立病院機構では INNO-LiPA[®] による迅速診断により1日ぐらいで結果が出ますので、検査の結果 RFP 耐性菌の場合にはすぐに入院してもらうことにしています。入院してから改めて INH 耐性を調べると、80% が陽性となります。すぐに隔離することで感染を防ぐことができています。そういうことが実際的な方法として行われています。次に小出先生から、潜在性の結核患者に対する特異的スクリーニングについてご説明いただけますか。

小出 もともと潜在性結核に対するワクチンを作ろうとして始めたことですが、検出にも使えると思っています。ご存じのように、休眠結核の場合は DosR regulon タンパク質を分泌します。これに注目して潜在性結核の患者がよく反応する抗原を調べようと思っています。BCG では DosR regulon タンパク質に対する T 細胞を感作できませんので、BCG 接種によるツ反陽性患者では DosR regulon タンパク質に反応して IFN γ を産生しません。BCG では休眠時の結核を抑えるような免疫系を作れないわけです。DosR regulon タンパク質は 48 種類あり、すべてを大腸菌で作らせてみたのですが、できたのは 33 種類だけで、それらで検討を行いました。その結果、結核患者よりも潜在性結核患者の T 細胞によく反応したものを 6 種類見つけることができています。これらを使って、QFT-3G や T-スポットのように IFN γ 遊離活性を調べる系を用いることで、潜在性結核患者を速

やかに見つけることができるのではないかと
思っています。

岡田 Peter Andersen が同じように潜在
性結核の抗原を研究されていますが、先生が
発見されたものと同じものですか。

小出 HLA が関係しているのか、人種差
があるようで一致していません。

岡田 先生の発見されたのは日本人でとい
うことですね。

小出 日本人でということになっています
から、必ずしもすべて一致しているわけでは
ありません。

岡田 それが診断法として普及されると、
潜在性結核を特異的に拾い上げて治療に繋げ
る非常に素晴らしい研究だと思います。この
ほかに新しい診断法として QFT は 2005 年
に保険収載されてもう 5 年以上経過し、T-
スポットは 2012 年に保険収載されました。
両方とも IFN γ 産生に関係しますが、T-
スポットは産生細胞を調べ、QFT は培養上清
中の IFN γ を調べるということで、今や日本
でもツ反に替わる方法になってきています。
小林先生はこれを用いて多くの医療関係者の
結核検診をされていますね。

小出 医療従事者は結核感染のリスクが高
いということで、健康診断でX線検査を行い
調べていますが、年に1人ぐらい、職員、主
に看護師、あるいは医師もですが、発病して
います。医療従事者の発病は大きな問題です
ので、QFT-3G で検査し、感染が判明した人
は治療することになっています。QFT-3G の
IFN γ 値が 0.35 以上を陽性として調べると、
新規採用者の陽性率は看護師で 3.8%、国立
国際医療センターにたくさん来られる初期研
修医では 135 人中 2.2% が陽性でした。3 年
目以上のレジデントでは 2.6%、少し年齢が
上がる常勤医師では 6.7% という結果になっ
ており、やはり年齢が高くなると陽性率も高
くなるようです。また、他の施設を回ってこ

ない新卒者に限ると、看護師は 3.5%、医師は
2.1% ですから、新卒者では看護師のほうが
少し陽性率が高いようです。なお、カットオ
フ値には 0.35 という値を使っていますが、
再検するとかなり値が変動すると言われてい
ますので、一度の結果だけで感染していると
決めつけて治療するのもどうなのかなと思っ
ています。実際多くの検討が行われており、
ある論文では医療従事者の場合はカットオフ
値を少し上げて 0.59 にしたら良いのではな
いかとの提唱もあり、それを基準にすると、
医師では陽性率が 0.7%、看護師では 1.1% と
いう結果で、陽性率は半分以下になりました。
なお我々の施設では、再検でも陽性となり、
同意が得られた職員に対しては化学予防を行
うことにしていますが、2012 年は 10 人中 7
人がその対象となりました。

岡田 INH などで治療するということ
ですか。

小林 そうです。その後の経過がどうなる
かということですが、治療経過には QFT-3G
は良いマーカーとはならないと言われており、
陽性であった人が全員陰性になるわけではあ
りません。

小出 そうですね。

小林 T-スポットに関しても同じように、
治療経過を追うマーカーにはならないのでは
ないかと言われていますね。

岡田 そうですね。抗原を使った血中濃度
の推移と治療の関係はどうですか。

小出 まだ、そこまでいっていません。潜
在性結核の患者に選択的に反応する抗原を見
たということです。それが最新の論文です
ので、推移を追ってということはやっていま
せん。

岡田 今後の問題ということですね。

小出 そうです。

岡田 診断法では遺伝子診断を迅速にする
ことが世界的な傾向にあります。特に WHO



岡田 全司先生

が推奨する Xpert® MTB/RIF という診断法は、2時間で診断ができます。WHO は貧しい国を支援し、普及するような計らいをしており、喀痰をそのまま入れて診断できます。今後、アフリカを中心に普及していくと思います。日本では切替先生らが RFP 耐性、INH 耐性、それからピラジナミド耐性、レボフロキサシン耐性の4種類の薬剤耐性遺伝子をラインプローブアッセイで同時に迅速診断できる方法を開発し、論文だけではなく、保険収載もされたという話を聞いています。今後、これが日本で普及していくと思われます。

結核ワクチン

岡田 続きまして、結核ワクチンの話に移りたいと思います。先に私から少しお話しさせていただきます。以前から、我々は大阪大学の金田安史教授と共同研究を行っており、HVJ-エンベロープの中に HSP65 DNA と IL-12 DNA を封入したものをワクチンとして用い、ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルで著明な予防効果と治療効果を発揮することを見つけました。その前には、結核菌数を BCG の 1/10000 に抑える結核予防効果、治療効果や XDR-TB, MDR-TB に対する延命効果を発揮することもマウスで見つけて

おり、現在これの臨床応用を検討しているところです。先日、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に相談に行きましたところ、非常に良いワクチンであるということで、臨床応用に向けて一緒に考えていただけるように話が進んでいます。それ以外に有名なワクチンとして、弱毒のワクシニアウイルスに antigen 85 の遺伝子を導入した Modified Vaccinia virus Ankara 85A (MVA85A) が第 II B 相に入っています。これは、オックスフォード大学の Helen McShane 博士らが、もっぱら南アフリカで実施しています。このワクチンは T 細胞の免疫能を上げるのですが、つい最近の『Lancet』の報告では、BCG プライムの小児に対して MVA85A を使用した場合の結核発症率に有意差はありませんでした。結核もなかなか手強く、免疫能を上げるだけではだめで、もっといろいろ考えなければいけません。したがって、新しい予防ワクチンが世界的に普及されるには、もう少し時間がかかるようです。それ以外に、私の友だちの Steven Reed 博士らが見つけた Mtb39 と Mtb32 の結核免疫を非常に強める結核菌内のタンパク質を遺伝子工学的に融合した Mtb72F というものが第 II 相に入っています。これもヒトの免疫能を強めるようですが、まだまだ予防効果の段階まではいかず、単に免疫を上げるというエンドポイントでみたものだと思います。さらに、Peter Andersen 博士らは antigen 85 と ESAT-6 でリコンビナントワクチンの研究を進めています。さらに、後で小出先生にお話ししますが、潜在性の結核感染に関係する Rv2660 をこれに加えた Hybrid 56 (Ag85B-ESAT6-Rv2660) は、まだ第 I 相のようですが、潜在性の結核患者にも応用していきたいという方向性を発表しています。また、Stefan Kaufmann 博士らは動物実験でリステリオリシンの遺伝子を BCG に導入すると効果が上がるということで、い

ま第Ⅱ相に入っています。そこで小出先生から、潜在性結核の抗原を用いたワクチンについてお話し願います。

小出 BCG が成人の結核に効かないというのは通説ですが、幼児期の結核には BCG が使えると思います。日本では BCG 接種を行っていますので、それに先ほど言いました休眠結核が産生する DosR regulon タンパク質、中でも我々が見つけた潜在性結核感染者に特によく反応する 6 種類のを追加免疫として接種すれば、理論的には結核を抑えることができると思っています。それも HIV ワクチンと同じように、ヘテロワクチンのほうが効果があります。岡田先生がされているような HVJ-エンベロープとか、ワクシニアウイルスなどのヘテロの免疫をすると有効ではないかと思っています。まだ動物実験まで至っていませんが、潜在性結核感染のモデルを作って、これから検討しようと思っているところです。

結核菌ゲノムの分子疫学

岡田 次に結核菌ゲノムの分子疫学の VNTR と 1 塩基多型 (SNPs) の話に移ります。昔、疫学研究はリボ核タンパク質 (RNP) を中心に調べられていましたが、最近ではもっぱら繰り返し配列を検出する VNTR 検査が行われています。結核菌がどのようにして北京型と非北京型、ancient 型と modern 型に分かれてきたのが、精力的に研究されています。さらに最近では、結核予防会結核研究所の加藤誠也先生たちが SNPs 解析と VNTR を両方加味して、中国や韓国、台湾など各国ごとに結核菌の由来を調べる研究を進めています。SNPs 解析では北京型と非北京型を区別できる SNPs がありますし、同じ北京型でも ancient 型と modern 型を区別できる SNPs も幾つかあるので、中国、韓国、台湾、日本、それぞれのトップレベルの研究

者が集まり、それぞれの国で流行している結核菌を区別できないか研究を行っています。ある程度区別できるようになってきているようですが、共通の材料で始めたばかりですので、もう少し時間がかかると思います。こういった研究が進み、外国人結核に関して、この菌はどの国由来か、どの国の菌が日本で流行しているかが分かるようになると、例えばある国の特定の地方から日本に入国する人はきちんと調べることができるようになるかもしれません。

結核免疫

岡田 次に結核免疫に移ります。小出先生は結核菌が細胞内に寄生するメカニズムを解明されていますので、そのお話をさせていただきますか。

小出 普通の微生物の場合、マクロファージが貪食してファゴソームを形成しリソソームと融合する、いわゆる P-L 融合により酸性ホスファターゼやタンパク質分解酵素がファゴソームに流入することで、微生物は分解されます。結核菌の場合はそれが有効に働きません。結論から言いますと、我々が明らかにしたのは、結核菌はファゴソームの成熟をブロックする、いわゆる P-L 融合を起こさせないということです。また、細胞内の寄生菌はおおむねオートファジーにより殺菌されることが分かっているのですが、結核菌はオートファジーによるオートファゴソームの形成も阻害します。まずファゴソームの成熟には Rab GTPase という Rab タンパク質が関与すると言われていました。これは Ras のスーパーファミリーで、細胞内小胞輸送の分子スイッチと言われているものです。これには 61 種類以上の遺伝子がありますが、マクロファージではそのうちの 42 種類が発現していることが知られています。そこで我々は、黄色ブドウ球菌のファゴソームに局在してい

る Rab タンパク質と結核菌のファゴソームで局在している Rab タンパク質を共焦点顕微鏡で調べたところ、22 種類が黄色ブドウ球菌のファゴソームに局在しており、そのうち 14 種類の Rab タンパク質は結核菌ファゴソームに局在しないことが分かりました。その 14 種類の Rab タンパク質の機能をドミナントネガティブ法で調べたところ、Rab7, Rab20, Rab39 の 3 種類がファゴソーム成熟に関与することが分かりました。この 3 種類が結核菌ファゴソームに局在しないことで、ファゴソームの成熟が阻害されます。ファゴソームは成熟することでより酸性化して殺菌作用が強化されるのですが、それができません。また、Rab7, Rab20, Rab32, Rab34, Rab38 の 5 種類はタンパク質分解酵素であるカテプシン D のファゴソーム内輸送に関与しますが、それも結核菌ファゴソームでは存在しません。このような Rab タンパク質が結核菌に存在しないことが、ファゴソームの成熟あるいは P-L 融合を阻害しているわけです。次に、細胞内寄生菌はオートファジーにより殺菌されますが、これには coronin-1A が関与していることを我々が明らかにしました。マクロファージの細胞に coronin-1A のノックダウンマクロファージを作り結核菌を感染させると、オートファゴソームが形成され、その後リソソームと融合して殺菌が行われます。つまり、coronin-1A がオートファゴソームに結合することにより、P-L 融合を阻害していることが分かってきました。面白いことに、マクロファージの代わりに樹状細胞を使うと、オートファゴソームが形成されてリソソームと融合します。つまり樹状細胞では結核菌が壊されて抗原提示ができるわけで、樹状細胞とマクロファージはそのあたりの機構が違うようです。これが何かヒントになると思っています。

岡田 となると、小出先生の発見で結核治

療はどうなりますか。

小出 これからウイルスベクターなどを利用して治療にもっていければ良いと思っています。Rab は、Rab GDP の場合には不活性化型、Rab GTP の場合には活性化型となります。したがって夢のような話ですが、活性化型の Rab を強制発現できるようにウイルスベクターなどで導入できれば、マクロファージ内の結核菌も殺菌できるのではないかと考えています。

岡田 ありがとうございます。我々はいわゆる抗原特異的なクラシカルの細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の研究も行っています。先ほど申しました HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンは CTL を活性化するものなので、結核菌抗原に対する CTL も活性化します。ところが、BCG ワクチンではそれが少ないのでワクチン効果に差が出るのではないかというデータを発表しています。それから新しい分子として、CTL から産生されるグラニューライシンがあります。これはマクロファージ内に入り、その中の結核菌を殺菌します。パーフォリンがなくてもグラニューライシンが入って殺菌するというところで特許を取りました。そしてこれ自体が CTL 分化因子活性を持つことが分かりましたが、原因か結果かは分かりませんが、MDR-TB 患者ではグラニューライシンの産生量が非常に低下しています。また、血清中の killer-specific secretory protein of 37kDa (KSP37) が結核患者では低下していましたが、これも CTL 分化因子活性を持つことを見つけました。

大阪大学の竹田 潔先生らは結核菌に対する自然免疫を精力的に研究されており、最近、absent in melanoma 2 (AIM2) という DNA ウイルスなどの再活性化に重要と言われている細胞質内のインフラマソームが、結核菌の DNA を認識して自然免疫に非常に重要な働きをすることを明らかにされました。それ

外にリポカリン2など自然免疫、結核免疫に関係する因子も明らかにされ、インフラマソームについての研究も進んでいます。また一般的な話ですが、Toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, TLR9 が自然免疫に関係しています。TLR2 はリポアラビノマンナンやホスファチジルイノシトールマンノシド, 19kD リポタンパク質を認識し, TLR4 は HSP, TLR9 は山本三郎先生らの有名な仕事ですが, CpG モチーフを認識します。また細胞内に存在する NOD-like receptor (NLR) は昔, 山村雄一先生が研究されていましたムラミルジペプチドを認識するというメカニズムが明らかになってきました。さらに, トレハロースジミコール酸は C-type lectin receptor (CLR) と関係します。小出先生はヘルパーT細胞でいろいろな検討をされていると思うのですが, 重要な結核抗原はありませんでしょうか。

小出 我々は, 抗原とかエピトープ解析を行っています。もちろん HLA のタイプによってエピトープは違いますが, 例えば CD8 を刺激するエピトープや CD4 を刺激するエピトープを解析しています。antigen 85 のように分子量の大きな抗原では, CD4 と CD8 の両方を刺激できるエピトープがあることをエピトープマッピングで同定し, 発表しています。結核菌の抗原には小さな分子もあり, HLA のタイプによっては CD8, CD4 両方を刺激できない抗原もありますが, ほとんどの抗原は両方の細胞を刺激できます。したがって, 先生方が使われている抗原には CD8 エピトープと CD4 エピトープの両方があります。

多剤耐性結核菌の新治療薬

岡田 最後に新治療薬としては先ほど小林先生がいわれましたリネゾリドとステゾリドという薬剤がファイザー社で開発され第Ⅱ相に進んでいますが, 小林先生はリネゾリドを

使われましたか。

小林 東京病院でもリネゾリドは使っています。いろいろと副作用がありますので, 例えば投薬を隔日にしたり, 2週間ごとに休薬したり, 血中濃度をモニタリングするといった工夫をして, うまくいったという報告をしています。

岡田 これも厚生労働省のアンケート調査ですが, リネゾリドは MDR-TB 菌に対する有効率が9割ぐらいです。ただ, 先ほど小林先生が言われましたように神経炎, 骨髄抑制といった副作用が強いので, 将来的にはステゾリドのほうになっていくのではないかと言われています。日本では, 大塚製薬が開発したデラマニド (delamanid) という細胞壁の脂質, ミコール酸の生合成を阻害する薬剤があり, 非常に切れ味が良いです。さらに大きな特徴として, 停止期の結核菌に対しても殺菌的な活性を示すので, 潜在性結核にも効くのではないかと言われています。ただ大塚製薬の戦略は, 最初は MDR-TB に焦点を絞り, そちらで評価を得てからと考えているようです。もう1つの特徴は CYP3A4 に対する影響で, RFP など関係する薬剤に影響を及ぼさないということです。ですから, HIV 合併症の治療にも使えるのではないかと考えられています。これはヨーロッパで第Ⅱ相を終えて, 『N Engl J Med』などで高い評価を得ています。2013年6月末にもっと長期試験が必要との指示がヨーロッパの薬剤を承認する機関から入り, 認可が下りませんでしたので, 異議申し立てをするという話です。日本ではオーファン薬として厚生労働省に申請しており, 早ければあと9ヵ月ぐらいで審査が通るかもしれません。ヨーロッパでの承認が延期になったことがどういう影響を及ぼすかわかりませんが, 切れ味が良いのは間違いないです。大塚製薬が最初の動物実験をしたときに, 我々も一緒に検討した経緯がありま

すが、他の薬の 1/10 の用量で同じくらいの効果があります。副作用も QT 延長があるぐらいで、患者に使って問題はありませんでした。MDR-TB で 9 ヶ国、14 施設で試験を行っており、排菌の陰性化で有意差があり、しかも予後が良く死亡率が少ないという結果が出ています。そのライバル薬として、ヤンセンファーマ社から ATP 合成酵素阻害薬であるジアリルキノリンのベダキリン (bedaquiline) が出ており、MDR-TB 患者では結核菌が陰性化します。ところが、予後に差がなかったために、米国食品医薬品局 (FDA) が承認に難色を示したのですが、2012 年の末に米国で上市されたようです。私が比較したわけではありませんが、ベダキリンよりもデラマニドのほうが良いという話です。あとは第Ⅲ相でモキシフロキサシンがあります。またリリー社が関与しているカプラザマイシン (caprazamycin) は、微生物化学研究所と我々が一緒に開発研究をして特許も申請していますが、WHO の preclinical drug としてノミネートされました。今後、もっといろいろ研究する必要がありますが、新しい薬は随分と開発されています。MDR-TB も新しい薬で治るようになる可能性があります、化

学療法薬を使う限りは耐性菌が必ず出てきます。それはすべての抗生物質に共通のことですが、その問題がクリアされていく必要があると思います。そのあたり、小林先生のご意見はいかがですか。

小林 いま日本で使える薬は、リネゾリドとモキシフロキサシンくらいしかありませんね。デラマニド、ベダキリンが使えるようになるかどうか期待しています。

岡田 ベダキリンはいつ日本に入ってくるかちょっと分からないですが、デラマニドがそのうち認可されると思います。やはり先ほど言いましたように、耐性菌ができてしまうと元も子もないので、かなりしっかりした施設で実施する必要があります。一方で、MDR-TB については持続排菌患者などいろいろと難しい点があり、これからも十分な対策が必要となりますね。

本日はいろいろと新しい情報をお話することができ、有意義な座談会だったと思います。ありがとうございました。

(とき：平成25年8月16日)

ところ：ホテルラフォーレ新大阪)

序 論

岡田全司*

はじめに

結核は世界の三大感染症（結核，マラリア，エイズ）の1つであり，今なお世界で2011年度870万人（Global Tuberculosis Control WHO Report 2012）の新規結核患者が発病し，143万人が毎年結核で死亡している¹⁾．また世界の人口約70億人の1/3の20億人以上が，結核を発病せずに体内に結核菌が潜んでいるとされる．

近年，新しい抗リウマチ薬の開発などにより免疫が抑制され，結核発症が著増した事例や，本邦でも近年HIV感染症，糖尿病の増加に伴い，HIV感染症や糖尿病合併に伴う免疫抑制などによる難治性結核が問題となっている．また，高齢化に伴う結核発症や，海外から輸入される結核が増加しつつある．すなわち，結核・多剤耐性結核が多いアジアからの外国人結核が本邦で増加し，重要な対策課題となっている．ニューヨーク，ロンドン，ベルリンの結核は50%以上が移民（外国人結核）であり，近い将来日本にもその可能性が指摘されている²⁾．特に，難治性の多剤耐性結核（multidrug-resistant tuberculosis：MDR-TB）や，超多剤耐性結核〔extremely（extensively）drug-resistant tuberculosis：XDR-TB〕が大きな問題となってきている．MDR-TBに良い治療法はなく，新しい結核

治療薬（化学療法薬や結核治療ワクチン）が切望されている²⁻⁴⁾．

このように，結核は古くから大感染症としての地位で存在しながら，新しい感染症として，医学的・免疫学的のみでなく厚生行政のうえでも再びクローズアップされつつある．

したがって，本特集でそれを取り上げてみる．

結核予防

BCG予防ワクチンが成人の結核予防には無効であるとの表明が世界保健機関（WHO）によりなされ，本邦でも平成17年からBCG接種の改正（小・中学生，成人で定期BCG接種中止）がなされた（改正結核予防法）．したがってBCGに代わる，成人にも有効な新しい結核予防ワクチン開発の競争の時代になっている³⁾．

結核診断

一方，診断においては，ツベルクリン反応に代わる特異度や精度の高い新しい診断法 Interferon Gamma Release Assays (IGRA) 法が開発された．

結核治療

結核治療のための新しい結核治療ワクチン開発が進んでいる．また，新規化学療法薬が臨床応用されつつあり，結核患者減少に繋がろうとしている．さらに，結核免疫研究の進展，多剤耐性結核迅速診断・迅速隔離法，ど

* 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター センター長

の結核菌が感染源になっているかを解明しうる最新の結核菌分子疫学研究発展を総合的に合体することにより、結核菌の画期的な治療に繋がるであろう⁴⁾⁵⁾。

したがって、これらの結核研究分野を代表する著名な先生方に本号の執筆をお願いし、新しい知見をまとめた特集を企画した。トピックスを簡単に述べる。

1. 新しい診断法

リファンピシン耐性菌、イソニアジド耐性菌、ピラジナミド耐性菌、レボフロキサシン耐性菌を遺伝子レベルで迅速に検出できるキットを開発した(切替先生)。IGRAの代表的なQFT検査とELISPOT assayについて比較解析(原田先生)。HIV感染症合併結核では、末梢血T細胞数の減少などでQFT診断が困難な場合のELISPOT T assayについて(永井先生)、WHO推薦のXpert® MTB/RIFを用いた結核迅速診断の最新情報(御手洗先生)。

2. 新しい結核ワクチン

BCGワクチンを凌駕する新規結核予防ワクチンHVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンを中心に、ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルを用いたワクチン開発の近年の知見(喜多先生)、MDR-TB、XDR-TBに対する強力な治療ワクチン効果の解説(橋元先生、西松先生)。

3. 結核菌ゲノムの分子疫学

近年の分子遺伝子学の進展に伴い、結核菌のDNAのVNTR解析、SNPs解析が進展しつつある。これらの手法を用いて、新しい結核分子疫学(松本先生)や新しい結核菌の型別分類法が確立しつつあり、各国で流行している結核菌の型別分類やその菌の由来が同

定可能となった(加藤先生、前田先生)²⁾。

4. 結核免疫

東南アジアでの多剤耐性結核の宿主側の要因(慶長先生)、自然免疫、感染防御について竹田先生、河村先生がそれぞれの最新の研究より解説。結核菌は細胞内に寄生するのが特徴であるが、そのメカニズム(小出先生)。

5. 難治性結核治療

臨床の場合には、多剤耐性結核の有効な迅速診断法について(露口先生)、最近認可された抗結核薬や、近い将来に認可されるであろう新薬を含め、最新の新規抗結核薬剤開発について(土井先生)⁵⁾。

おわりに

以上、新しい結核研究について最先端の情報をお伝えし、結核の理解、対策に資することができれば幸いです。

文 献

- 1) Global TB Control WHO Report 2012.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 2) 岡田全司: 海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 総括・分担研究報告書, p1-226, 2013.
- 3) Okada M, et al: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol: 549281, 2011.
- 4) Okada M, et al: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. Vaccine 27: 3267-3270, 2009.
- 5) Tarcela M, et al: Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 366 (23): 2151-2160, 2012.

4. 結核の免疫反応

岡田全司*

Summary

いまだに世界の 1/3 の 20 億人が結核菌に感染しており、その中から毎年 940 万人の結核患者が発症し、180 万人が死亡している、最大の感染症の一つである。結核症に対する宿主の抵抗性は細胞性免疫といって過言ではない。特に獲得免疫（キラー T 細胞、Th1 ヘルパー T 細胞、Mφ, granulysin）が重要であり、最近では自然免疫 TLR の結核への関与が再び重要視されている。BCG より強力な結核予防効果を示す新しい DNA ワクチンを開発した。このワクチンはキラー T の分化を増強した。さらに、多剤耐性結核、超薬剤耐性結核に対して治療効果を示した。

Key words ▶ キラー T 細胞, 結核予防ワクチン, 結核治療ワクチン, 結核菌, 獲得免疫, 自然免疫, TLR, サイトカイン/cytotoxic T cells, prophylactic vaccine against tuberculosis, therapeutic vaccine against tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, acquired immunity, natural immunity, toll like receptor, cytokines

はじめに

いまだに世界の 1/3 の 20 億人が結核菌に感染しており、その中から毎年 940 万人の結核患者が発症し、180 万人が毎年結核で死亡している、世界三大感染症（結核、マラリア、AIDS）の一つである^{1)~3)}。本邦でも 1998 年から結核罹患率の増加・横ばいが認められ、1999 年「結核緊急事態宣言」が厚生省より出された。結核症に対する宿主の抵抗性細胞性免疫といって過言ではない。特に獲得免疫（キラー T 細胞と Th1 ヘルパー T 細胞）が重要であり、最近では自然免疫の結核への関与が

再び重要視されている。

また、マクロファージ（Mφ）が結核菌増殖の場であり、Mφ-T 細胞間の相互の活性化、ヘルプにより結核感染防御に重要な抵抗性を示す。

1998 年、米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET) は結核撲滅のためには、BCG に代わる有効なワクチンが必要であることを示した。われわれは BCG よりもはるかに強力な DNA ワクチンの開発に成功した(表 1)^{4)~9)}。したがって、新しい結核ワクチン開発と結核感染免疫におけるキラー T 細胞および granulysin (キラー T

* 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター (〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180)

表 1 新しい結核ワクチンにおける動物実験モデルを用いた開発研究

| ワクチン | マウス | モルモット | サル | SCID-PBL/hu | ヒト |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------|----------------|-------------|---------------------|
| HVJ-エンベロープ/ Hsp65 DNA+IL-12 DNA | BCG ワクチンより 10,000 倍強力な予防ワクチン効果 | 有効 | 有効 | | 計画 (第 I 相, II 相) |
| | 治療効果 | 計画 | 治療効果 | 治療効果 | |
| | 多剤耐性結核に治療効果 超薬剤耐性結核に治療効果 | 計画 | 計画 | | |
| HVJ-リボソーム/ Hsp65 DNA+IL-12 DNA | BCG ワクチンより 100 倍強力な予防ワクチン効果 | 有効 | 有効 (100%生存) | | |
| | リコンビナント 72f BCG | 予防ワクチン効果 (有効) | 有効 | 有効 | |

細胞より産生される結核菌殺傷蛋白) の機能解明についても述べる。

結核と獲得免疫

結核症は最大の再興感染症で、HIV 感染に伴う結核合併症や多剤耐性結核が大きな問題である。

2007 年の本邦結核死亡率は 10 万人に 1.7、罹患率は 10 万人に 19.8 人である。日本の結核罹患率は、欧米の約 5 倍も高く、アジア (中国, インドなど) やアフリカ地域に多い¹⁾。

感染した人の 5~10% の人が発病し、発病は免れた人でも 1/3 以上の人は結核菌を体の中に抱えたまま高齢に達している。結核菌は体の抵抗力 (免疫力) によって抑え込まれ冬眠状態 (dormancy) になっている。高齢、糖尿病、エイズ、副腎皮質ホルモンによる治療、慢性腎不全 (人工透析)、抗関節リウマチ薬抗 TNF- α 抗体などで免疫力低下すると、冬眠していた結核菌が暴れ出す。

結核感染に対する免疫力は M ϕ , CD4⁺ T 細胞, NK 細胞, γ/δ T 細胞, キラー T 細胞 (CD8⁺ T と CD8⁻ T) および肉芽腫形成の総合的な抵抗力である (図 1)。また、1998 年

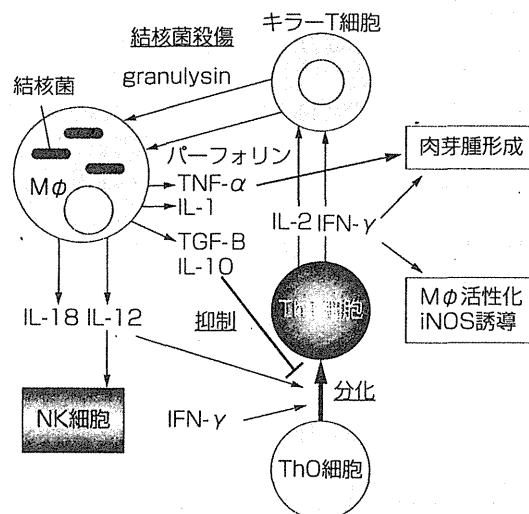


図 1 抗結核免疫とマクロファージ, ヘルパー T 細胞, キラー T 細胞活性化

Nature に結核菌 H37Rv ゲノム全塩基が掲載され、遺伝子レベルで結核免疫を解析し得ることになった¹⁾。

ヘルパー T 細胞

CD4⁺ T 細胞が結核免疫に重要であることは MHC Class II -/- マウスや CD4 -/- マウス抗 CD4 抗体投与マウスで明らかとなっている (Th1 と結核免疫については岡田総説¹⁾参照のこと)。