

# 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発・実用化に関する研究

研究分担者 熊ノ郷淳 大阪大学 教授

## 研究要旨

本研究は、新規ワクチン（HVJ-エンベロープ /HSP65 DNA+ IL-12 DNA）の第1相を実施し、本ワクチンの薬事法に基づく承認取得を目指しているが、本分担研究では、近畿地区の結核診療施設の結核患者の臨床試験統括。結核ワクチンの薬効解析のためのマクロファージ機能解析を行った。

### A. 研究目的

新規ワクチン（HVJ-エンベロープ /HSP65 DNA + IL-12 DNA）の有効性、安全性を確認するため、多剤耐性結核に対する医師主導治験（第1相）を実施し、本ワクチンの薬事法に基づく承認取得を目的としている。

### B. 研究方法と研究結果

本分担研究では、近畿地区の結核診療施設の結核患者の臨床試験統括。結核ワクチンの薬効解析基盤の確立に着手した。結核ワクチンの薬効解析のためのマクロファージ機能解析を行った。

### C. 今後の展望について

結核感染の慢性病態においては、持続的な慢性炎症をいかにコントロールするかが大変重要である。分担研究者の熊ノ郷は栄養センサーとして知られる mTOR の制御が慢性炎症における主要な炎症細胞であるマクロファージの分化制御に重要であることを見出している。

栄養センサーとして知られる mTOR は、酵母からほ乳類に至るすべての種に保存されているタンパク質

リン酸化酵素であり、その活性は細胞の成長、生存、増殖、代謝に重要であると考えられており、近年、糖代謝、アミノ酸代謝、細胞内アミノ酸濃度のセンサーとしての役割が注目されている。アミノ酸はリソソーム膜に局在する蛋白 p18/Lamtor1 および v-ATPase を介し mTOR を活性化する。p18/Lamtor1 を介するこのアミノ酸感知シグナル経路は報告されてはいるが、免疫細胞で果たす役割は未解明である。

熊ノ郷のこれまでの解析により、リソソーム膜に局在する蛋白 p18/Lamtor1 が、M1-（炎症性）、M2（制御性）マクロファージの分化制御に必須で、p18/Lamtor1 欠損下では M2 マクロファージは完全に欠損し、LPS 静注モデルにおいて著明な高サイトカイン血症と敗血症死を引き起こすとの知見を得ている。更に、制御性 T 細胞特異的に p18/Lamtor1 欠損を欠損させたところ、全身の臓器で自己免疫を発症し、生後 2 週で致死に至るとの所見も得ている。現在熊ノ郷は既に作成・準備しているマクロファージ特異的及び制御性 T 細胞特異的 p18/Lamtor1 遺伝子欠損マウスにお

いて、関節炎、SLE、血管炎モデル用いた検討を行うとともに、関節リウマチ、SLE、間質性肺炎患者検体を用いた解析により、自己免疫・慢性炎症の病態における代謝シグナルの病的意義の解析を行っている。また、p18/Lam tor1-mTOR シグナルの下流でマクロファージ、制御性 T 細胞の活性化・分化を制御するシグナル分子やシグナル経路を、DNA array、蛋白アレイ、pathway 解析等の手法により同定し、これら分子を特異的に阻害する化合物や薬剤を、低分子化合物ライブラリー及び既存薬ライブラリーを用いてスクリーニングも同時並行で進行中である。

このようにこれらの知見は、栄養センサーによって感知される結核患者の栄養状態が患者さんの体内での慢性炎症病態に深く関与しており、その治療においては栄養面の管理も重要であることを示唆している。従って今後の分担研究においては、熊ノ郷が見出しているこれらの知見を踏まえて、臨床パラメーターの検索や探索を行っていく予定である。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1 . Schulz E et al. Gem line variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Nature Commun.* 2014 Oct 13;5:5191. doi:10.1038/ncomms 6191 .
- 2 . Higashiguchi M et al. A retrospective study of prognostic factors in patients with interstitial pneumonia

receiving long-term oxygen therapy. *Lung.* 192(5):729-37. (2014)

- 3 . Ito, T et al. Estrogen-dependent proteolytic cleavage of semaphorin 4D and plexin-B1 enhances semaphorin 4D-induced apoptosis during postnatal vaginal remodeling in pubescent mice. *PLoS one* 9, e97909 (2014).
- 4 . Koda, T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268, 43-49 (2014).