

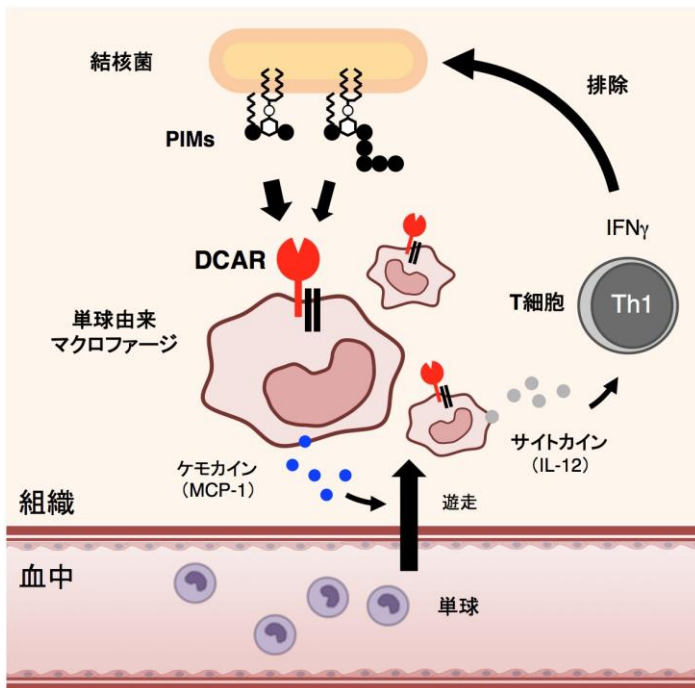


結核菌を感知するセンサー分子を発見

～様々な感染症および次世代の結核ワクチン開発に期待～

九州大学生体防御医学研究所の山崎晶教授らと琉球大学などの共同研究グループは、DCAR と呼ばれるタンパク質が、結核菌に含まれる特有の成分、ホスファチジルイノシトールマンノシド (PIM) と呼ばれる糖脂質 (※1) を認識する受容体として働き、免疫応答を活性化していることを発見しました。DCAR は、特殊なマクロファージ (※2) に限局して発現しており、結核菌の PIM が DCAR に結合すると、このマクロファージが活性化されることが分かりました。さらに、活性化したマクロファージは、サイトカイン (※3) を放出してさらに T 細胞を活性化させることで、菌の排除に寄与していることも明らかとなりました (参考図)。この新たな経路を PIM の合成アナログ (※4)、DCAR に対する抗体などを用いて人為的に活性化させることで、結核のみならず、様々な感染症、また、がんに対するワクチンの開発につながるできると期待されます。

本研究成果は 2016 年 11 月 22 日 (火) 正午 (米国東部時間) に、米国科学誌『Immunity』の電子版で公開されました。なお、語句説明は別紙を参照。



(参考図) 本研究で明らかになった新たな免疫活性化のしくみ

- ①結核菌に存在する PIM が DCAR に認識されると、マクロファージが活性化する。
- ②活性化したマクロファージは、ケモカインを放出して、血中の単球を呼び寄せる (遊走)。
- ③呼び寄せられた単球はさらにマクロファージに分化して感染箇所に集積する。
- ④これらのマクロファージはさらにサイトカインを放出して T 細胞 (Th1) を活性化し、この T 細胞のはたらきで結核菌が排除される。

研究者からひとこと：

PIM の受容体は 60 年以上不明でしたが、今回、九州大学とマサチューセッツ大学、広島大学、日本 BCG 研究所、熊本大学、琉球大学からなる共同研究グループの連携によって初めて発見に至りました。

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 教授 山崎 晶

電話：092-642-4614

FAX：092-642-4614

Mail：yamasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

【背景】

結核は世界人口の約3分の1が感染している脅威の感染症です。近年、「結核の再燃」や、薬の効かない「多剤耐性結核」が問題となっており、先進国の中でも我が国は罹患率が高いことが特徴です。また、今日広く使われているBCGワクチンは乳幼児には有効ですが、成人に接種した場合の有効性は低いことも知られています。このように、結核菌の制御は今なお世界レベルで重要な課題ですが、そもそも、健康な私たちの体はどのようにして結核菌を認識し、排除しているのかは良く分かっていませんでした。私たちは、この分子機構を解明することで、結核に対する防御を強化し、感染を防ぐ方法を新たに確立することが可能になるのではないかと考えました。

【内容】

DCARは、C型レクチン受容体の1つとして知られていましたが、その機能やリガンドは不明でした。研究グループは、まず、DCARが標的を認識すると細胞が蛍光を発するようなシステムを構築しました。この細胞に結核菌を加えて培養したところ、強い蛍光が検出されたことから、DCARは結核菌の何かを認識していることが分かりました。そこで、この結核菌を様々な溶媒で溶出して成分を細かく調べ、最終的に、PIMがリガンドであることを特定しました。

では、DCARはどのような細胞に発現しているのでしょうか。DCARには良く似た分子が知られており、これまでこれらを見分ける抗体は存在しませんでした。研究グループはDCAR欠損マウスで抗体を作らせることにより、DCARのみを特異的に認識するモノクローナル抗体を初めて樹立しました。この抗体で様々な組織を調べたところ、DCARは、特殊なマクロファージ（単球由来炎症性マクロファージ）に限局して発現していました。実際PIMはDCARを介して、限られたマクロファージだけを活性化することも判明しました。このマクロファージはIL-12などの産生を介して、T細胞応答、特にTh1応答を誘導できることも知られています。Th1応答は結核菌の排除に重要であることから、研究グループは結核菌感染時における応答を調べました。その結果、DCAR欠損マウスでは、感染時における結核菌抗原特異的なTh1応答が減弱し、実際に結核菌の排除も障害されることが分かりました。

【効果】

まず、次世代の結核ワクチン開発への応用が期待されます。また、免疫力の低下は、感染症にかかりやすい、がんになりやすい、など様々なリスクをもたらします。この新しい免疫活性化経路を用いることで、免疫力が低下している人の免疫系を活性化し、感染症、がんを治療する薬剤の開発への応用が期待されます。

【今後の展開】

先進国では、新たに結核にかかる人は少しずつ減ってきていますが、近年それに代わって、非結核性抗酸菌症の患者が増加してきています。この疾患は薬も効きにくく、今のところ有効な治療法がありません。PIMは非結核性抗酸菌にも含まれることから、PIM経路を活性化して菌を排除する新たな治療法の開発が期待されます。また、PIMがマウス同様ヒトの細胞を活性化できることが示されました。ところが、この作用を担うヒトの受容体はまだ特定されていません。この受容体の実体を明らかにすることが、次の重要な研究課題です。

【用語解説】

(※1) 糖脂質：糖を有する脂質成分。病原体には様々な特有の糖脂質が存在し、我々の免疫系はこれを認識して病原体を識別していることがわかっているが、その分子機構の全貌は不明である。

(※2) マクロファージ：組織中に存在する白血球の一種。病原体に出会うと貪食すると共に受容体でその正体を確かめ、他の白血球にその情報を速やかに伝える。

(※3) サイトカイン：白血球から放出され、他の細胞を活性化したり、調節したりする作用を持つタンパク性因子の総称。インターロイキンと呼ばれるものが良く知られている。

(※4) アナログ：自然界に存在する受容体リガンドの構造を模倣し、人為的に作り出した化合物。

【発表論文】

“C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides to promote a Th1 response during infection”, Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, Kamichi T, Hayashi J, Morita Y, Noguchi N, Chuma Y, Kiyohara H, Matsuo K, Tanaka H, Nakagawa Y, Sakuma T, Ohmuraya M, Yamamoto T, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Yano I, Miyamoto T and Yamasaki S., *Immunity*

【本研究について】

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 「アジュバント安全性評価データベースの構築研究」、AMED-CREST、文部科学省科学研究費、琉球大学熱帯生物圏研究センター共同利用事業による支援を受けて行われました。