

日本の結核研究はどうか ― 2021 ～ 2024 年に各大学がホームページに公開した成果記事から結核研究に関する記事を数例紹介する。

①結核菌が産生する Zmp1 が宿主の GRIM-19 を標的に IL-1β産生を阻害する

（琉球大・高江洲義一，松崎吾朗ら，*FASEB*, 2022）

マクロファージに結核菌が取り込まれ始めると、オートファゴソームと呼ばれる袋状の構造が形成され、さらにリソソーム（様々な加水分解酵素を含む酸性のオルガネラ；細胞小器官）と融合してファゴリソームが形成されて、取り込んだ結核菌を分解する。結核菌は、このファゴリソームの形成を阻害する様々な機構をもつことが明らかにされてきた。オートファゴソームとリソソームはインターロイキン-1β（IL-1β）に誘導されて融合することが知られていたが、2008年にニューメキシコ大ヘルサイエンスセンターのグループは、結核菌が産生するメタロプロテアーゼ（酵素活性中心に金属イオンが結合するタンパク質分解酵素プロテアーゼ）Zmp1（Zn²⁺メタロプロテアーゼ1）がIL-1β生成を抑制することでファゴリソーム融合を阻害していることを明らかにした [1]。

2022年，琉球大・高江洲義一らは，Zmp1の標的となっている宿主側の分子を同定した。Zmp1と会合する宿主タンパク質のスクリーニングから特定したGRIM-19（宿主のミトコンドリアに局在しているタンパク質）をコードする遺伝子をノックアウトしたマクロファージ細胞株を樹立して細胞応答を調べた結果，確かにZmp1がGRIM-19を標的にしていることを明らかにした（Fig. 1）[2]。

Zmp1とGRIM-19の相互作用をブロックすることで，新たな治療薬開発につながることが期待される。

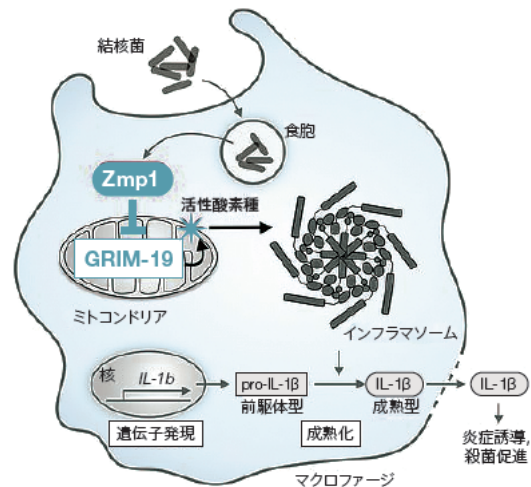


Fig. 1 結核菌による宿主免疫応答抑制の模式図 [2]

②糖脂質が結合した Mincle の構造と糖脂質を認識する機構

（北大・前仲勝実，古川敦，阪大・山崎晶ら，*Structure*, 2023）

免疫細胞表面に発現する受容体分子 Mincle は結核菌表面に存在するトレハロースジミコール酸（TDM）¹など幅広い糖脂質を認識し、免疫の活性化に関わる。北大・前仲勝実らはX線構造解析から Mincle の結晶構造を解明し，その糖脂質認識機構を推定していた [3, 4]。

後に糖脂質が結合した状態での Mincle の構造や Mincle が糖脂質を認識する機序を明らかにした。核磁気共鳴（NMR）法で Mincle タンパク質の立体構造を解析した結果，溶液中の Mincle は揺らいでいた（Fig. 2）[5, 6]。

¹ Trehalose-6,6'-dimycolate、コードファクター（Cordfactor）とも呼ばれる。1950年にニューヨーク公衆衛生研究所のフーベルト・ブロッホが発見した。

③膜小胞を作り分けるミコール酸含有細菌

（筑波大・豊福雅典，野村暢彦，大阪市大・宮田真人ら，*iScience*, 2022）

微生物が細胞外に放出する多様な小胞（膜小胞）が，医療やバイオテクノロジーに応用できる可能性を秘めていることが近年明らかにされてきた。ミコール酸を合成する結核菌やジフテリア菌などの「ミコール酸含有細菌」が細胞外に放出する膜小胞は，病原性に関わる重要な機能を持つことが報告されている。

筑波大・豊福雅典らは，ミコール酸含有細菌が状況に応じて様々な組成の膜小胞を作り分ける仕組みを明らかにした。無毒なミコール酸含有細菌であるコリネ菌に，様々なストレスを与えたところ「DNAの複

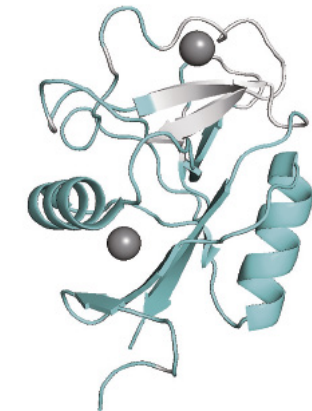


Fig. 2 NMR 法により Mincle のシグナルが観測されたアミノ酸（緑色）と揺らぎなどにより観測されなかったアミノ酸（灰色）。黒灰色の球はカルシウムイオン [4]。

製が阻害されたとき」「細胞壁の合成が阻害されたとき」「細胞膜の合成に必須なビオチン（ビタミンの一種）が少なくなったとき」のいずれかの場合に膜小胞が放出されることを見出した（Fig. 3）。作られる膜小胞の構造や化学的な組成は，それぞれの場合で異なり，入れ子構造や鎖状構造であるなど非常にユニークな特徴を示した。また，コリネ菌以外のミコール酸含有細菌にも同様の仕組みが保存されていることも明らかにした [7]。

④抗酸菌は宿主受容体 TREM2 に作用することで免疫を回避する

（鹿児島大・原博満，飯笹英一ら，*Nat. Commu.*, 2021）

鹿児島大・原博満らは，マクロファージ上に発現する免疫受容体 TREM2（Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2；近年，TREM2 の機能欠失株がアルツハイマー病発症のリスク要因となることが報告された）が抗酸菌の外膜脂質の主成分であるミコール酸を認識することを見出した。また，ミコール酸を認識した TREM2 が活性化するとマクロファージの殺菌力が低下し，逆に TREM2 欠損マウスでは殺菌力が高まった。このことから，結核菌などの抗酸菌は TREM2 に作用することで免疫細胞からの攻撃を弱め，自身の生存と増殖に有利な環境を作り出すことを示唆した（Fig. 4）[11]。

⑤天然変性タンパク質による DNA 凝集が抗酸菌の休眠を誘導する

（新潟大・松本壮吉，西山晃史ら，*Nucleic Acids Res*, 2024）

Mincle と Dectin-2 は異なる細胞応答

（阪大微研・山崎晶ら，*Science Signaling*, 2023）

山崎らは，病原体センサー（受容体）からの刺激の持続時間や強さが変わると応答が異なることを見出し，その仕組みを明らかにした。アダプター分子 FcRγは，受容体と会合することで受容体からのシグナルを細胞内に伝達する。この FcRγと会合する受容体 Dectin-2 と Mincle について，サイトカイン産生を指標に応答を比較した。Mincle は結核菌の TDM を認識するが，同じ C 型レクチン受容体の Dectin-2 は結核菌の細胞壁を構成するリポアラビノマンナン（LAM）を認識することが知られている。

同一の FcRγを介して入力された活性化シグナルに対して，Dectin-2 のみがサイトカイン（IL-2）産生を誘導した。細胞内応答の経時的変化では，Mincle に比べ Dectin-2 は刺激早期にシグナル分子のリン酸化が強く検出された。受容体の発現様式を調節して Mincle を恒常的に発現させると IL-2 産生を誘導でき，また受容体は刺激の「強弱」も見分けていることも併せて明らかになった。このように受容体は刺激を認識する際の「持続時間」と「強さ」によって細胞応答が異なることが見出された [8]。

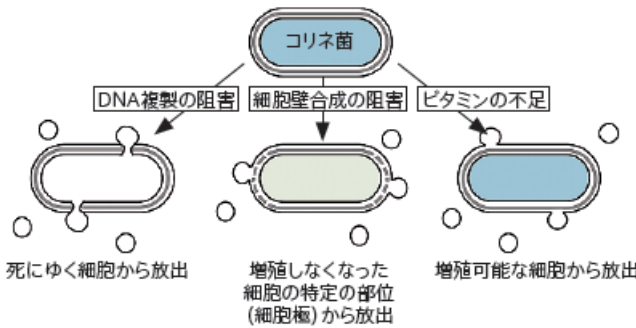


Fig. 3 コリネ菌が有する三つの膜小胞放出経路 [7]

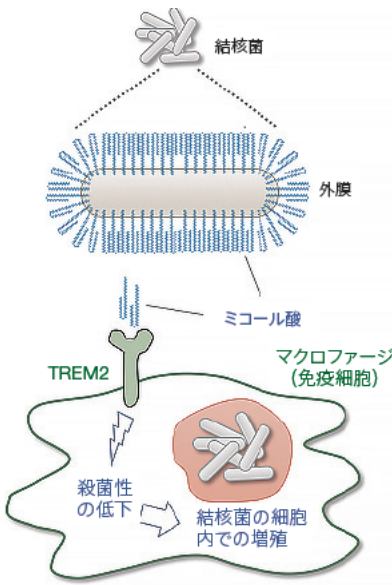


Fig. 4 TREM2 に作用する結核菌 [11]

らい菌特有の糖脂質中間体が Mincle と反応すると宿主の自然免疫が活性化

（阪大微研・山崎晶ら，*ACS Cent. Sci.*, 2023）

ハンセン病の原因菌であるらい菌は，免疫反応が起きにくいことで知られる。らい菌に多量に含まれる糖脂質 PGL-I（フェノール糖脂質-I）は，免疫抑制作用に加え，ハンセン病に特徴的な神経障害を引き起こす要因であると言われる。

阪大・山崎，蘭ライデン大・Jeoan Codéeらの研究グループは，この PGL-I の生合成中間体で，らい菌に微量に含まれている PGL-III（フェノール糖脂質-III）が Mincle に反応して自然免疫が活性化することを報告した [9]。らい菌は，自らの酵素反応により PGL-III を速やかに PGL-I に変換することで，宿主免疫から逃れている可能性がある。この経路を阻害することで宿主の免疫系によるらい菌排除が期待できる [10]。

投薬された薬剤から生き延びた一部の菌が長期間生存する――。このような薬剤感受性が低い一群は薬剤パーシスター（休眠状態の菌）と呼ばれ、慢性感染症や感染症の再発などに影響する。結核や非結核性抗酸菌症（Non-tuberculosis mycobacteria: NTM、結核菌群とらい菌を除いた約 150 種の抗酸菌の総称）などの抗酸菌症が難治性で、投薬期間がいきおい半年から年単位に及ぶのは、抗酸菌が休眠して薬剤パーシスター化する性質が根底にある。



新潟大・松本壮吉（写真上）、西山晃史（写真下）



はすでに、天然変性ヒストン様タンパク質 MDP1（Mycobacterial DNA-binding protein 1）が低酸素休眠菌で高発現し、DNA を凝集させながら休眠を誘導していることを明らかにしていたが [12]、さらに、その休眠誘導メカニズム解明に迫った。

高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）による撮影と分子動力学計算の組み合わせにより、細菌には珍しい“天然変性領域”という不定型領域（Fig. 5）が存在すること、この領域が両面テープのように機能して 2 本の DNA 二重らせんを静電引力で架橋・凝集することを示した。他の生物では報告のない抗酸菌に特徴的な休眠メカニズムである [13]。

⑥フィリピンにおける全血アッセイを用いた休眠結核菌抗原に関連するサイトカインプロファイルの評価

（福島県医大・安田一行、長崎大・山下嘉郎、田中健之、新潟大・松本壮吉ら、*Front Immunol*, 2024）

潜在性結核感染者の一部では活動性結核に進行・発症することで周囲に感染が広がっていく。しかしながら、従来の結核菌感染診断法では、活動性結核と潜在性結核感染の識別や発症予測は困難であった。福島県医大・安田一行らは、フィリピンでのフィールド研究において、休眠状態の結核菌に高発現する物質 MDP1 を用いて被検者の血液を刺激し、血液中の免疫反応により産生するインターフェロン γ （IFN- γ ）を測定した。その結果、「活動性結核患者」・「活動性結核患者の同居家族（発症リスクの高い潜在性結核感染者を想定）」・「結核患者と接触のない病院職員（発症リスクの低い潜在性結核感染を想定）」を識別できることを示唆した。すなわち、MDP1 応答性の IFN- γ 産生は健常者で顕著で、活動性結核患者では殆ど認められなかった（Fig. 6） [14]。

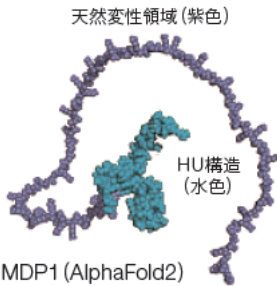


Fig. 5 AlphaFold2 で予測した MDP1
水色は HU 構造（単量体）。紫色は天然変性領域。

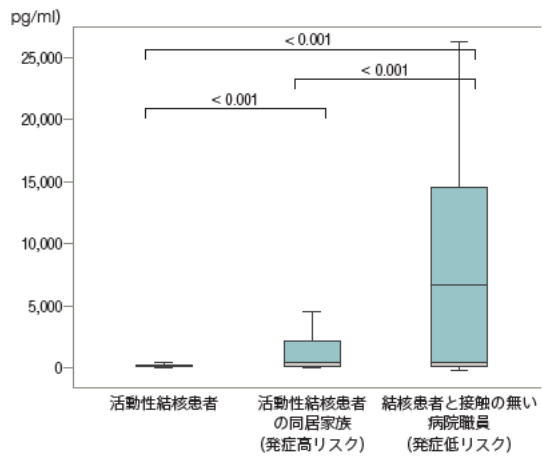


Fig. 6 MDP-1 で血液を刺激した際の IFN- γ [14]

●●● References

[1] Master, S.S., et al., Cell Host Microbe, 3, 4, 224, 2008
[2] <https://www.u-ryukyu.ac.jp/news/31356/>
[3] Furukawa, A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 110, 43, 17438, 2013
[4] https://www.lfsci.hokudai.ac.jp/info/wp-content/uploads/2014/03/131008_Maenaka.pdf
[5] https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230626_pr.pdf
[6] Furukawa, A., et al., Structure, 31, 9, 1077, 2023
[7] <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/pdf/210115toyofuku.pdf>
[8] Watanabe, M., et al., Sci Signal, 16, 775, eabn9909, 2023
[9] <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2023/198>
[10] Ishizuka, S., et al., ACS Cent Sci, 9, 7, 1388, 2023
[11] <https://www2.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~meddent/topics/con-tents/1545-2021-04-29-23-39-01.html>
[12] 松本壮吉, 複十字, 390, 1, 16, 2020
[13] <https://www.niigata-u.ac.jp/news/2024/564353/>
[14] <https://www.fmu.ac.jp/univ/kenkyuseika/research/20240410.html>