

No.15 重点感染症シリーズ

科研費による結核研究

比較的大型の科研費研究（基盤 A，新学術，特定領域）について、KAKEN データベース（<https://kaken.nii.ac.jp/ja/>）を用いて「結核」をキーワードにもつ研究課題を抽出した（Table 1）。「免疫系」に関する研究課題が比較的多く、「細胞壁」や「ミコル酸」も着目されている。

① 抗酸菌長期潜伏の分子メカニズム解明

ヒトに感染した結核菌は宿主の免疫応答に屈することなく生体内で生存し続ける。初感染で発病するケースは稀であるため、結核菌はパーシスター（休眠状態の菌）¹として長期間潜伏することになる（潜在性結核）が、宿主の免疫機能が低下すると結核が発症することがある。成人の肺結核の多くはパーシスターの内因性再燃によるもので、発症リスクは感染者の 5 ～ 10％とされる [1]。

Table 1 科研費（特定領域・新学術・基盤 A）における結核研究

分類	プログラム	研究課題	研究期間（年度）	研究代表者
MDR	特定領域	酵素 <i>katG</i> の分子構造に基づく結核菌の薬剤耐性化メカニズムの解明	2003	藤原 健智 静岡大
遺伝子	特定領域	バイオインフォマティックスを融合した結核菌強毒株H37Rvの病原性遺伝子発現解析	2002	荒牧 弘範 第一薬科大
ゲノム	新学術	新型シーケンサーを用いた細菌における自然環境でのゲノムアダプテーション解析法	2013-2014	小椋 義俊 宮崎大
ゲノム	新学術	マルチゲノミック解析による非結核性抗酸菌の環境適応機構解明と対応技術基盤構築	2011-2012	小椋 義俊 宮崎大
ゲノム	基盤A		2020	丸山 史人 広島大
細胞	基盤A	結核菌関連細胞表面糖脂質TDCM類の系統的合成と免疫活性化・制がん性	2002-2005	西沢 麦夫 徳島文理大
細胞壁	基盤A	結核菌の細胞壁多糖に存在する鏡像体アラビナンとその分解酵素群の分子解析	2019-2022	伏信 進矢 東大
細胞壁	新学術	結核菌細胞壁脂質の化学生物学研究	2018-2019	細川 誠二郎 早大
潜在性結核	特定領域	潜在性結核対策を想定した、抗酸菌の長期生存を可能にする分子メカニズムの解明	2009-2010	松本 壮吉 大阪市大
潜在性結核	特定領域	結核菌の休眠誘導と潜伏感染成立/回避の分子機構	2006-2007	松本 壮吉 大阪市大
潜在性結核	特定領域	結核菌のヒストン様蛋白質MDP1による菌の休眠誘導と潜伏感染成立/回避の分子機構	2005	松本 壮吉 大阪市大
潜在性結核	特定領域	結核潜伏感染と宿主防御機構の解明	2007-2008	吉開 泰信 九大生体防御研
免疫	特定領域	細胞内寄生菌のマクロファージ活性化と細胞内寄生の分子機構	2001-2005	光山 正雄 京大
免疫	特定領域	細胞内寄生菌および抗酸菌の増殖と病原性	2006-2010	光山 正雄 京大
免疫	特定領域	細胞表面抗原分子を標的とした免疫治療	2005-2009	日野田 裕治 山口大
免疫	特定領域	ヒト型結核菌菌体成分によるTh1活性化と抗腫瘍免疫増強機構の解析	2005-2009	高津 聖志 富山大
免疫	特定領域	免疫アジュバントによるTh1活性化と抗腫瘍免疫増強	2000-2004	高津 聖志 東大医科研
免疫	特定領域	グループ1CD1トランスジェニックマウスを用いた結核菌感染防御生体反応の解析	2004-2005	杉田 昌彦 京大ウイルス研
免疫	特定領域	結核菌脂質をターゲットにした免疫応答とその制御	2003	杉田 昌彦 日本医大
免疫	特定領域	病原性及び非病原性結核菌感染防御における、CD1を介した脂質抗原提示の重要性	2002	杉田 昌彦 日本医大
免疫	特定領域	自然免疫によるウィルス感染細胞認識機構の解明	2003	荒瀬 尚 千葉大
免疫	特定領域	抗酸菌感染における気道上皮細胞応答の分子機構	2002	小林 和夫 大阪市大
Mincle	新学術	死細胞センサーによる炎症細胞社会の制御機構	2020-2021	菅波 孝祥 名大
レクチン	基盤A	レクチン受容体を介する自己認識の生物学的意義と分子基盤	2020-2022	山崎 晶 阪大微研
レクチン	新学術	細胞死に伴って放出される内因性糖脂質アジュバントの同定	2014-2018	山崎 晶 阪大微研
レクチン	新学術	Mincleによる内因性リガンド認識とその破綻に伴う炎症性疾患の解明	2010-2011	山崎 晶 阪大微研
レクチン	特定領域	レクチン受容体を介する自己・非自己認識機構とその意義の解明	2010-2011	山崎 晶 阪大微研
生体反応	新学術	シデロフォアによるMhuD型ヘム分解酵素の機能制御	2022-2023	松井 敏高 東北大多元研
生体反応	新学術	ケージド中間体を用いた 2 種のヘム分解酵素の機構解明	2020-2021	松井 敏高 東北大多元研
生体反応	新学術	歪みに応答するヘム分解機構とその精密制御	2015-2016	松井 敏高 東北大多元研
生体反応	新学術	ゆがんだヘムの分解機構と触媒反応への応用	2013-2014	松井 敏高 東北大多元研
自己集合	基盤A	自己集合性生理活性小分子の開拓	2019-2021	上杉 志成 京大化研
ミコル酸	新学術	脂質中分子の網羅的合成を実現する集積型アルキル-アルキルカップリング反応の開発	2018-2019	岩崎 孝紀 東大

¹パーシスタンス (persistence) は 1944 年にトリニティ・カレッジ・ダブリンのジョセフ・ビッグー (Joseph Bigger) によりランセット誌に報告された。その後も多くのバクテリア種と抗生物質の組み合わせでこの現象が確認されている。

1999 年、**大阪市大**（現新潟大）・**松本壮吉**らは休眠結核菌においてヒストン様タンパク質 MDP1 が大量に発現することを発見、これが休眠導入および維持に関与すると報告した [2]。2000 年代には、科研費特定領域研究を断続的に推進しており、「潜在性結核対策を想定した、抗酸菌の長期生存を可能にする分子メカニズムの解明」（2009 ～ 2010）では、休眠スメグマ菌（*Mycobacterium smegmatis*）が発現する遺伝子群を同定、スメグマ菌遺伝子のうち 1,200 余りは休眠期に発現が減少するが、逆に 900 余りは増加することを明らかにした。また、MDP1 の欠失により休眠期に減少する約 700 遺伝子、増加する約 500 遺伝子を観察した。これらの結果から、スメグマ休眠菌が遺伝子の発現を継続すること、MDP1 が休眠期に発現する遺伝子の多

くを制御していることを明らかにした。（その後、2024 年には、MDP1 が特有の天然変性領域によって DNA を凝集させ、菌の休眠を誘導することを示した [3].）

② Mincle による結核菌糖脂質認識機構

結核菌の細胞壁表面に存在している脂肪酸トレハロースジミコル酸（TDM）²は、マウスに投与すると肉芽腫を形成するなど、免疫賦活化能をもつことが知られていた（Fig. 1）が、この TDM を認識する宿主側の受容体はまだ明らかではなかった。



²Trehalose-6,6'-dimycolate, コードファクター（Cord-factor）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。

³Mincle が結核菌の糖脂質を認識するとマクロファージが活性化し一酸化窒素を排出して殺菌する。

③ ミコル酸をターゲットにしたグルコースの縮合反応に注目



日本医大（現京大）の**杉田昌彦**（写真）らは、ミコル酸と宿主由来グルコースの縮合反応に注目した⁴。この反応により産生するグルコースモノミコル酸（GMM）に対する免疫応答が、抗酸菌感染の指標となり得ることを示唆した（Fig. 3）。近年はさらに研究対象を拡げ、微生物やがん細胞が産生する脂質に対して特異的に応答する免疫システムの解明、またこの免疫システムを利用した脂質ワクチンの開発を進めている [7]。

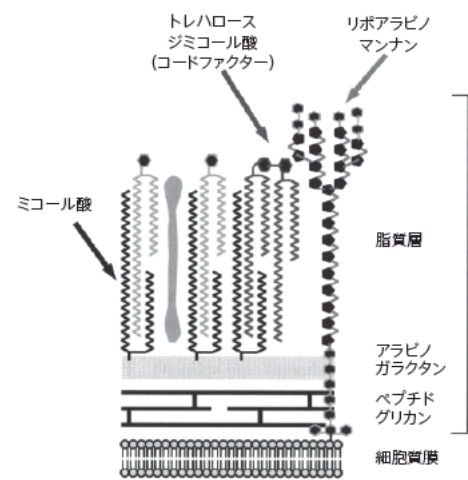


Fig. 1 結核菌細胞壁の模式図 [5]

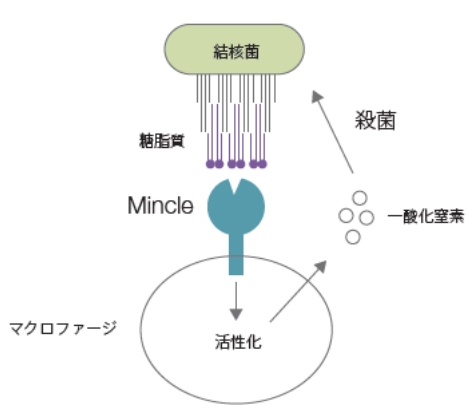


Fig. 2 マクロファージによって排除される結核菌 [6]

⁴T 細胞はタンパク質（ペプチド）を抗原として認識するとみなされていたが、1994 年、ハーバード大医学部ブリガム・アンド・ウィメンズ病院のマイケル・ブレナー（Michael Brenner）らは、脂質であるミコル酸が CD 1 分子によって T 細胞に抗原提示されることをネイチャー誌に報告した [8]。強い疎水性の脂質を T 細胞が認識する事実は、当時の免疫学の新パラダイムとなった [7]。

④ ミコル酸生合成を阻害する酵素 *katG* の構造解析

抗結核剤イソニアジド（INH）の活性化に酵素 *katG* が必要なのは、*katG* の働きによって生じたラジカル中間体が、結核菌細胞壁成分であるミコル酸の生合成を阻害するためとされている。**静岡大・藤原健智**（写真）らは、好塩菌から精製した *katG* のホモログの結晶構造を解析し、*katG* 分子中に INH 活性化反応に重要な働きをするアミノ酸残基や構造を同定した。



⑤ クロスカップリングによるミコル酸の形式全合成

遷移金属触媒による sp² 炭素同士のクロスカップリングに比べ、sp³ 炭素上でのクロスカップリングは、sp³ 炭素 - ハロゲン結合の遷移金属に対する酸化的付加が遅いため、難易度が高い反応とされてきた。**東大・岩崎孝紀**（写真）らは、ハロゲン化アルキルとアルキルグリニャール試

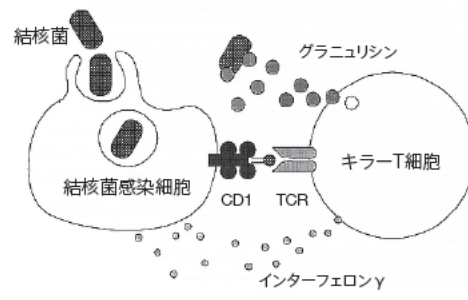


Fig. 3 CD1 分子による結核菌感染防御 [7]

No.15 重点感染症シリーズ

科研費による結核研究

抗結核薬とミコール酸

結核菌の菌体の最外周部外側（アラビノガラクトンが主成分の部位）よりもさらに外側にトレハロースを間に挟んでミコール酸同士が連なっている。イソニアジド（INH）デラマニド、プレトマニドなどは結核菌によるミコール酸の合成を阻害するタイプの抗結核薬である。INH は 1898 年に初めて合成され、当初は抗うつ剤などに用いられてきたが、1952 年に英・医学研究評議会（MRC）のウォーレス・フォックス（Wallis Fox）によって、すぐれた抗結核作用を示すことが発表された。1975 年、ウイスコンシン大のクニ・タカヤマらは、INH の第一作用点は細胞壁成分によるミコール酸の生合成阻害であることを明らかにした [9]。上述のように、結核菌のミコール酸は内側にあるアラビノガラクトンとも結合しているが、アラビノガラクトンの構成単位であるアラビノースがミコール酸に付加されるのを阻害するタイプの抗結核薬としてエタンプトールが挙げられる。

薬との反応に有効な後周期遷移金属触媒システムを多数開発した。特に cis- シクロプロパン含有ビルディングブロックを用いて逐次的なアルキル - アルキルカップリング反応を実現し二官能性のビルディングブロックを連結，α - ミコール酸の形式全合成（Formal synthesis; すでに全合成が達成されている天然物において，途中の化合物までを別の合成ルートで合成すること）を達成した（Fig. 4）[10]。

⑥ヒト型結核菌が分泌する成分が抗腫瘍免疫を増強



富山大・高津聖志（写真）らは、ヒト結核菌が分泌する Ag85B の C 末端側のペプチド 25（P25）が自身に特異的な CD4+T 細胞が存在する下で抗原提示細胞を活性化して Th1 反応誘導型とすること，その結果，腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞（CTL; Cytotoxic T lymphocyte，がん細胞やウイルス感染細胞などの異常細胞を認識し，直接攻撃し排除する免疫細胞）を増殖してクローン出現頻度を上昇することを示した。特に CTL 増殖によって抗腫瘍免疫反応が増強し，生体内で腫瘍細胞が生着し難くなった。P25 を特異的に認識する T 細胞受容体（TCR）を発現させたトランスジェニックマウス（P25 TCR-Tg）に対しても，Ag85B と P25 により Th1 応答が活性化した。さらに P25 が免疫アジュバント活性を示し，がん免疫を増強することを明らかにした。

クロスカップリング

構造の異なる 2 種類の有機化合物同士をカップリングする有機合成反応。2010 年，「パラジウム触媒によるクロスカップリングの発展への寄与」の功績により，パデュー大・根岸英一，北大・鈴木章，デラウェア大・リチャード・ヘックの 3 人にノーベル化学賞が授与された。今日では医薬品製造にも使われ，例えば血圧降下剤・ロサルタン，同・バルサルタン，HIV/エイズ治療・予防薬・アタザナビルの中間体や抗がん剤・イマチニブの合成で用いられている。

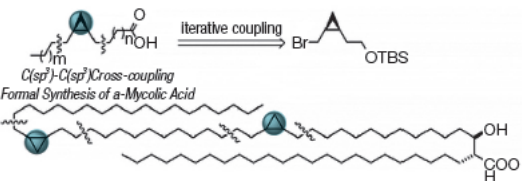


Fig. 4 α - ミコール酸の形式全合成 [10]。

●●● References

- [1] 松本壮吉，日本細菌学雑誌，66, 4, 531, 2011
- [2] 松本壮吉，複十字，390, 1, 16, 2020
- [3] <https://www.niigata-u.ac.jp/news/2024/564353/>
- [4] 山崎晶，化学と生物，51, 3, 154, 2013
- [5] <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/SugitaLab/SugitaFolder/res1.html>
- [6] <https://www.kyushu-u.ac.jp/f/1229/2009-12-11.pdf>
- [7] 杉田昌彦，日本細菌学会誌，614, 405, 2006
- [8] Beckman, E.M., et al., Nature, 372, 6507, 691, 1994
- [9] Takayama, K., et al., J. Lipid Res., 16, 4, 308, 1975
- [10] Iwasaki, T., et al., Advanced Synthesis & Catalysis, 360, 19, 3810, 2018