

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：若年及び高齢者の結核制御を目指した生体防御反応解明と新規予防法・治療法の開発

2. 研究開発代表者：田村 敏生（国立感染症研究所 ハンセン病研究センター）

3. 研究開発の成果：平成 25 年度～平成 27 年度総括

### (1) 新規結核初回ワクチンの開発

未感作 CD4 T 細胞及び CD8 T 細胞から長期生存型メモリー T 細胞を効率的に産生することで若年、青年及び高齢者の結核発症を予防するリコンビナント BCG ワクチンを開発することを目的とし、研究開発を実施した。まず、薬剤耐性遺伝子を使用せずに挿入遺伝子を安定的に保有する BCG を選択する技法を確立した。この技法を用い、結核菌由来蛋白抗原を菌体外へと分泌させることでマウス生体内で長期生存型メモリー CD4 及び CD8 T 細胞の分化を効率よく誘導できるリコンビナント BCG の開発に成功した。このリコンビナント BCG ワクチンをマウスに接種すると肺内結核菌の増殖を顕著に抑制し、そのワクチン効果が長期間持続することを明らかにした。

### (3) 新規抗結核薬の開発

多剤耐性結核に有効な新たな作用機序を有する新規抗結核薬を開発することを目的とし、研究開発を実施した。まず、結核菌特異的細胞壁構造分子や生体内での代謝に関わる蛋白の機能と構造の相関を解析し、インシリコスクリーニングと阻害活性の測定から新規抗結核薬のリード化合物を同定する手法を確立した。この技法を用い、結核菌由来加リン酸分解酵素の新規阻害剤として 15 種類の化合物を見出した。さらに、見出した化合物の構造情報を基にして、新規抗結核薬の開発につながる有望なリード化合物を同定した。

### (4) 潜伏結核菌(休眠結核菌)を標的とした治療ワクチンの開発

成人肺結核の多くは、潜伏感染菌の再増殖、すなわち内因性再燃によって生じる。そこで、休眠結核菌に特異的に発現している抗原の機能や抗原性を解析し、その蛋白を標的とした治療ワクチンを開発することを目的とし、研究開発を実施した。その結果、休眠結核菌で増加および低下している糖脂質抗原を同定した。また、休眠期に発現する結核菌抗原は抑制性 T 細胞応答を惹起する可能性があること、休眠結核菌感染マクロファージは防御的サイトカイン誘導能が低いことを見出した。

### (5) 新規結核ワクチン及び追加免疫法の開発のための基盤研究

① BCG 初回ワクチンで誘導されたメモリー T 細胞の機能を維持し、成人の結核発症を予防する追加免疫ワクチンを開発することを目的とし、研究開発を実施した。その結果、末梢を循環する長期生存型細胞傷害性メモリー T 細胞の分化には CD4 T 細胞が産生する IL-17F が必須であること、BCG 及び結核菌は IL-17F 産生 CD4 T 細胞の分化を抑制する機構を有していることが示唆された。

② BCG ワクチンの効果が極めて限定的な原因の一つとして、BCG 接種後に防御免疫機構を抑制する機構が誘導されることが影響していると考えられている。そこで、BCG 接種によって誘導される抑制機構を明らかにすることを目的とし、研究開発を実施した。その結果、BCG 接種によって防御免疫機構が過剰に働かないようにするための抑制機構が誘導されること、この抑制機構において PD-1 経路はエフェクター T 細胞の機能制御に重要な役割を果たしているが、エフェクター及びメモリー T 細胞への分化誘導には PD-1 経路以外の抑制性シグナル経路の影響が大きいことを見出した。

③ 肺への防御 T 細胞(Th1 細胞)の誘導と結核菌の他臓器への播種を防ぎ生体内に封じ込める防御手段として有効な肉芽腫形成に重要な細胞遊走性因子の誘導を可能とする新規結核ワクチンを開発することを目的とし、研究開発を実施した。その結果、細胞遊走性因子の誘導に重要なサイトカインである IL-17A を産生する CD4 T 細胞(Th17 細胞)の分化を誘導する結核菌由来蛋白 heparin-binding hemagglutinin adhesin(HBHA)をワクチン抗原とし、BCG 経皮接種と HBHA 経鼻接種によるプライム・ブースト・ワクチン接種法が肺結核の予防に対して有効である可能性を見出した。

4. その他

特記事項なし