

HIF-1, MDP1, HDL ; 結核に関する新しい知見

新潟大学医学部医学科細菌学
松本 壮吉

【はじめに】

結核は、有史前より最も人命を奪ってきた感染症であり、2019年の現在も世界十大死因にランクされている。天然痘やペストなど、古くは結核と並び脅威であった疾患が制圧されてきた経緯と対照的だ。なぜ結核はなくなり、惨禍が続いているのか？ 要因の一つは、18億の人類に及ぶ無症候感染が膨大な発生母体となって、毎年たゆまず一千万人あまりが発症することだろう。古い病気であるにも関わらず我々の知識は乏しい。本稿では、感染の成立に関して、最近明らかにした三つの知見を紹介する。

【2019年ノーベル賞関連分子—Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) と結核】

ヒトはミトコンドリアで酸素を利用しながら好氣的にエネルギーを産生するが、十分な酸素が得られない時には解糖系に切り替える。また、高地や貧血で酸素が不足するとエリスロポエチン遺伝子の誘導を介して赤血球を増加させる。このように低酸素に対するヒトの恒常性は細胞レベルで維持される。長らくその機構は不明であっが、HIF-1がその主役に担う転写因子であることが分かり、本年その発見者達にノーベル生理学・医学賞が授与された。

結核肉芽腫内は低酸素状態にあると知られ、この酸素を利用できない環境が結核菌を休眠させ無症候感染が成立すると考えられている。マウスの結核肺肉芽腫を調べてみるとそこには、HIF-1の顕著な発現を認めた(図)。また結核菌の主要な感染細胞であるマクロファージが、感染後にHIF-1を発現することを確認した。しかし、この発現は低酸素に応答したのではなく、結核菌の菌体成分がToll-like受容体(TLR)に認識されての誘導であった。

野性マウスが結核菌感染後100%生存する条件で、マクロファージのHIF-1が機能しないマウスの生存率が50%であった。そこで、これら2種類の動物マクロファージで何が起きているかを調べた。転写を解析すると、HIF-1が機能する場合にはグルコース代謝物のピルビン酸は乳酸へと変換されて細胞外に排出

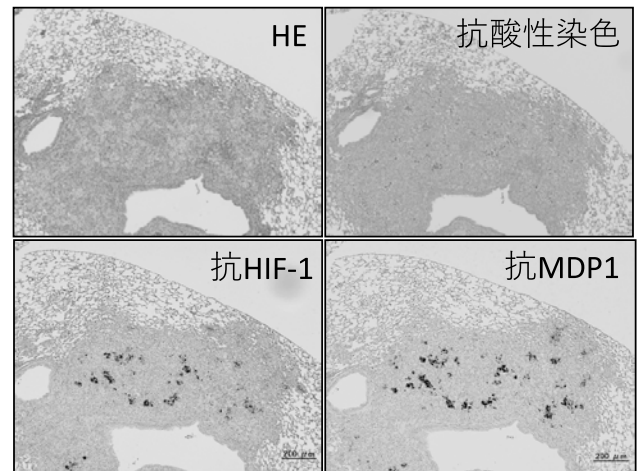


図 マウス結核肉芽腫の染色像(文献1より)。
結核菌(抗酸性染色)、HIF-1、MDP1の局在は見事に一致する。HIFは代謝の変換で宿主防御的、MDP1は結核菌の生存を支え、まさに宿主と病原体の攻防が見取れる。菌はマクロファージに貪食され、宿主は防御的なTNF- α を産生するが、「善玉」のHDLは、それを抑制する(本文参照)。

されるのに対し、機能しない場合は、ピルビン酸濃度が上昇し、それを結核菌がエネルギー産生に利用することが分かった(1)。

HIF-1によって、ピルビン酸量を抑制しなければ、結核菌は増殖してしまう。重要なことにこれは、防御的サイトカインでも代償できないものであった。つまり結核菌感染マクロファージにおいてHIF-1による代謝調節は、なくてはならない根源的な防御機構だった。

【Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) は、細菌で希な天然変性蛋白質】

一方で菌側からみると、感染結核菌が「増殖を始めるか？」それとも「眠り続けるか？」の決定が、疾患のOutcomeを左右する。菌はいかに増殖と休眠を制御するのだろうか？ 休眠とは、分裂しないが死なない状態をいう。抗酸菌は特徴的な核様体蛋白質MDP1を産生する(図)。MDP1は定常期から発現が上昇し、休眠期に高発現する。非病原性の*M. smegmatis*をつかって、抗酸菌がMDP1によって静止期以降に死ににくいメカニズムを探った。その結果、DNA合成の抑制(DnaAの発現抑制)、代謝の抑制(II型NADH脱水素酵素の発現抑制)、抗酸化作用の増強によって生存率を向上させることが分かった。

面白いことにこれは、我々真核生物の長寿とも重なる。すなわち「緩慢な増殖，低代謝，抗酸化作用」は、生物共通の長寿の機構と想われた(2)。

では、MDP 1 のなにかが、抗酸菌に長寿を与えるのか？ そのN末領域配列は、全ての真正細菌に保存されているヒストン様蛋白質HUと似るが、C末は他の細菌には無い長大な塩基性アミノ酸の繰り返しからなる。この領域が、「フラフラとして構造をとらない」細菌で希な「天然変性領域」であると分かった(3, 4)。MDP 1 をノックダウンすると、細胞質中に拡散した染色体像が観察されることから、MDP 1 は染色体凝集に関わると分かる。このような大がかりなゲノム構造の変化が、休眠菌の表現型であるイソニアジド抵抗性や代謝抑制をもたらすと推測される。

全長のMDP 1 とその天然変性領域を削除した変異体発現株を作成して解析すると、MDP 1 による染色体凝集、複製や増殖の抑制、イソニアジド抵抗性などの表現型は変性領域に依存すると分かった(4)。特徴的な天然変性蛋白質が、結核菌の休眠を説明する可能性大である。

【善玉が感染症には負の作用， High density lipoprotein(HDL)】

さて、翻って再びマクロファージ。結核菌の主な住み処であるこの細胞は種々の物質を取り込む性質がある。私達はケニアで結核菌の感染者を調べている中で、血中のHDL量が予想に反して高い傾向にあると気付いた。

LDL (Low density lipoprotein)とHDLは、血中のコレステロールの運び手である。LDLは血管内皮に潜入したマクロファージにコレステロールを提供してマクロファージを肥大化させ、動脈硬化を誘発するため「悪玉」と呼ばれる。一方、HDLは過剰なコレステロールを末梢組織のマクロファージから除去し「善玉」とされる。コレステロールは結核菌の細胞侵入とも関連が指摘されていたが、なぜ感染者の血中HDL値が高い傾向にあるのか？その答えを探った。

ヒトマクロファージに結核菌を感染させ、炎症性サ

イトカインの産生をみた結果、TNF- α 産生が顕著であった。そこにHDLを加えると、劇的にTNF- α 産生は抑制された。LDLにそのような活性は無い。リウマチ患者に対する抗TNF- α 製剤投与が、結核の再燃を引き起こすように、TNF- α は結核防御に必須なサイトカインである。

HDLがどのように結核菌感染マクロファージからのTNF- α 産生を抑制するかを探った。HDL添加マクロファージは、TLR刺激に低応答性となることを確認し、結核菌感染における主要応答TLRは、リポ蛋白質を認識するTLR 2であることを、TLR 2欠失のヒトマクロファージを作成して証明した。そしてHDLはTLR 2の発現に加え、TLR 2活性化シグナルであるMAPキナーゼのリン酸化を抑制することを明らかにした(5)。このようにHDLは、TLR 2刺激の活性化を抑制して、マクロファージの結核防御免疫を減ずる。

【最後に】

コッホによる結核菌の発見以来、結核の研究は本格化し、たゆまず現在に至っている。しかし紹介したような、①マクロファージの代謝変換による基本的な抗結核メカニズム、②結核菌の主要蛋白質が天然変性蛋白質であったこと、③HDLの結核に対する負の作用は、最近まで知られていなかった。対策に必要な重要知見はまだ未知のままと考えられる。それを明らかにする必要がある。☺

【共同執筆者】

1. 京都府立大学生命環境学部食保健学科食安全性学
2. 新潟大学医学部医学科細菌学
3. 極東製薬株式会社
岡 真優子¹, 西山 晃史², 尾関 百合子², 大原 由貴子², 井上 学³,

【文献】

1. Osada-Oka et al. *Int Immunol* 31, 781-793 (2019).
2. Enany et al., *Sci rep* 7, 6810 (2017).
3. Ohara et al., *PloS one* 13, e0204160 (2018).
4. Savitskaya et al., *Sci rep* 8, 8197 (2018).
5. Inoue et al., *Sci rep* 8, 6736 (2018).