

今の時代に結核の基礎研究が必要な理由

結核研究所

副所長 慶長 直人

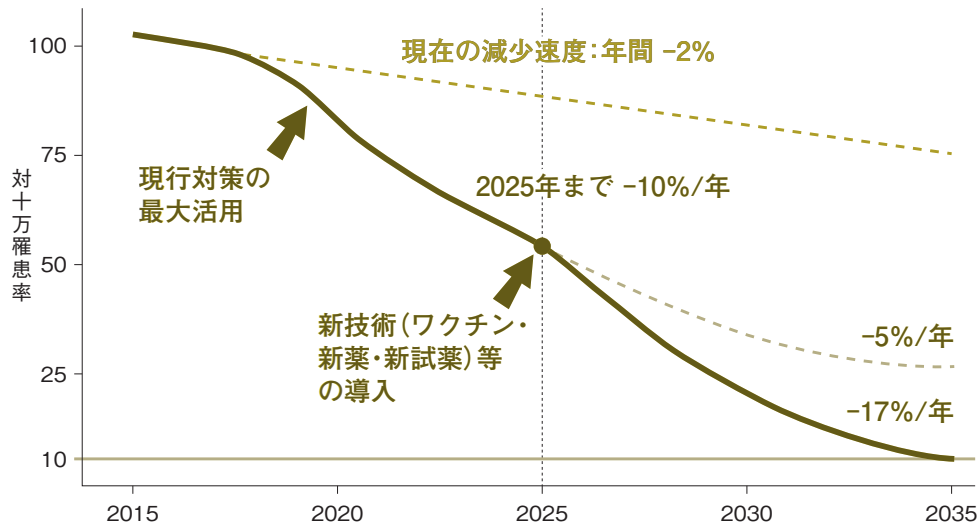


図 2035年の目標に向けた結核罹患率の望ましい減少

結核発症や死亡をゼロに近づけ、結核による苦しみを無くすために、国連のSDGsやWHOのEND TB戦略は、2035年までに結核まん延を終息させるという目標を設定した。現在ある技術や方法を最大限活用し、対策強化をしても、罹患率減少速度は、10%程度にとどまる。そのためには、2025年以降には17%減の速度が必要で、新技術の開発とそのための基礎研究が必須であるとした（図¹）。

2020年現在、結核低まん延国にもうすぐ手が届くところまで来た日本で、結核基礎研究の重要性は、結核医療の場で直面する問題をひとつひとつ掘り下げていくことによって見えてくる。以下、このような視点からさまざまな研究の現状について述べてみたい。

（最近発行されたWHOのGlobal TB Report 2020ⁱⁱには、基礎研究に限らず、最近の研究開発の動向が詳しく述べられているので、興味ある方はそれを参照されたい。）

<ワクチンに関して>

- 1) 高齢者結核も外国出生者の結核も、発病者の多くは、かつてBCG接種を受けたはずであるが。今ここでなぜ発病したのか？

BCGはこの100年間、結核に有効な唯一のワクチンであったが、効果は限定的で、新しいワクチンが期待されてきた。ようやく臨床研究が進み、結核菌のキメラ抗原とアジュバントの組み合わせであるM72/AS01Eが新たな発病阻止ワクチンの先駆けとして期

待されているⁱⁱⁱ。

T細胞性免疫が結核免疫の基本であるが、いまだに何をマーカーにすれば真にワクチンとして確実なのか定まらない。このため、ワクチン開発には大規模で長期間にわたる臨床研究が必要になる。そのような中で、タンパク質+アジュバント、ウイルスベクター、組換え弱毒化結核菌など、現在も10以上のワクチン候補が検討されている。

最近、生ワクチンであるBCGの副次効果として有名になった自然免疫記憶あるいは訓練免疫と呼ばれるエピジェネティックな（すなわちDNAの配列変化に

よらない) 遺伝子発現制御系, さらに粘膜関連インバリアントT (MAIT) 細胞, 自然リンパ球 (ILC細胞) など, 新たに登場してきた免疫細胞の役割, 抗体の役割に対する再認識など, 結核免疫機構の今日的な解明が求められている。結核菌に頻繁に曝露されながら感染が成立しないケースには, T細胞免疫が成立する以前に発動する感染防御効果が想定されている。

<発病予防について>

- 2) 接触者検診でIGRA陽性となったとして, 特にハイリスクな背景因子はない場合, 発病の可能性はどの程度あるのか。

これまで潜在性結核感染状態から結核発病への移行は, いきなり前者から後者へ切り替わるイメージで捉えられていたが, 実際は休眠菌が何らかのきっかけで増殖を始めた後, 菌はまだ証明されないが発病へ向かう時期がしばらく続くと考えられるようになった。その期間をとらえて, 結核の発病が顕在化する前にこれを予測して治療を行おうという試みがある。この時期の血液中の遺伝子発現パターンをRNA-Seqと呼ばれる手法で網羅的に探索したところ, 一貫してtype Iおよびtype IIインターフェロン, TNFにより誘導される遺伝子群の発現亢進が検出されている^{iv}。

<感染源の追跡について>

- 3) ある地域で複数の発病者が見いだされた場合, その感染源は共通か否か。

現在, わが国の分子疫学調査では, 結核菌の異同を知るため, VNTR法が用いられている。疫学的リンクが見つけれられないのに, 偶然, 同じVNTRパターンを示す場合があり, 悩ましい。Illumina社の短鎖型シーケンサーを用いた全ゲノム一塩基多型検出法は, VNTR法よりはるかに識別能が高く, これを利用することで菌の異同をきわめて正確に判定できる^v。

<菌の変容について>

- 4) 結核菌は人間と共進化を続けていて, たとえば, 北京型新興型 (modern Beijing

genotype) 結核菌は現代の地球上の人類に最もうまく適応して広がった菌系統と考えられている。しかし今後も, さらに薬剤耐性化しやすく, 伝播性が高く, 根絶しにくい菌が生まれてくるのではないかと懸念される。

現在, 短鎖型では解読困難なゲノム繰り返し領域まで一気に読み切る長鎖型の (第3世代) シークエンサーが開発されており, 約450万塩基対からなる菌ゲノム全体を数時間のコンピュータ作業で再構築することができる。このような方法を用いて, 結核菌のどの分子が変化しているかをつぶさに知ることができるので, 分子レベルでの対応が可能になる。

<結核の活動性診断について>

- 5) 臨床的に活動性結核が強く疑われても菌がつかまらず, 治療に踏み切りにくい場合がある。

喀痰塗抹・培養, 核酸増幅法以外の高感度な結核特異的診断法が求められている。HIV陽性者では実用性がすでに証明されている結核菌の主要膜成分であるリポアラビノマンナン (LAM) の尿中検出はその代表例である^{vi}。さらに高感度なキットが開発中であり, 活動性結核の把握に役立つことになる。

<より正確な画像診断について>

- 6) 以前より画像診断の重要性が高まってきたが, 結核については経験が乏しく, 質の高い読影を行うことのできる医療者が十分でない現実をどう克服するか。

機械学習の手法を用いたコンピュータ支援診断技術 (CAD) が向上しており, 十分なトレーニングを受けた画像診断医の少ない途上国を中心に試行されている。

<迅速な耐性菌診断について>

- 7) 治療歴がなくても, 数%は多剤耐性結核である出身国から, 潜在性結核感染状態で入国した若者が発病した時, 迅速にどのような検査

を行えばよいか。途上国では主にGeneXpertシステムが用いられている。今後、次々に新薬が登場し、薬剤の選択肢が増えたときに、これまでの数か月を要する培養に基づく薬剤感受性検査で対応しきれないのでは。

喀痰検体に含まれる結核菌の薬剤耐性変異を一度に同定する次世代シーケンサーを用いたターゲット解析法は、まだ検出感度の面で問題を抱えているが、改良が重ねられている。それ以外にもさまざまな迅速薬剤耐性菌診断法が開発中である。

<治療期間の短縮と薬剤の組み合わせについて>

- 8) 治療薬の組み合わせは今後変わっていくのか。もっと短期間で治療を完了できるレジメンは。

薬剤感受性結核で、6か月より短期に終了する治療法がこれまで成功しなかったのは、結核菌の増殖速度が遅いこと、特に代謝が遅くて多くの薬剤に抵抗性を持つ菌の集団があること、肉芽腫乾酪層の中には浸透しにくい薬剤があること、多数の菌が存在するとそこから薬剤耐性を獲得するクローンが選択されていくこと、ヒトの免疫が菌の排除には不完全にしか作用しないことが理由としてあげられる。これらに対して、半休止菌にも有効な治療薬による4か月レジメンの開発とともに、治療反応性マーカーを開発し、再発率を予測して、低リスク群には治療期間をさらに短縮する層別化医療の試みも一部では進められている。生体組織内の不均一な菌の生態については、結核性肉芽腫を直接観察できるC3HeB/FeJマウスやアカゲザルなどの動物モデルによる単一細胞レベルでの研究が進んでいる。

- 9) 新たな治療薬が出てきても、服薬不遵守や治療脱落で、結局、また新薬に対する薬剤耐性ができて、いたちごっこではないのか。

現在開発中の20以上の薬剤候補を既存薬と組み合わせることにより、さらなる短期治療レジメンが実現すれば、今より集中的に治療できるため、薬剤耐性拡

大防止に向けて、医療資源の効率的投入が可能になる。また治療ワクチンや宿主標的療法は宿主側に作用し、抗菌薬への耐性化にはかかわらないため、治療薬と併用することへの期待が高まっている。この点、宿主免疫とそこから逃れようとする病原体の関係を知ることが大切である。

<菌の死滅の把握について>


- 10) 潜在性結核感染症、活動性結核の治療終了時に菌は確実に死滅したのか、発病、再発の恐れはないのか？

菌が体内で完全に死滅したかどうかを知りうる確実なマーカーがないため、鋭敏な検査法が開発が望まれる。IGRAでは、治療終了時にも陽性的場合が多く、殺菌的治癒状態との関係がはっきりしない。

<後遺症について>

- 11) 結核後遺症を減らすためには、どうすればよいか。

肺機能を落とさないよう、肺の炎症・破壊を抑えて、確実に治療するための宿主標的療法が模索されている。このためには、宿主炎症・免疫にかかわる菌の特性と宿主病原体相互作用について理解を深める必要がある。

以上のように、現時点では当然と考えられている結核医療の不自由さを一気に解消しうる可能性が、基礎研究の中には存在する。そのような研究は、世界レベルで着々と進行しているため、外国出生者を受け入れ、グローバル化していく日本においても、立ち遅れないよう、結核の基礎研究を進めていく必要がある。

- i https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1
 ii <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf;jsessionid=175-194>
 iii Tait DR, et al. N Engl J Med. 381 (25):2429-2439, 2019
 iv Gupta RK, et al. Lancet Respir Med. 8 (4):395-406, 2020
 v Walker TM, et al. Lancet Infect Dis. 13 (2):137-146, 2013
 vi Broger T, et al. Lancet Infect Dis. 19 (8):852-861, 2019