

# 結核における泡沫化マクロファージ

結核研究所生体防御部

免疫科長 瀬戸 真太郎

### マクロファージの機能

マクロファージは生体内に侵入してきた微生物に対して殺菌分解能を示す。自然免疫において、マクロファージは皮膚や粘膜などの物理的障害を通過して体内に侵入した微生物を貪食して、殺菌分解する。また、微生物を貪食した際に、インターロイキン-1 (IL-1) や腫瘍壊死因子アルファ (TNF- $\alpha$ ) を産生して、免疫機能を活性化してより効果的に侵入した微生物の排除を行う。マクロファージは樹状細胞と同様にT細胞への抗原提示能があり、殺菌分解した微生物の情報をT細胞に伝えることにより適応免疫を誘導する。抗原提示されたT細胞からインターフェロンガンマ (IFN- $\gamma$ ) やTNF- $\alpha$  が産生される。これらのサイトカインによってマクロファージが活性化され、強力な殺菌分解能が発揮される。

### 結核菌感染マクロファージと肉芽腫形成

飛沫核感染で肺胞内に入り込んだ結核菌は肺胞マクロファージによって貪食されるが、結核菌は細胞内寄生性細菌であり、様々な回避機構によってマクロファージによる殺菌分解機構から回避して感染マクロファージ内で増殖することができる(本誌No. 368「教育の頁」)。しかし、マクロファージによる殺菌分解機構から回避した結核菌は宿主内で感染局所から無秩序に散布されない。結核菌感染マクロファージは炎症性サイトカインやケモカインを産生して、周辺のマクロファージや血管から単球を動員する。動員されたマクロファージや単球は結核菌感染マクロファージの周囲に集まり、肉芽腫と呼ばれる構造を形成する。感染マクロファージ内での結核菌が殺菌分解されずに増殖し続けると、感染マクロファージは細胞死を引き起こし、結核菌は細胞外に放出される。しかし、結核菌はさらに肉芽腫内でのマクロファージに貪食されるため、肉芽腫内に保持されたままになる。結核菌に対して適応免疫が成立すると、T細胞が肉芽腫に遊走して、肉芽腫内のマクロファージを活性化する。上記の過程を経て、宿主は結核菌を肉芽腫内に封じ込め、最終的には

殺菌することができる。

### 結核肉芽腫における泡沫化マクロファージ

結核肉芽腫内で結核菌の増殖を制御できない場合、肉芽腫内のマクロファージは細胞内に脂質を蓄積して膨張を行い、泡沫化マクロファージに分化する。マクロファージの泡沫化は慢性炎症時に起こる現象であり、結核肉芽腫の特徴でもある。泡沫化マクロファージが壊死することによって肉芽腫中心部に乾酪壊死が形成されるといわれている。乾酪壊死を伴う肉芽腫では、乾酪壊死の周りに泡沫化マクロファージが層状に取り囲んでいる病理像(図1)が観察されることや、乾酪壊死には脂質が豊富に含まれていることから、泡沫化マクロファージが壊死して形成されていることが推察されている。

泡沫化マクロファージは肉芽腫内での結核菌の増殖の場であると考えられている。結核菌感染で乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成するC3HeB/FeJマウスでは、乾酪壊死とともに泡沫化マクロファージ内にも多数の結核菌が観察されている。また、近年Walterらは泡沫化マクロファージ内の結核菌は非常に増殖活性が高いことを示している(Walter *et al.*, 2021, Nat. Commun.)。タンパク質の翻訳を行う細胞内小器官であるリボソームは、リボソームRNA (rRNA) とタンパク質から構成されているが、結核菌を含めた細菌のrRNAは23S rRNA, 16S rRNA, 5S rRNAから構築されている。それぞれのrRNAはオペロンを形成して、5'側の領域やリボソーム間をつなぐスペーサー領域などはrRNAの転写後、プロセッシングされてすぐに分解される。Walter等はこれらのスペーサー領域のRNAを定量化することで結核菌の増殖活性を測定することに成功した。前述のC3HeB/FeJマウスの乾酪壊死を伴う肉芽腫を用いて、リボソーム領域とスペーサー領域をプローブとした蛍光*in situ* hybridization (FISH) 法を行った。その結果、リボソーム領域のプローブでは肉芽腫全体を染色したが、スペーサー領域のプローブでは特に泡沫化マクロファージの領域を染色した。この

ことは、泡沫化マクロファージにおいて結核菌の増殖活性が高いことを示す。

結核菌の増殖が行われて菌負担に耐えれなくなった泡沫化マクロファージは細胞死を引き起こし、乾酪壊死を形成する材料となる。乾酪壊死中は低酸素状態であり、脂質が豊富にあり、様々な抗菌物質で満たされているため、乾酪壊死中の結核菌は持続感染状態に移行する。そのため、乾酪壊死中の結核菌の増殖は制限される。このようにして、肉芽腫内の菌の増殖は制限されて肉芽腫外に菌が拡散しにくい状態になっているのではないかと考えられる。

### 泡沫化マクロファージを標的とした治療薬の開発に向けて

肉芽腫内での泡沫化マクロファージは、結核菌増殖の場として機能していることから、泡沫化マクロファージを標的とする宿主標的治療薬の開発が進められている。これまでに、スタチンやメトホルミンなどの脂質異常症や糖尿病で処方される脂質合成阻害剤で活動性結核に罹患しにくいことがシステマティックレビューやメタ解析によって明らかになっている。現在、これらの薬剤を結核治療補助薬として使用する臨床試験が行われている。泡沫化マクロファージにおける脂質合成に関与する信号伝達系についての解析も行われている。mTOR経路やHIF1- $\alpha$ 経路などの細胞機能に関与する信号伝達経路が泡沫化マクロファージに

おける脂質合成において重要であることが示されている。また、WNT6/ACC2経路が泡沫化マクロファージ内でのトリアシルグリセロール合成に機能していることをヒト結核病理標本組織および結核菌感染で乾酪壊死を形成する結核マウスモデルで示されている (Brandenburg *et al.*, 2021, JCI)。これらの経路を肉芽腫内の泡沫化マクロファージで特異的に阻害する薬剤、治療法の開発によって、多剤・超多剤耐性結核や結核治療の短縮化を目指した宿主標的治療法が確立できると考えられている。

### 今後の展望

ヒト結核のほとんどが2次結核、すなわち結核菌に感染している潜在性結核感染症 (LTBI) から免疫状態が変化して、初期症状、亜臨床状態を経て活動性結核の発症に至るといわれている。LTBIから発症に至る患者を早期に発見、治療することで結核罹患率を低下させることができる。現在、発症を予測するバイオマーカーの開発が急速に行われている (本誌 No. 399 世界の結核研究の動向 (24))。結核菌が生体内で増殖している場である泡沫化マクロファージをとらえることができるバイオマーカーを開発することで、発症に向かう初期状態や亜臨床状態を捕捉できる鋭敏な発症予測マーカーが開発できるのではないかと著者は期待している。🐹

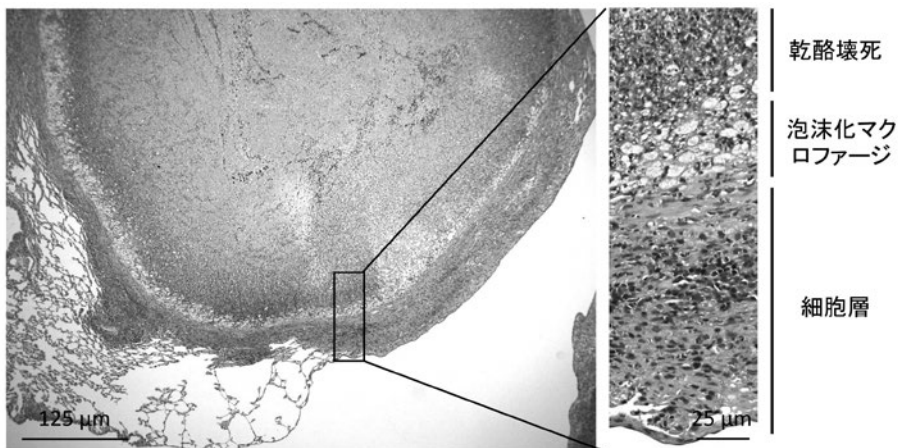


図1. 結核菌感染 C3HeB/FeJ マウスで形成される乾酪壊死を伴う肉芽腫の病理像  
肉芽腫中心に形成される乾酪壊死の周りに泡沫化マクロファージ層が存在して、さらにその外側にマクロファージとリンパ球から形成されている細胞層が取り囲んで肉芽腫が形成されている