



結核菌を感知する新しいセンサーを発見

概要

九州大学生体防御医学研究所の山崎晶教授、三宅靖延助教、大学院医学系学府の豊永憲司（博士課程3年）、森大輝（博士課程1年）らを中心とする研究グループは、結核菌を認識する新しいセンサーを発見しました。今回発見した MCL と呼ばれるセンサーは、結核菌を最初に感知する重要な働きを持っていることが分かりました。また、MCL には獲得免疫を活性化させる作用があることも明らかとなり、今後、さまざまなワクチンアジュバント（免疫賦活物質：免疫力を活性化する物質）の開発につながることを期待されます。

本研究結果は、2013年4月18日正午（米国東部時間）に米国科学雑誌『Immunity』オンライン版に掲載されます。

背景

結核は世界人口の約3分の1が感染している脅威の感染症です。近年、「結核の再燃」や、薬の効かない「多剤耐性結核」が問題となっていますが、本来、健康な私たちの体がどのようにして結核菌を認識し、排除しているのかというメカニズムの詳細はよく分かっていませんでした。

研究グループは2009年に、結核菌の受容体として、Mincle という分子を発見していました。Mincle は古くからアジュバントとして知られていた結核菌の主成分（トレハロースジミコール酸（TDM））を認識し、宿主の免疫応答に重要なはたらきを担っていました。Mincle は通常ほとんど発現していませんが、TDM の刺激によってマクロファージ（※1）や樹状細胞（※2）で速やかに作られることが分かりました。リガンド（※3）によって受容体の発現が上昇するポジティブフィードバック機構と考えられます。

ところが、上述のように Mincle は、感染前はほとんど発現していないため、どのようなメカニズムで Mincle が作られるようになるのか、そのきっかけとなる最初の結核菌センサーは不明でした。

内容

研究グループは、Mincle に構造が比較的良く似ている MCL（Macrophage C-type lectin）という分子に注目しました。MCL は、樹状細胞やマクロファージに発現する分子として知られていましたが、その認識分子や機能は全く分かっていませんでした。

研究グループは、この MCL が結核菌を感知する最初のセンサーであることを発見しました。また、MCL は結核菌を認識して、Mincle を速やかに発現させるという役割があることも分かりました。さらに、MCL も上で述べた結核菌特有の糖脂質、TDM を認識することが明らかとなりました。

MCL を持たないマウスを作成すると、結核菌で刺激しても Mincle が発現してこないことが分かりました（図1）。この MCL 欠損マウスは、結核菌に対する免疫応答が弱くなることも判明しました。

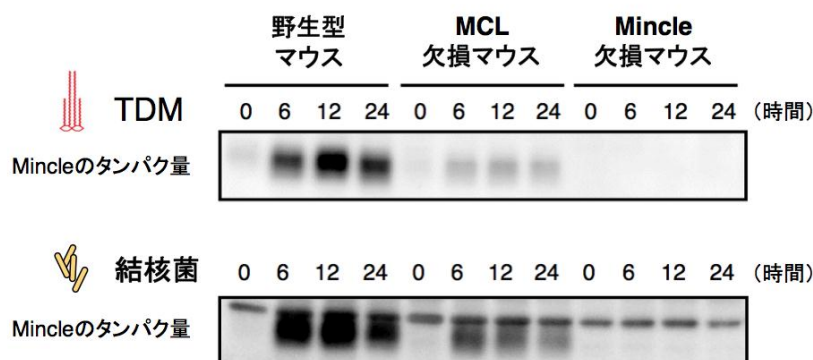


図1 MCL 欠損マウスでは Mincle が作られなくなる

つまり、MCL は、感染前から生体に準備されている新しいセンサーであることが分かりました。結核菌が体に入ってくると、まず最初に MCL が認識して生体に知らせ、速やかに Mincle を作らせていることが明らかになりました（図 2）。このように、1つの病原体成分に対して恒常的センサー、誘導性センサーの2つのセンサーが用意されている例はこれまで報告がありません。結核という強力な病原体に対抗するために、進化の過程で我々がいろいろな戦略を講じてきたことが考えられます。

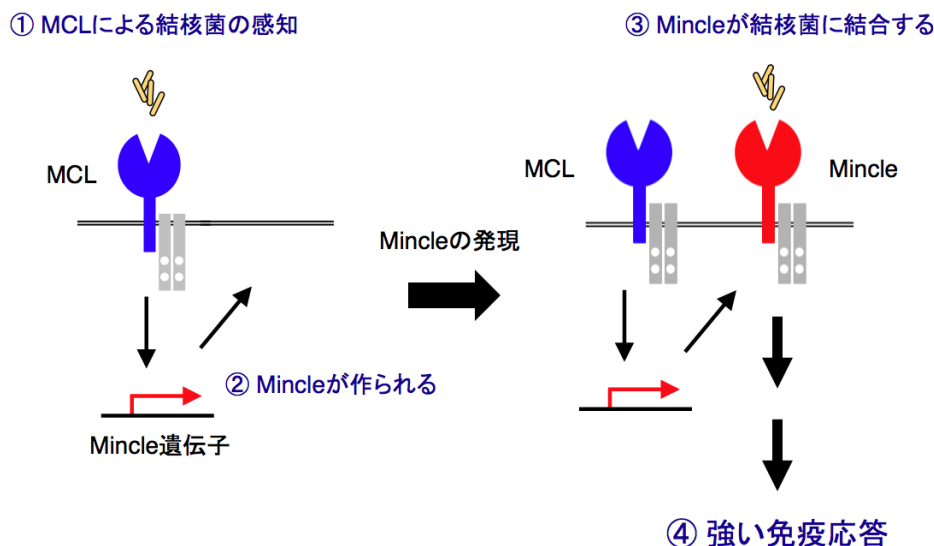


図 2 2つの結核菌センサーによる巧妙な免疫応答

■効果

結核菌の抽出物は、古くから免疫力を上げる製剤（アジュバント）として知られていました。今回発見した新たな受容体 MCL は、今後、ワクチンアジュバントのターゲット分子として、新しいインフルエンザワクチンやがんワクチンの開発に貢献することが期待されます。

■今後の展開

なぜ、生体は2つのセンサーを用意しているのでしょうか。反応を増幅してより効率の良い免疫応答を可能にする、誤作動による免疫系の暴走を防ぐ、などの理由は考えられますが、その他にも MCL 特有な機能があるのかも知れません。興味深いことに、今回の研究で、MCL は Mincle よりむしろ獲得免疫（※4）を強く活性化する性質があることも分かりました。このメカニズムはまだ全く分かっておらず、今後の課題です。MCL を選択的に結合し、Mincle に結合しないような分子を見つけることができれば、不必要な炎症を起こさず、獲得免疫を選択的に活性化するような理想的なアジュバント（免疫賦活剤）が実現できると考えられます。

【共同研究グループ】

九州大学 山崎晶教授、吉開泰信教授、三宅靖延助教、豊永憲司（博士課程3年）、森大輝（博士課程1年）
 東京大学 岩倉洋一郎教授（現：東京理科大学）、角田茂助教
 国立感染症研究所ハンセン病研究センター 星野仁彦室長

*本研究は、「最先端・次世代研究開発支援プログラム（NEXT）」の研究成果です。

【用語解説】

（※1）マクロファージ

白血球の1種。侵入してきた細菌などを直接食べて殺す役割を持つ。

（※2）樹状細胞

白血球の1種。侵入してきた細菌の性質を見分けて T 細胞に伝えることで、獲得免疫（※4）を活性化させる役割を持つ。

(※3) リガンド

特定の受容体・センサーに特異的に結合する物質。病原体センサーのリガンドのほとんどは、病原体特有の構造である。

(※4) 獲得免疫

病原体を特異的に排除する高度な免疫システム。「特異性」「記憶」を有する特徴を持ち、ワクチンはこの獲得免疫を活性化させるのが目的である。

【お問い合わせ】

九州大学 生体防御医学研究所 教授 山崎 晶 (やまさき しょう)

電話：092-642-4614

FAX：092-642-4614

Mail：yamasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp