

**【目的】** 結核菌細胞壁の主成分であるミコール酸 (Mycolate : MA) は、細胞壁骨格を形成するとともに様々な遊離形態で細胞壁表層に発現する。その構成は菌の生活環や外部環境に依存して大きく変容し、宿主免疫系の応答に影響を及ぼす。活動性結核菌は、肉芽腫形成などの免疫賦活能を有する MA 含有糖脂質 (TDM や GMM) を表層に発現する。一方、休眠結核菌では糖脂質の発現が減少し、非糖化 MA 脂質である遊離ミコール酸 (free MA : fMA) や GroMM の発現が優位となる。fMA はバイオフィーム成分となって薬剤耐性に寄与し、ある種の高病原性株では弱毒株の 10 倍以上産生され、マクロファージ (Mφ) の活性化を抑制する。GroMM は Th1 に拮抗する 2 型の免疫応答を誘導する。これまで、FcRγ 会合型の C 型レクチン受容体 Mincle が TDM を認識し、結核菌防御的な免疫応答を惹起することが知られていたが、TDM 以外の MA 脂質の受容体は不明であった。我々は結核菌を認識する新規宿主受容体を探索した結果、DAP12 会合型の ITAM 共役受容体 TREM2 が MA 含有脂質を認識することを見出した。そこで、本研究では TREM2 の機能解析を試みた。

**【方法】** 1. Mincle<sup>-/-</sup>、TREM2<sup>-/-</sup>、DAP12<sup>-/-</sup>、FcRγ<sup>-/-</sup>、CARD9<sup>-/-</sup>マウスから腹腔 Mφ または骨髄由来 Mφ を調製し、各種ミコール酸含有脂質に対する応答を野生型マウス由来のそれと比較した。2. Mincle あるいは TREM2 のリガンドとなるミコール酸含有脂質を野生型および TREM2<sup>-/-</sup>マウス腹腔内に接種した際に誘導される Mφ の表現型および腹腔滲出液中の MCP-1 および TNF の産生量を比較した。3. TREM2<sup>-/-</sup>マウスに BCG を腹腔内感染させ、臓器内菌数や炎症メディエーターの産生を野生型マウスと比較した。

**【結果】** 以上の実験の結果次のことが明らかになった。糖が付加した MA 糖脂質 (TDM、GMM) は Mincle によって認識され、糖付加のない MA 脂質 (GroMM、fMA) は TREM2 によって認識される。Mincle を介した刺激は、炎症性サイトカインを産生する iNOS 陽性の殺菌的 Mφ を誘導する。一方、TREM2 を介した刺激は iNOS 陰性の許容的 Mφ を誘導する。TREM2/DAP12 シグナルは、Mincle-FcRγ-CARD9 シグナルを介した Mφ 活性化および肉芽腫形成などの防御的免疫応答を抑制する。TREM2 欠損マウスは、感染初期の BCG 菌の排除が促進される。

TREM2 を介した MA 脂質応答による結核菌の免疫回避仮説

