

41	結核菌の免疫制御と長期潜伏感染機構の解明	原 博満
----	----------------------	------

**【目的】** 毎年およそ 150 万人が結核により命を奪われる。マクロファージは結核菌に対する防御免疫の主体となる免疫細胞であるが、同時に結核菌のニッチでもある。結核菌はファゴリソソームの形成を阻害し、NO 合成酵素 (iNOS) や TNF の発現が低い「許容的マクロファージ」と呼ばれる非殺菌的マクロファージを誘導し、この中で増殖、潜伏感染すると考えられている。抗酸菌は細胞壁に豊富な脂質を有する。その主成分はミコール酸 (MA) であり、MA は様々な遊離形態で細胞壁表層に発現し、菌の生活環に応じてその構成が変容する。MA 糖脂質 (TDM、GMM など) は活動性結核菌に多く発現し、強い免疫賦活活性を有する。一方、休眠結核菌では遊離ミコール酸 (fMA) や GroMM などの非糖付加 MA 脂質の発現が優位となる。これらの非糖付加 MA 脂質は、糖脂質とは異なる免疫応答や免疫抑制活性をもつことが報告されており、MA 脂質の構成変化による宿主応答の制御が結核菌の休眠、再燃の平衡に関わっている可能性がある。高病原性結核菌 W 北京株の細胞壁表層に発現するフェノール糖脂質 (PGL) は許容的マクロファージを動員することで病原性を発揮する。Sulfolipid-1 (SL-1) もまた一部の結核菌種が発現する細胞壁脂質であり、その含有量は菌の病原性と比例することが知られている。しかし、これら病原性脂質の作用機構は未だ不明な点が多い。

**【方法と結果】** 我々は抗酸菌 MA を認識する新規受容体として TREM2 を同定した。TREM2 は非糖付加ミコール酸に高い親和性、MA 糖脂質には低い親和性を示した。この性質は Mincle のそれと逆相関するものであった。TREM2 は非糖付加 MA 脂質が誘導する許容的マクロファージ活性化に必須であり、さらに、*TREM2* 欠損によって Mincle を介したマクロファージの活性化が増強し、抗酸菌を感染したマウスからの菌排除が促進された。このことは、TREM2 が Mincle を介した抗抗酸菌免疫応答を抑制することで、菌の免疫回避に働いている可能性を示唆していた (下図)。癌の微小環境においても TREM2 依存的に誘導される免疫制御性マクロファージが報告されており、がん結核菌が TREM2 を利用した同様の機構で宿主免疫を回避している可能性が考えられた。我々は PGL を認識する受容体 (PGLR) を同定した。PGL は、非糖付加 MA と同様に許容的マクロファージ活性化を誘導することを見出し、この応答は PGLR と DAP12 に依存することを見出した。我々は、Mincle が SL-1 を認識することを見出した。SL-1 と TDM の Mincle への親和性は同等であったが、SL-1 は TDM に比べ殺菌的マクロファージ活性化能が著しく低いことがわかった。従って、SL-1 は Mincle のパーシャルアゴニストとして働いて Mincle 活性化を抑制している可能性が示唆された。

結核菌ミコール酸含有脂質の変容と TREM2 を介した結核菌の免疫回避

