

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	新たな結核菌受容体を介する生体防御機構の解明と宿主の免疫賦活に向けた新戦略
研究機関・部局・職名	九州大学・生体防御医学研究所・教授
氏名	山崎 晶

## 【研究目的】

近年、我が国でも「結核の再燃」が顕在化している。特に従来の薬剤が効果を示さない「多剤耐性結核の出現」は深刻であり、新たな治療法確立に対する要請が高まっている。

結核は、結核菌の感染に伴う疾患であるが、実際に結核菌を認識する宿主側の受容体の詳細は不明であった。近年申請者らは、結核菌を認識する受容体を世界で初めて発見した。

こうした背景に基づき、本研究では、これら新規受容体を介する新たな作用メカニズムに基づくアジュバント（免疫賦活剤）の創成を目的とし、結核のみならず他の感染症やがんに対するより効果的なワクチン開発への応用を目指す。

## 【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

## 【所見】

## ① 総合所見

本研究課題で遂行されている「結核菌受容体を介した生体防御機構の解明」は4つの柱、すなわち結核菌の有するレクチン受容体リガンドの同定、結核菌受容体の探索、肉芽腫形成の機構解明および獲得免疫活性化の機構解明からなり、宿主の免疫賦活に向け新たな戦略を提供しようとするものである。Mincle の新規リガンドの同定、MCL とそのリガンドの同定など、目的に沿った研究成果を着実に得ており、その点は高く評価できる。また、受容体同定、リガンド同定の方法論を確立しており、今後の成果についても期待がもてる。したがって、本研究は全体として計画どおりに進展し、顕著な成果を上げていると評価できる。本補助事業期間終了後も更なる研究の拡充と発展を期待する。ただし、Mincle を起点とする肉芽腫形成の分子機構の解明に関しては、レクチン受容体以外の分子機構解明の計画が十分とは言えない。モルモットに

おける結核菌受容体の同定、抗体作成は計画どおりに進展している。これらの点に今後留意し、研究を進展させてほしい。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

綿密に考察・計画されたスケジュールや研究手法、また、若手研究者を含めた高レベルの研究実施体制により、着実に成果をあげている。すなわち、1. Mincle のリガンドを結核菌の TDM と同定した。リガンド変換によって結核菌が Mincle 認識を回避する可能性を提示した。2. Mincle 以外に TDM の新規レセプターがクラスターを形成することを示した。これらは、目的に沿う成果を着実に出していることを示す。しかし、3. 結核菌の肉芽種形成のメカニズム、4. 結核菌認識から獲得免疫の活性化は、TDM 単独のリガンド機能として解析がなされたが、結核菌感染の全貌の宿主応答の解析には至っていないと思われる。

肉芽腫の原因を探求するのであれば Mincle など C-type lectin receptor のみの関与なのか、KO マウスの解析からは見えてこない。(マウスは結核菌体成分 CWS などに対する肉芽腫応答が極めて弱い) モルモットを用いた研究成果に期待できるかが将来の問題として残される。その具体的な対応方策は不明確である。また、「結核学」に終始するなら一貫するが、アジュバント開発を目指すなら別の視点が要る。免疫アジュバントにとって Mincle の肉芽形成能は好ましくない。それを解決しても BCG-CWS の長い研究史で提示された種々の問題を残す。これらの問題があっても、肉芽種形成のシグナル応答の解明は極めて重要な課題で、それに取り組む人材の選別が大きな問題となる。

Mincle, MCL の機能的相違を明らかにするために、MCL を Mincle へ置換するマウスを作製し、検討されつつある。また、得られた知見を元に、MCL に結合し、Mincle に結合しないということを指標に新規アジュバントの創成を目指している。さらに、計画の遂行のために、学術研究員の採用を計画している。おおむね残された課題への対応方策は明確である。ただし、Mincle を起点とする肉芽腫形成の分子機構の解明に関しての記述があれば一層よい。モルモットにおける結核菌受容体の同定、抗体作成は計画どおりに進展したと評価できる。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

長年不明であった、結核菌受容体システムの解明が大きく前進したという点で、先進性、優位性が高い。受容体同定、リガンド同定の方法論を確立し、実証している点

は高く評価すべきである。結核菌の受容体システムは、Toll 様受容体の発見により大きく進んだが、この研究により、レクチン受容体およびそのリガンドの重要性を浮き彫りにした点は、特筆すべき成果である。ただ、マウスとヒトとの結核感染応答は異なる。課題 1、2 の解析には貢献するが、肉芽種形成や免疫応答については過去の結核感染研究を鑑みて更に研究計画の熟考が必要である。平成 25 年からモルモットを用いた結核感染モデルの研究を開始しているが、具体的な成果の記述はなく、課題 3、4 について今後その成果が問われる。基礎研究として結核菌の TDM レセプターを同定したことは高く評価できる。しかし、ヒトの結核菌感染は TDM 認識のみで説明しうる病態ではなく、深い免疫全般の洞察が必要になる。山村らがウサギで示した結核感染応答の分子機構を解明することが望まれる。課題 3、4 から、ヒトへの発展を見据えて進めて欲しい。Mincle には内因性リガンドがあることを早くに見出しているが、新規レセプターも TDM ではない新規リガンドを認識するらしい。これらが遺伝子クラスターを作ることと、その包括的機能の解明は大変重要なテーマと考える。ヒトとマウスの糖鎖提示機構 (CD1 など) の相違や免疫細胞の活性化機構の相違などを含めてヒトにおける MCL ファミリーの機能を解明して欲しい。ほぼ当初の目的に即した成果が得られていると評価できるが、ブレークスルーと呼べるような特筆すべき偉大な研究成果はない。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
見込まれる ・ 見込まれない

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
見込まれる ・ 見込まれない

結核は三大感染症の一つであり、その結核の新規治療法が確立されれば大きな国際貢献となる。本研究課題の成果は一つのとっかかりを示したと評価できる。自然免疫のパターン認識レセプターCLRにMCLファミリーを位置づけた仕事は当研究者の優れた解析能力を示している。レクチンには補体系、樹状細胞、細胞接着因子群、凝固系など多数の生体防御系が関与する。多剤耐性結核の治療、新規結核ワクチンの開発、新規アジュバントの開発、感染症・がん治療の開拓など、本研究の社会的、経済的貢献のポテンシャルは大きいと思われる。したがって、今後他の既成領域との共同研究が望まれる。

基礎研究として結核菌の TDM レセプターを同定したことは高く評価できる。しかし、結核感染症の予防や治療には道程があり、新規アジュバントの発見につながることを期待する。これには、同定したレクチン受容体に焦点を当てることが重要と思われる。一方、新規アジュバント、ワクチンの開発の基盤となるので、結核ばかりでなく、他の感染症、ガンに対する治療にも貢献する成果が期待される。課題 3、4 の解決には多くの免疫経路のネットワーク的理解が重要であり、今後の研究は社会的な発展を見据えて行ってほしい。特許などの知的財産の担保も必要である。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われた ・ 行われなかった）

当初設定の4つの研究課題について、それぞれ綿密に研究計画を立案して効率的な実施体制を組み、精力的に取り組んでいると言える。研究進捗状況に関する自己評価、対応も適宜適切になされている。ただし、安定した人員確保をするよう指摘されていたが、その対応が十分追いついていなかった印象はある。しかし、人材難である状況、および拙速にすべきではない状況を考えると、十分理解できる。また、未執行額が大きいことを指摘されていたが、順調に消化、活用しているので、研究計画に合致した助成金の利活用が概ね行われていたと判断される。

国際的に著名な一流専門誌を含め、15編の原著論文・総説が発表されているほか、専門図書の著者でもある。免疫学会等での活躍も顕著である。新聞・一般雑誌にも関連記事が掲載されている。知的財産権の出願は4件行われている

一般市民向けの講演会を二回実施し、免疫研究の最先端について知識・情報を提供している。また、サイエンス・カフェなどに参加しており、高校生、大学生、主婦を含む一般市民との交流に努力していると言える。