

抗酸菌感染症におけるIL-17の関与と治療標的となる可能性について

国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科

安田女子大学現代心理学科、看護学科
島根大学医学部

多田納豊

富岡 治明

はじめに

近年、多剤耐性結核や *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と言った難治性抗酸菌症が問題になっている。特に非結核性抗酸菌症患者は年々増加傾向にあり¹、治療の困難さが伺える。こうしたなか、抗酸菌症の治療には既存のものよりも強力な抗菌薬の開発が急務であるが、他方で、既存の抗菌薬の治療効果を側面から増強するような免疫補助剤を併用する治療方法の検討もまた、ある面より現実的である。本稿では、抗酸菌感染の際のIL-17の感染防御および病態悪化への関与について概説し、IL-17およびその産生細胞の一つであるTh17細胞の抗酸菌症の制御・治療標的としての可能性について考察したい。

抗酸菌感染症に対する宿主の感染防御システムへのIL-17/Th17細胞の関わり

抗酸菌に対する宿主の感染防御機構において、マクロファージ (MΦ) を主体とする細胞性免疫の活性化が不可欠であり、そのためには感染部位へのMΦの動員や、MΦを活性化するIFN- γ を産生するTh1細胞の動員と活性化が重要である²。そして近年、 $\gamma\delta$ T細胞やTh17細胞などにより産生されるIL-17が、単球・MΦの感染部位への動員やTh1細胞の機能亢進をはじめとする細胞性免疫の活性化において重要な役割を果たしている事が明らかになってきた^{2, 3}。

IL-17およびTh17細胞は、抗酸菌のみならず種々の細菌感染症に対する宿主抵抗性の発現に深く関わっているが^{2, 3}、主に結核菌を対象にした研究で得られた結果に基づき、抗酸菌感染時の宿主の感染防御システムにおけるIL-17の役割を纏めると、次の通りである。

抗酸菌の侵入時の宿主の初期応答として、 $\gamma\delta$ T細胞が反応する。 $\gamma\delta$ T細胞が産生するIL-17により、

周囲の非造血系細胞などからケモカインが産生・分泌される。これらのケモカインは、単球・MΦ、自然リンパ球ILC-3やT細胞を動員する。動員された単球・MΦは、間質性MΦとして感染部位に定着し、菌を貪食し排除する⁴。感染から2週間が経過する頃には、抗原特異的Th17が出現する。このTh17が産生するIL-17は、ケモカインの産生誘導を介して感染部位に好中球を動員する。好中球もMΦと同様に菌を貪食するが、抗酸菌に対する殺菌能はMΦに比して低く、好中球は自身の殺菌能で菌を排除するというよりも、アポトーシスをして細胞内の菌とともに自身がMΦに貪食されること (エフェロサイトーシス) で、MΦによる殺菌を仲介する⁵。加えて樹状細胞がエフェロサイトーシスすることで抗原特異的な免疫応答が増強される。

IL-17/Th17細胞の抗酸菌感染症の病態への関わり

Th17細胞が自己免疫疾患や慢性炎症疾患の病因となることはよく知られており、例えば、*M. avium* subsp. *paratuberculosis* 感染により発症するクローン病やI型糖尿病などの自己免疫症状の発現にもTh17細胞が関与するが⁶、近年、結核においても、IL-17/Th17細胞の病態悪化への関与が明らかになりつつある⁵。結核におけるIL-17/Th17細胞の過剰な誘導は、感染部位への大量の好中球の動員と、好中球に対するアポトーシス抑制を惹起する。この好中球が、抗酸菌の増殖の場 (温床) となり、また、二次感染部位への拡散の原因となる⁷。さらに、好中球のアポトーシスの抑制はT細胞の活性化の遅延やネクローシスともなう炎症の増悪化を招き、その結果、病態が悪化する^{5, 8}。

IL-17/Th17細胞を標的とした免疫補助療法薬の候補

近年、慢性閉塞性肺疾患における緑膿菌感染、ウイルス性の急性呼吸器感染症や、脊椎関節炎に対して、抗IL-17A抗体や抗IL-17受容体A抗体の使用による病態改善が報告されている⁹⁻¹¹。しかしながら、長期間を要する抗酸菌感染症の治療にあっては、免疫補助剤の投与も必然的に長期に及ぶものと考えられるため、過度の免疫抑制を招き、ひいては抗酸菌の感染拡大や他の病原体による感染リスクを考慮するならば、宿主の細胞性免疫を長期に亘って緩やかに調整出来る薬剤であることが望ましく、この条件に合うものとして、生薬や漢方薬が候補になり得ると考えられる。

結核をはじめとする抗酸菌症に対する免疫補助療法については、著者らの総説^{12, 13}に詳しく記載されているため本稿では概略に留めるが、種々の炎症性疾患モデルに対して各種漢方薬、薬用植物およびその有効成分（例えば、ウコンに含まれるcurcumin、オウゴンに含まれるbaicalinなど）がIL-17/Th17細胞に対する抑制作用、ひいては抗炎症作用を示すことが報告されている。また、喘息の治療に使われているGubenfangxiao 処方によるアレルギー性炎症反応の軽減は、Th17細胞によるIL-17の分泌の減少に加えて、肺への好中球の遊走の抑制作用に基づくことを示唆する報告もある¹⁴。

IL-17/Th17細胞の抗酸菌感染症の治療標的としての可能性

上述のように、IL-17/Th17細胞は、抗酸菌感染症において、適切なタイミングや適量の発現により宿主の抵抗性に関与する一方で、過剰な発現・誘導が病態に悪影響を及ぼすことが示唆される。したがって、抗酸菌症の病状が悪化しているタイミングでは、IL-17/

Th17細胞の抑制による病態の緩和が期待できる。そして、生薬またはその有効成分には、IL-17/Th17細胞に対する抑制効果を示すものが多数認められており、そのような生薬等の使用・併用は、抗酸菌症の制御および抗菌薬治療の成功率の向上に資する可能性がある。しかしながら、全体的には基礎研究の質が十分に高いとは言えず、今後の研究のさらなる展開を期待したい。

参考文献:

- 1) Namkoong H, *et al.* Emerg Infect Dis. 2016; 22: 1116-7.
- 2) Lyadova IV, Pantelev AV. Mediators Inflamm. 2015; 854507.
- 3) Li Y, *et al.* Mediators Inflamm. 2018; 6587296.
- 4) Huang L, *et al.* J Exp Med. 2018; 215: 1135-52.
- 5) Ravesloot-Chávez MM, *et al.* Annu Rev Immunol. 2021; 39: 611-37.
- 6) Brand S. Gut 2009; 58: 1152-67.
- 7) Lowe DM, *et al.* Trends Immunol. 2012; 33: 14-25.
- 8) Parker HA, *et al.* Front Immunol. 2021; 12: 782495.
- 9) Ding F, *et al.* Front Immunol. 2021; 12: 811803.
- 10) Liu X, *et al.* Respirology. 2021; 26: 1049-59.
- 11) Kim TH, *et al.* Rheumatology. 2022; keac522.
- 12) Tomioka H. Am J Chinese Med. 2017; 45: 1-15.
- 13) 多田納豊、富岡治明ら. 結核. 2022; 97: 229-37.
- 14) Ruan G, *et al.* Exp Ther Med. 2016; 12: 1428-34.