

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2016年3月23日放送

「免疫学的視点からみたクリプトコックス症」

東北大学大学院 感染分子病態解析学分野教授
川上 和義

はじめに

クリプトコックス症は、*Cryptococcus* 属の酵母様真菌によって引き起こされる感染症です。おもな菌種として、*Cryptococcus neoformans* (以下 *C. neoformans* と呼びます) と *C. gattii* がありますが、わが国のクリプトコックス症のほとんどが *C. neoformans* によるものです。*C. gattii* は、本来オーストラリアや東南アジアなど熱帯・亜熱帯地域に分布していましたが、1999年にカナダのバンクーバーでアウトブレイクが起こり、その後も米国のワシントン州、オレゴン州などに拡がりつつあります。わが国でも、*C. gattii* による感染症の報告がみられており、今後の動向を注視する必要があります。

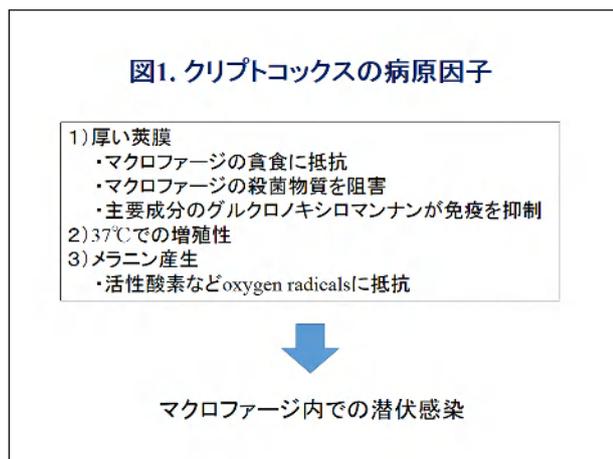
C. neoformans はハトなど鳥類の堆積糞中で増殖し、乾燥により舞い上がった酵母や胞子を吸入することで肺に感染します。基本的には日和見病原菌であり、宿主の免疫能が低下した際に発症すると考えられます。特にエイズでは、高頻度に髄膜炎を発症し難治化することが知られており、世界のエイズ患者の死因では結核に次いで第2位、年間約60万人が命を落とすとされています。

一方、*C. gattii* はユーカリなどの植物に棲息し、ヒトでは呼吸器、中枢神経感染症を引き起こします。*C. neoformans* と異なり、健常者でも中枢神経感染症を発症し、致死率も約20%と高く「高病原性クリプトコックス症」とも呼ばれます。*C. gattii* については未だ不明な点も多く、本日は *C. neoformans* についてお話しし、ここからは、*C. neoformans* をクリプトコックスと呼ぶことにします。

クリプトコックスの病原因子

クリプトコックスの病原因子として、厚い莢膜、37°Cでの増殖性、メラニン産生などが知られています。莢膜はマクロファージからの貪食に抵抗性を示すとともに、ファゴライ

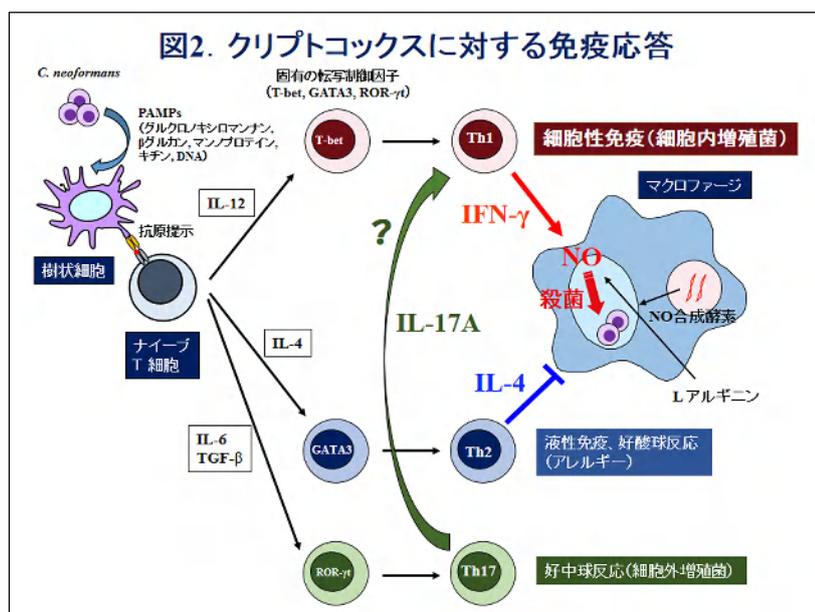
ソゾームでの殺菌物質を阻害します。莢膜の主要な多糖成分であるグルクロノキシロマンナンはマクロファージからの炎症性サイトカインの産生や樹状細胞の抗原提示能を抑制することが報告されています。また、メラニンには活性酸素に抵抗性を示すことで、マクロファージによる殺菌からのエスケープに寄与します。このように、クリプトコックスは殺菌からのエスケープ機構によりマクロファージ内で増殖し、このことが結核菌と同様に、肺内での長期潜伏を可能にする要因と考えられます (図 1)。



クリプトコックスに対する免疫応答

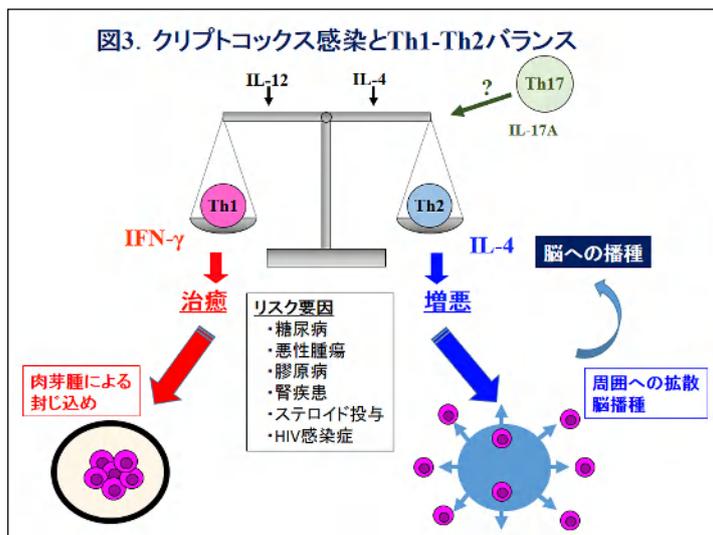
クリプトコックスはマクロファージ内で増殖するため、好中球や抗体のみでは感染を上手く制御できず、そのため感染防御には Th1 細胞を中心とした細胞性免疫の役割が重要になります。Th1 細胞は、ナイーブ T 細胞が抗原刺激を受ける際に、樹状細胞からのインターロイキン 12 (以下 IL-12) の作用で分化することが知られています。Th1 細胞は IFN- γ を産生することで、それまでクリプトコックスに細胞内増殖を許していたマクロファージの殺菌活性を格段に増強し、その結果産生される一酸化窒素 (NO) や活性酸素などの殺菌物質によって菌の排除が促進されます。このことと

一致して、これまでに我々は、IFN- γ 、IL-12 といった Th1 サイトカインや、Th1 細胞の誘導に働くサイトカインの遺伝子を欠損したマウスでは、肺内に感染したクリプトコックスの排除が遅延し、脳への播種性感染が増加することを報告してきました (図 2)。



さらに、Th1 免疫応答は、感染局所へのリンパ球やマクロファージの集積を促進する

ことが知られており、この反応には MCP-1 や IP-10、 Mig などのケモカインが深く関与すると考えられます。そのため、Th1 免疫応答が活性化すると、集積したリンパ球やマクロファージが、クリプトコックスの菌体を幾重にも取り囲む、いわゆる「肉芽腫」の形成が促進され、菌体が周囲組織に拡散しないように、そして脳への播種性感染を起こさない



ように封じ込められます (図 3)。このことと一致して、基礎疾患のない原発性肺クリプトコックス症の患者では、胸部 X 線画像で結節性の陰影を呈することが多く、一方、細胞性免疫低下を来す基礎疾患をもった続発性肺クリプトコックス症の患者では、この封じ込めが上手く機能せずに、浸潤影が肺内で拡大した所見を示すとともに、髄膜炎を起こす頻度が高くなることが知られています。

一方、アレルギー疾患の病態に深く関わる IL-4、IL-13 のような Th2 サイトカインを欠損したマウスでは感染が軽くなるとの報告があり、Th2 サイトカインが感染防御を負に制御することが推察されます。Th2 サイトカインは、Th1 細胞の機能を抑制することでクリプトコックス感染のリスク要因となります。実際、アレルギー疾患以外には免疫不全をきたす基礎疾患がないにも関わらず、重症化して髄膜炎を発症した肺クリプトコックス症患者の報告もみられます。アレルギー状態では Th2 免疫応答が亢進するために、Th1 免疫応答が低下し、クリプトコックス感染に対する抵抗性が減弱するものと考えられます。

このように、クリプトコックスに対する感染防御は Th1 と Th2 免疫応答のバランスによって巧妙に制御されるものと考えられます。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」では、クリプトコックス症のリスク要因として、糖尿病、悪性腫瘍、膠原病、腎疾患、ステロイド投与、HIV 感染などがあげられていますが、いずれも Th1 免疫応答が低下することによって発症のリスクが高まるものと考えられます (図 3)。

一方、Th1、Th2 細胞からは遅れて発見された Th17 細胞の感染防御における役割については、IL-17 の遺伝子を欠損したマウスを用いた研究がなされています。多くの報告では、遺伝子欠損マウスでクリプトコックス感染が悪化することが示されており、Th17 細胞が感染防御で重要な役割を担う可能性が予想されます。しかし、我々の研究では、逆に Th1 免疫応答が亢進し、クリプトコックスの排除が促進されることを示す結果を得ており、このことから Th17 細胞は感染防御を負に制御する役割を担うのではないかと

考えています。これまでに、IL-17は、好中球集積を促進することで、細胞外増殖菌や、真菌の中ではカンジダの感染防御に重要なことが知られており、一方で、細胞内増殖菌では一定の結論が得られていません。近年、皮膚疾患の乾癬などで、IL-17を標的とした分子標的治療薬が使用され始めていることから、結核に加えてクリプトコックス症にも注意すべきなのかどうかは重要な課題と考えられます。その意味でも、今後さらなる研究の進展が望まれます。

それでは、クリプトコックス感染後に、どのような機序でTh1、Th2、Th17細胞の分化が決定されるのでしょうか。時間の関係で、詳しい説明はできませんが、ナイーブT細胞が樹状細胞からの抗原提示を受けて活性化される際に、どのようなサイトカイン環境にあるのかが重要になります。樹状細胞などから産生されるIL-12、IL-4、そしてIL-6とTGF- β の存在下で、それぞれTh1、Th2、Th17細胞に分化します。そして、どのようなサイトカイン環境になるのかは、クリプトコックスの菌体成分に存在するpathogen-associated molecular patterns（以下PAMPsと呼びます）が重要な決定要因になると考えられます。これまでに、莢膜多糖のグルクロノキシロマンナンや、細胞壁のマンノプロテイン、 β グルカン、キチン、そしてDNAなどがPAMPsとして研究されています。これらのPAMPsが、樹状細胞や他の免疫細胞に作用することで、ヘルパーT細胞の分化に大きな影響を与えるものと予想されます（図2）。この領域では精力的な研究が進んでおり、今後、より詳細な機序が解明されるものと期待しています。

潜伏感染と内因性再燃

最後に、クリプトコックスの潜伏感染と免疫低下にともなう内因性再燃についてお話しします。先に述べたように、クリプトコックスにはマクロファージからの殺菌を回避するメカニズムが備わっており、たとえIFN- γ によって強力に活性化されたとしても完全には殺菌できない可能性があります。実際に、動物モデルでは、肺内のマクロファージの中で長期に渡って潜伏感染することが示されています。

また、臨床研究でも、このことを示唆するいくつかのエビデンスが報告されています。本日は、その中から2つの事例を紹介いたします。第1に、ニューヨークブロンクス地区の小児の解析では、2歳未満では血清中にほとんどクリプ

図4. 内因性再燃を示唆する臨床的事項

- Serological evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood
(Goldman DL, et al, Pediatrics 107: e66, 2001)
ニューヨークブロンクス地区の子供の解析では、2歳未満では血清中にほとんどクリプトコックスに対する抗体が検出できないのに対して、2歳以上ではほとんどの子供で検出される。
- Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection
(Garcia-Hermoso D, et al, Journal of Clinical Microbiology 37: 3204, 1999)
アフリカからフランスに移住して平均110ヶ月経過しているクリプトコックス症患者と、ずっとフランスに居住している患者からの*C. neoformans*の遺伝子型を比較すると、それぞれの地域のクラスターを形成していた。
- Serological Evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant Recipients (Saha DC, et al, Clinical and Vaccine Immunology 14: 1550, 2007)
臓器移植後にクリプトコックス症を発症した症例では移植前から血清中にクリプトコックスに対する抗体が検出されたのに対して、発症しなかった症例ではほとんど検出されなかった。
- Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from Asian patient in France: evidence for dormant in healthy subjects
(Dromer F, et al, Journal of Medical and Veterinary Mycology 30: 395, 1992)
東南アジアに存在しフランスに存在しない*Cryptococcus neoformans* var. *gattii*がカンボジアから移住して23年間経過するクリプトコックス症患者から検出された。

トコックスに対する抗体を検出しないのに対して、2歳以上ではほとんどの子供で検出されるとしています。このことは、多くの子供が、2歳までに不顕性感染することを示唆します。第2の事例として、アフリカからフランスに移住して約10年経過しているクリプトコックス症患者と、ずっとフランスに居住している患者からのクリプトコックスの遺伝子型を比較すると、それぞれの地域由来のものであることが明らかになりました。このことは、潜伏感染からの発症を示唆するものと考えられます（図4）。

このように、クリプトコックス症では、結核と同様に細胞性免疫の低下にともない内因性再燃発症する可能性が予想され、免疫低下をきたす基礎疾患により免疫記憶を破綻させる何らかの機序が働くのではないかと考えられます（図5）。

おわりに

以上、免疫学的視点からみたクリプトコックス症についてお話ししました。近年では、免疫学の進歩により、クリプトコックス症の発症病態がかなりの部分まで理解できるようになってきました。今後のさらなる研究によって、潜伏感染と内因性再燃のメカニズムが解明されることで、エイズなどに合併する難治性クリプトコックス症の予防法の開発につながり、全世界で約60万人とされる、本疾患で命を落とす患者の減少に寄与することを期待したいと思います。

