

## 第52回 小島三郎記念文化賞

### 山崎 晶博士 推薦の言葉

なかべっふ ゆう さく  
中別府 雄 作  
Yusaku NAKABEPPU

この度は、九州大学生体防御医学研究所 山崎晶教授を平成28年度第52回「小島三郎記念文化賞」受賞者に選考いただき、誠にありがとうございます。研究所を代表して、厚く御礼申し上げます。

結核は今日でも世界人口の約3分の1が感染しており、エイズ、マラリアと併せて世界の3大感染症といわれています。わが国でも年間2万人が新たに発病し、2千人が死亡しており、他の先進国に比べて数倍も多く、現在進行形の病気です。さらに、世界では開発途上国での結核患者の増加が深刻化しています。毎年900万人が新たに発病し、そのうちの150万人が死亡すると推計されています。この原因は、脆弱な保健医療システム、多剤耐性結核菌の発生、HIV/エイズとの二重感染などにあり、結核の問題は年々深刻化しています。

このような状況を打破するには、結核菌に対する感染防御機構の理解が重要な課題となります。結核菌には、宿主の免疫系を強く賦活化する糖脂質が存在することが知られていましたが、これらの糖脂質を

直接認識する受容体、すなわち、結核菌を認識する受容体の詳細はこれまで全く分かっていませんでした。

山崎晶教授のグループは、結核菌由来の強力なアジュバント糖脂質である Trehalose dimycolate (TDM) の受容体がレクチン受容体 Mincle であることを同定し、2008年に Nature Immunology 誌に、また翌年に Journal of Experimental Medicine 誌に発表しました。また、Mincle に類似したレクチン受容体 MCL も結核菌受容体として宿主免疫活性化に重要な働きを担うことを発見し、2013年に Immunity 誌に発表しています。さらに山崎教授のグループは Mincle および MCL とゲノム上で隣接して存在する Dectin-2 が結核菌特有のリポグリカン、リポアラビノマンナン (LAM) を直接認識する活性化受容体であることを見出し、これも2014年に Immunity 誌に発表しています。これらの受容体はゲノム上でクラスターを形成しており、遺伝子重複によって生じてきた可能性が高いことから、新たな「結核菌受容体クラスター」という概念を初めて提



小島三郎記念文化賞贈呈式全景

唱しました。これらの受容体群がそれぞれ異なる結核菌コンポーネントを認識して樹状細胞を活性化することで、効果的にT細胞活性化を促し、結核菌に対する免疫応答が誘導されることを初めて示した大変画期的な発見です。山崎教授のグループは、LAMを認識したDectin-2は、樹状細胞を活性化するだけでなく、過剰な活性化を抑制する役割も有する高度に免疫系を調節する受容体であることも明らかにしています。

結核菌は強い免疫賦活能を持ち、T細胞活性化を促すことが知られていました。結核菌死菌を主成分とした完全フロイントアジュバントは、アジュバントとして広く用いられていますが、その作用機序は60年以上不明でした。とりわけ、結核菌細胞壁に存在する特有の糖脂質、Trehalose dimycolate (TDM)、リポアラビノマンナン (LAM)などは強い免疫賦活作用を有することが古くから知られていましたが、その受容体と作用機序は数十年の間、全く不明でした。また、こうした結核菌が持つ強い免疫賦活作用を利用した結核予防ワクチンとして、弱毒化したウシ型結核菌であるBCGの接種が広く行われています。今回山崎教授のグループが明らかにしたメカニズムは、これまで不明な点が多いまま接種

されていたBCGワクチンの主な作用機序を説明できるもので、60年以上の謎を解明した貢献は大変大きいものです。

BCGの接種は抵抗性が弱い一部の乳児に対しては重篤な感染症を引き起こすケースがあること、また、成人における有効性が疑問視されていることなど解決すべき問題点が残っています。山崎教授のグループの研究成果により、生菌ワクチンに代わるものとしてリポアラビノマンナン (LAM) やその類似化合物を用いたコンポーネントワクチンの開発が可能となったことから、成人にも効果が高い結核菌ワクチンも含めて、新たなワクチンアジュバントの開発につながる成果として評価されています。このようなワクチンの開発は、結核による致死率がとりわけ高い発展途上国への国際貢献も大いに期待されます。山崎教授のグループによる結核菌受容体の発見とその免疫賦活のメカニズム解明は、その関連領域において大変に顕著な学問的業績であり、わが国の文化に大きく貢献した研究成果です。

以上の理由により、山崎晶教授を平成28年度第52回「小島三郎記念文化賞」にふさわしい研究者として推薦した次第であります。

平成28年10月28日