

ハンセン病医学オンライン講座
(第43回ハンセン病医学夏期大学講座)

2022.08.27 9:05-9:55

らい菌の生物学と ハンセン病の免疫応答

阿戸 学
国立感染症研究所
ハンセン病研究センター
感染制御部



ハンセン病*とは

らい菌という細菌の感染によって起こる慢性感染症

感染によってらい菌が主に皮膚と末梢神経を侵し、外見の変化、障害を生じる

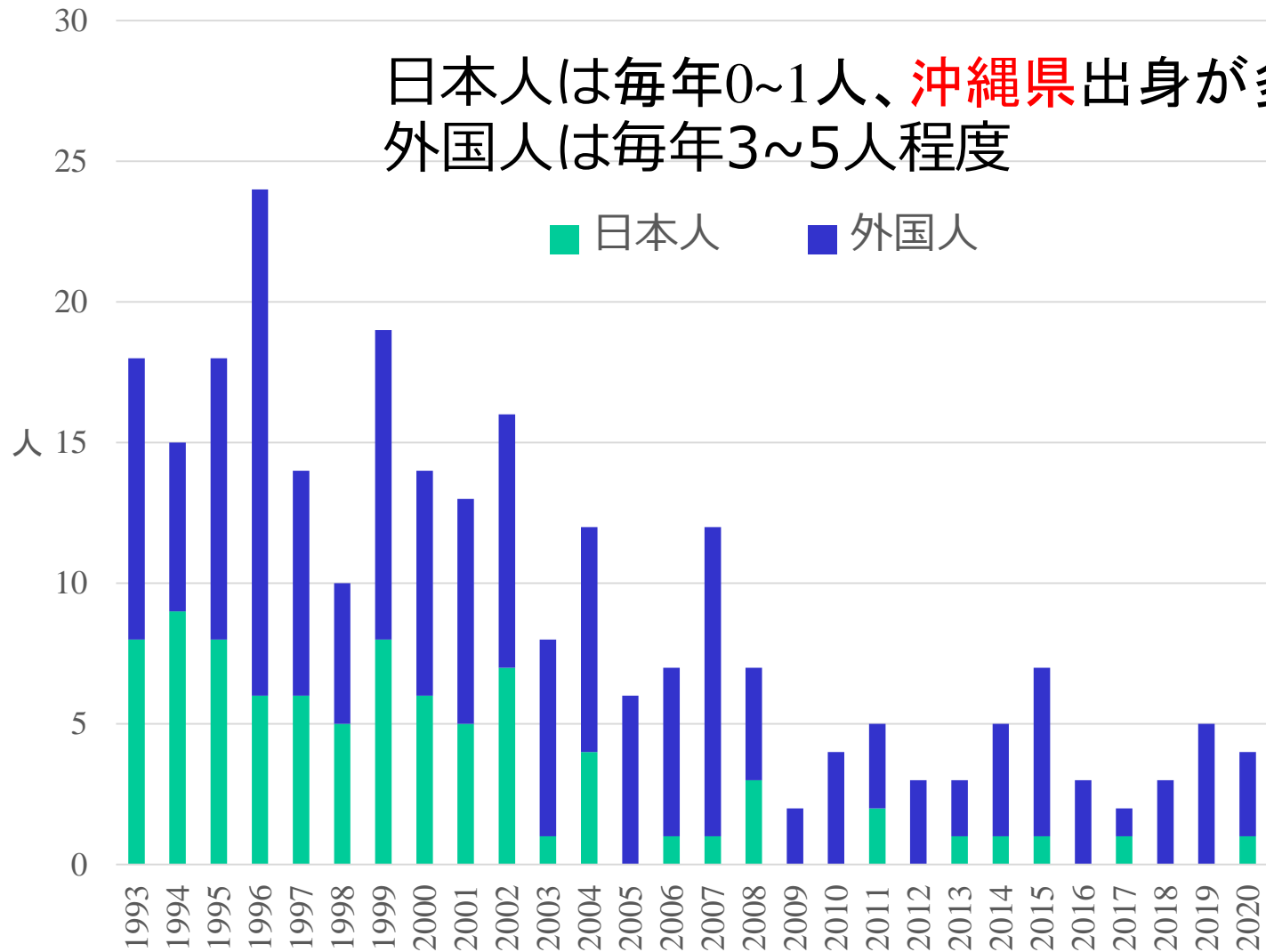
現在は、早期診断、早期治療で障害を残す事なく完治する

ハンセン病は長い間偏見・差別の対象



*「ハンセン病」が正式病名で、「らい」、「癩」などは菌名以外用いない。

ハンセン病の新患の推移

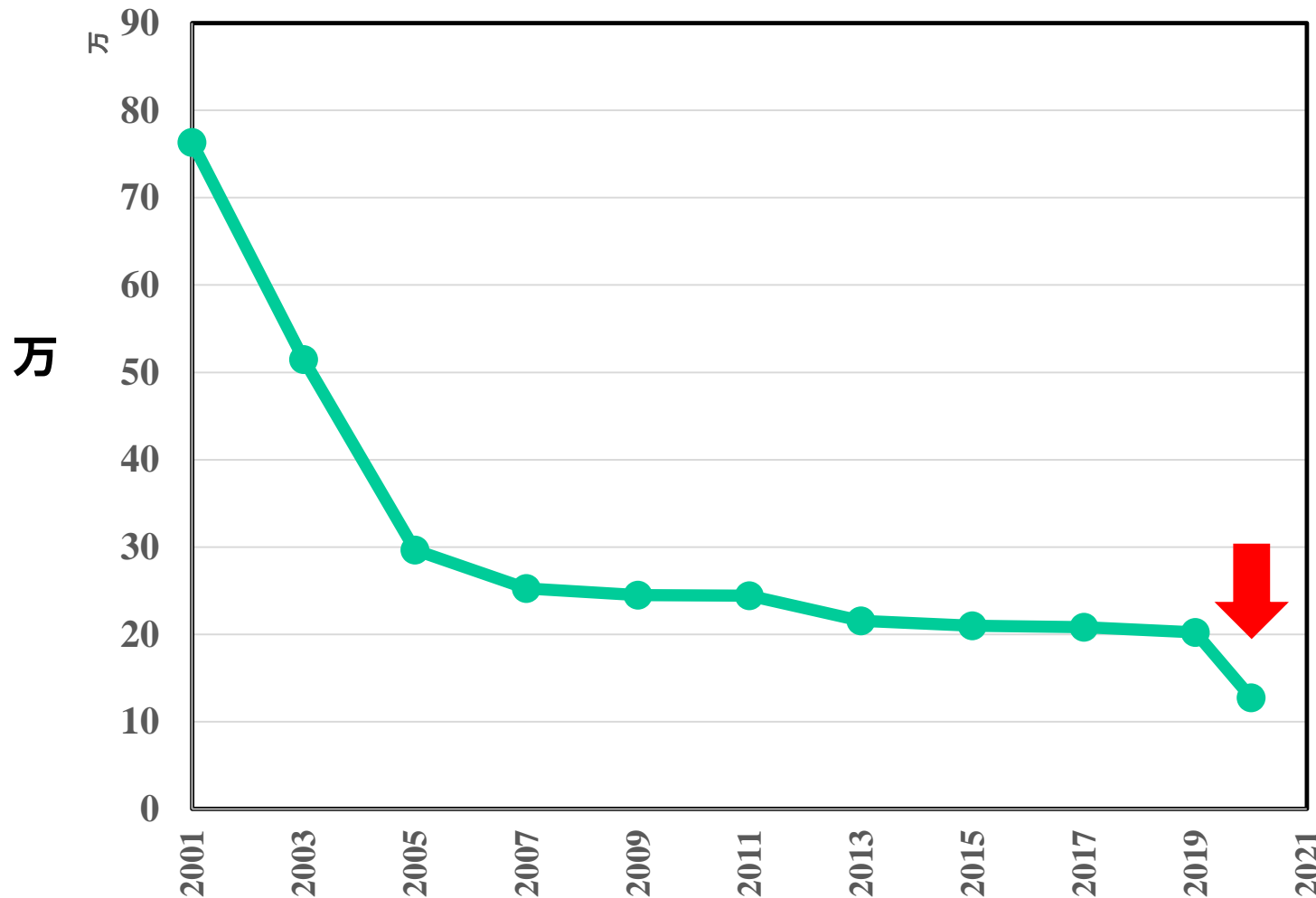


ハンセン病新患数 (2019, WHO)

アジアにはたくさん
の患者がいる

国名	新患数	国名	新患数
インド	114,451	ソマリア	2,425
ブラジル	27,863	ナイジェリア	2,424
インドネシア	17,439	モザンビーク	2,220
ネパール	3,844	フィリピン	2,122
バングラデシュ	3,638	スリランカ	1,658
エチオピア	3,201	タンザニア	1,603
コンゴ民主共和国	3,032	マダガスカル	1,283
ミャンマー	2,488	南スーダン	1,152
		世界合計	202,185

世界におけるハンセン病の新規患者数の推移

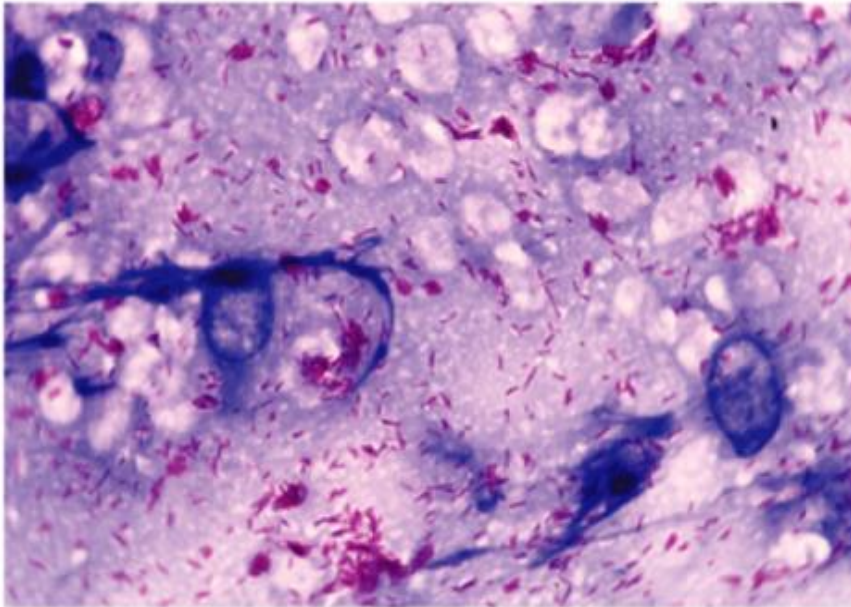


治療薬の導入や検診の推進等の複合的な要因により大きく減少
しかし、依然として20万人の新患数が出て、下げ止まり
2020の急激な減少はCOVID-19の影響＝患者登録が停滞

らい菌は結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) と 同じグループ (抗酸菌) に分類される

抗酸性(acid-fastness 1882 Ehrlich)

いったん染められた菌は脱色作用のある酸やアルコールでも脱色されにくい。



赤紫のものがらい菌



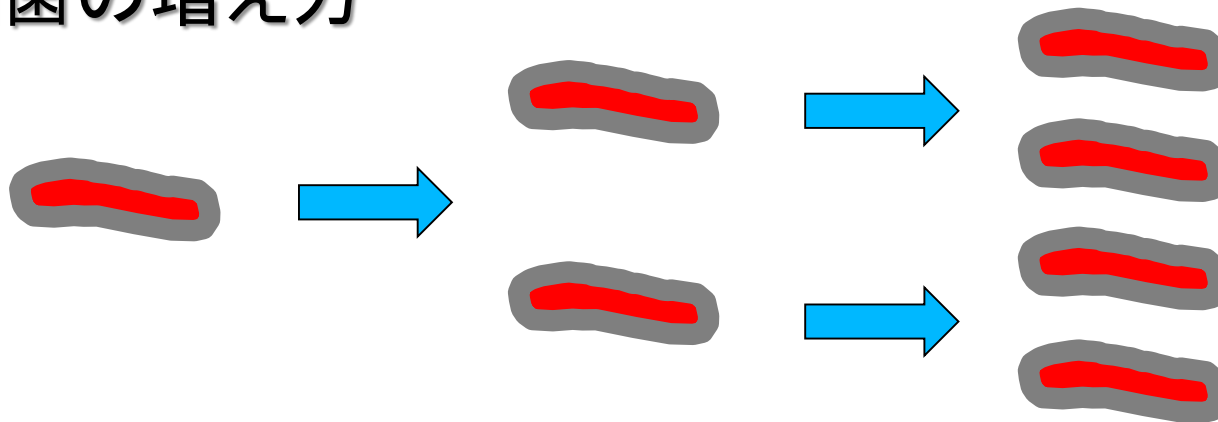
電子顕微鏡写真

結核菌も抗酸菌染色で染色すると同じように赤紫色に染まる

Gram染色はできません

細菌はどのように動物(細胞)内で増えるのか

細菌の増え方



1つが2つへ分裂する時間

大腸菌 → 20分

結核菌 → 15時間

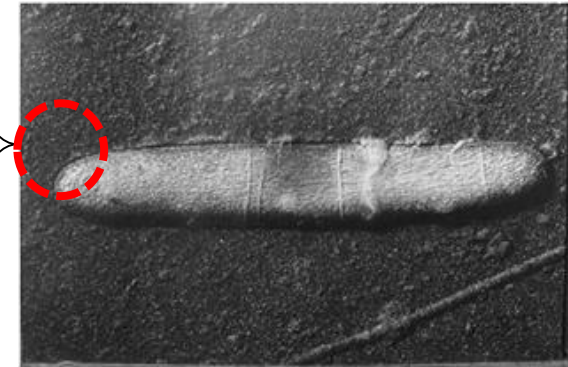
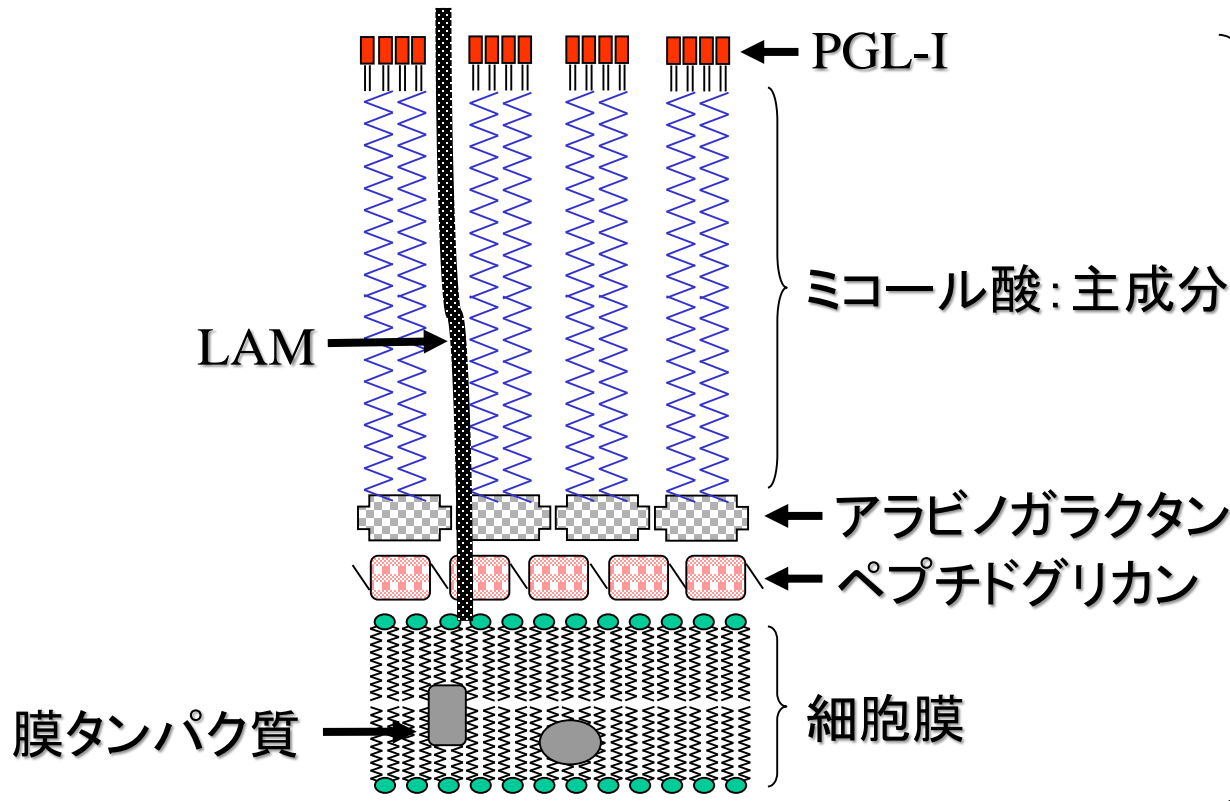
らい菌 → 12-13日

抗酸菌の増殖速度は
非常に遅い



抗酸菌: 感染症を発症するまで長期間を要する

らい菌の構造（細胞壁）



らい菌の菌体には非常に厚い外膜に
多くの糖脂質（脂肪の一種）が含まれる
「ロウに埋まった菌」

抗酸菌の増殖が遅い理由は？

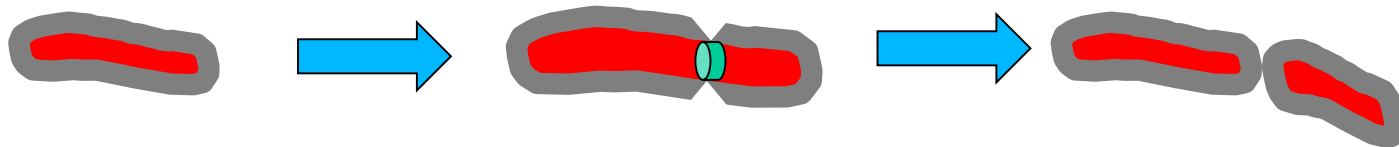
細胞壁が厚く脂質に富んでいる

栄養分の取り込みに時間がかかる

細胞壁の構築・改造に時間がかかる

成長：完全な細胞壁を合成する

分裂：細胞壁を一部破壊する



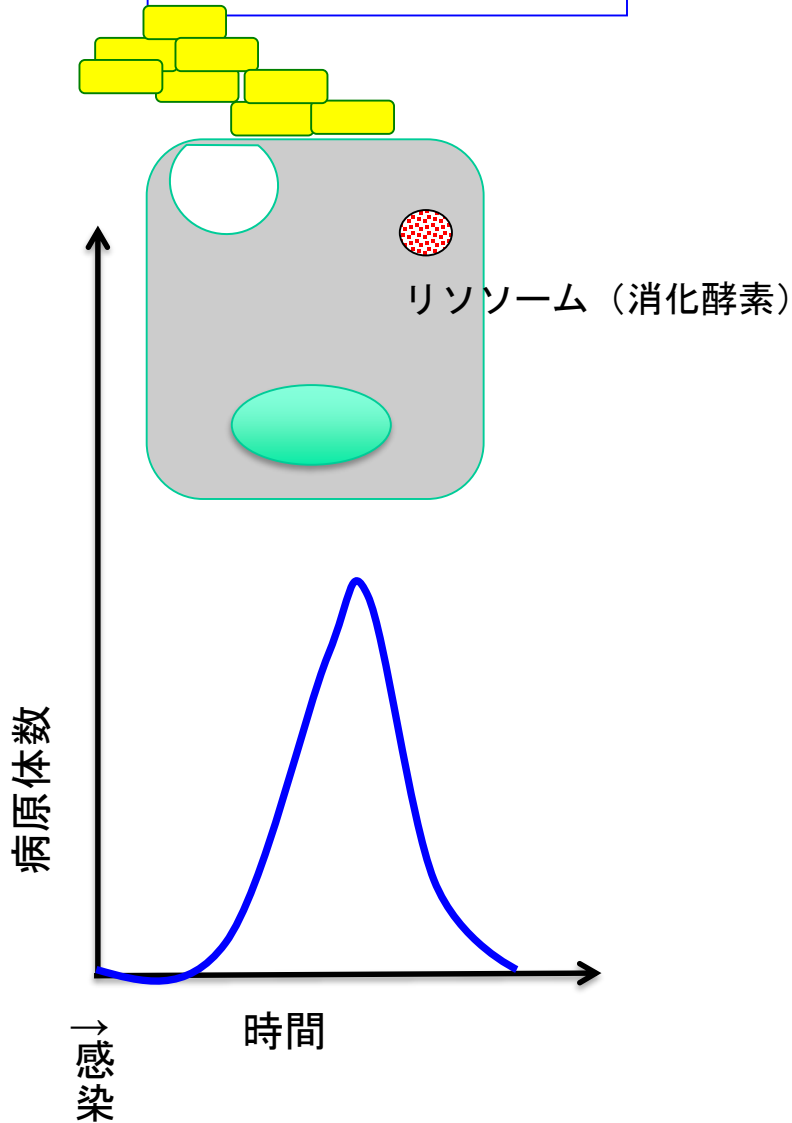
抗酸菌の細胞壁が厚いことによる菌側のメリットは何？

細胞壁が厚く脂質に富んでいる
代謝が遅い

毒や危険物が入り込みにくい：通常の抗菌薬が効きにくい
：防御細胞の攻撃が効きにくい

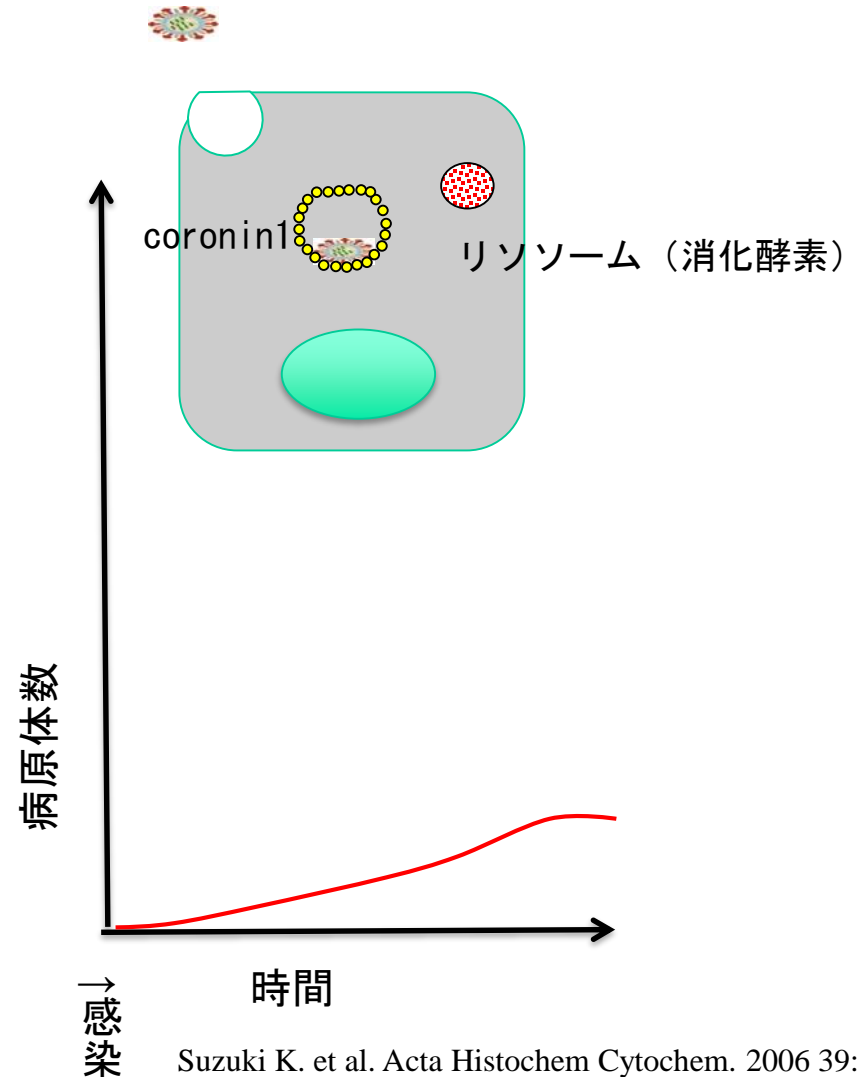
都合が悪くなると、休眠して状況が変わるのを待つ

通常の細菌感染



細菌は細胞外で急速に増殖
細胞の中では殺されてしまう

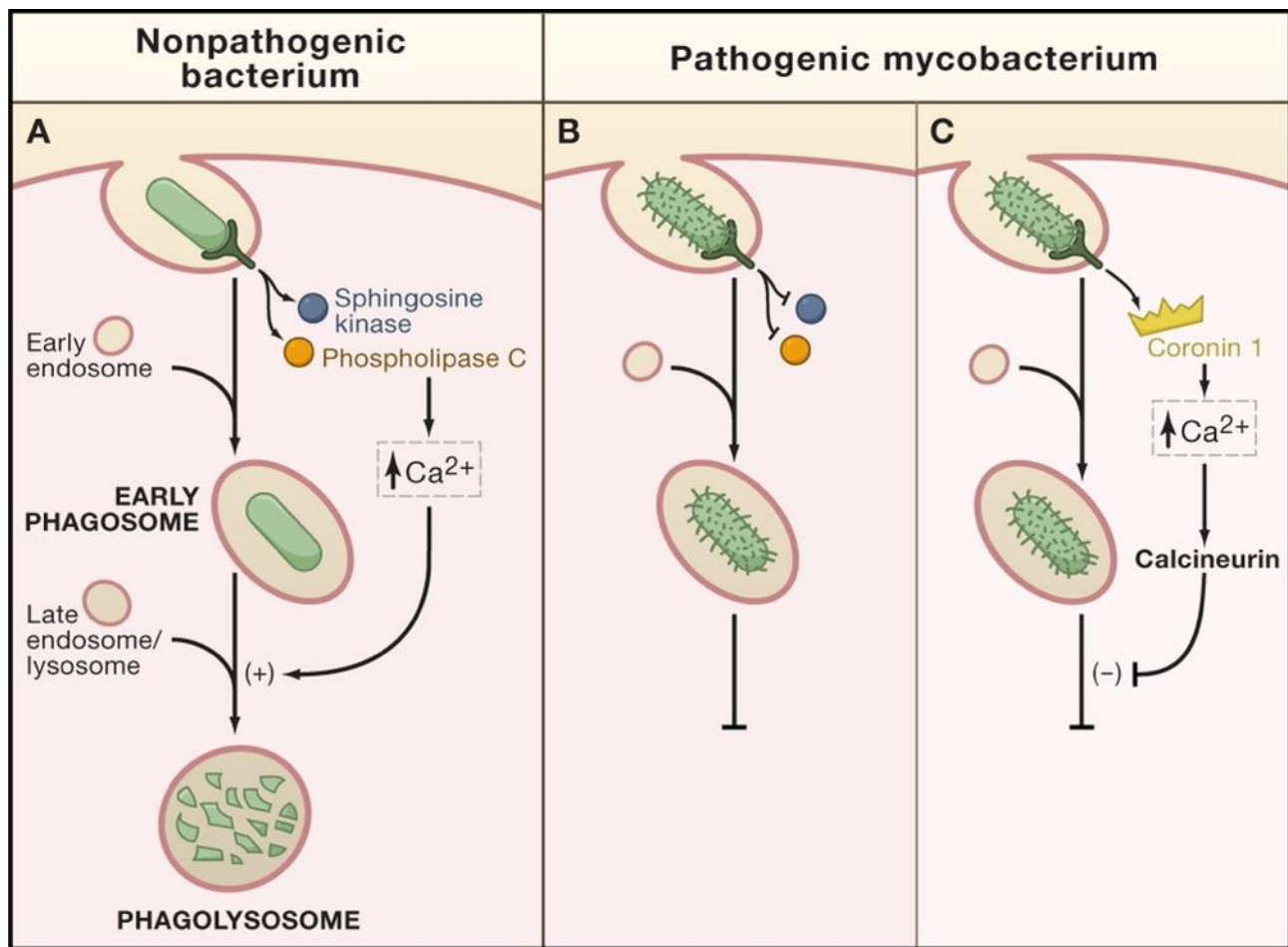
抗酸菌感染



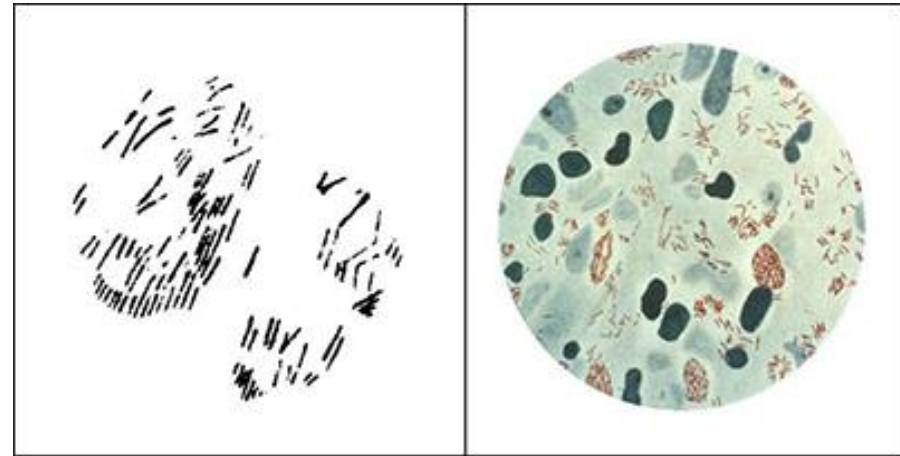
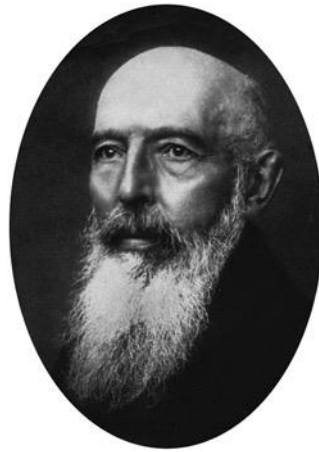
抗酸菌は細胞外ではあまり増えない
細胞内でゆっくり増殖

マクロファージは、細菌を貪食し、リソソームと融合して、細胞内殺菌を行う。

抗酸菌は、マクロファージの細胞内殺菌作用を阻害して、細胞内に寄生する。



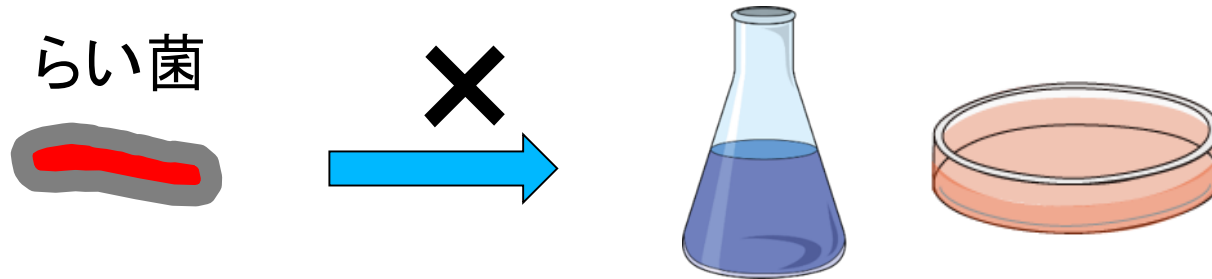
らい菌 *Mycobacterium leprae*



wikipedia

- 1873年 Gerhard Henrik Armauer Hansenが発見
- 感染性の証明はできず：培養不能菌
- 発育至適温度：30-33°C
- 倍加時間：12-13日（潜伏期は数年～数十年）
- ヒトと霊長類以外の自然感染：アルマジロ、ヨーロッパアカリス
- ゲノムサイズ3.3Mb
- マクロファージ、シュワン細胞内で増殖（細胞内に菌の塊を作る）

らい菌は人工培地で培養が不可能



多くの研究者が挑戦してきたが
未だに成功していない

研究に使用するらい菌はどのようにして取得するのか？

研究に使用するらい菌は ヌードマウス(免疫不全マウス)の足で増やす



十分に増殖するまで約1年を要する

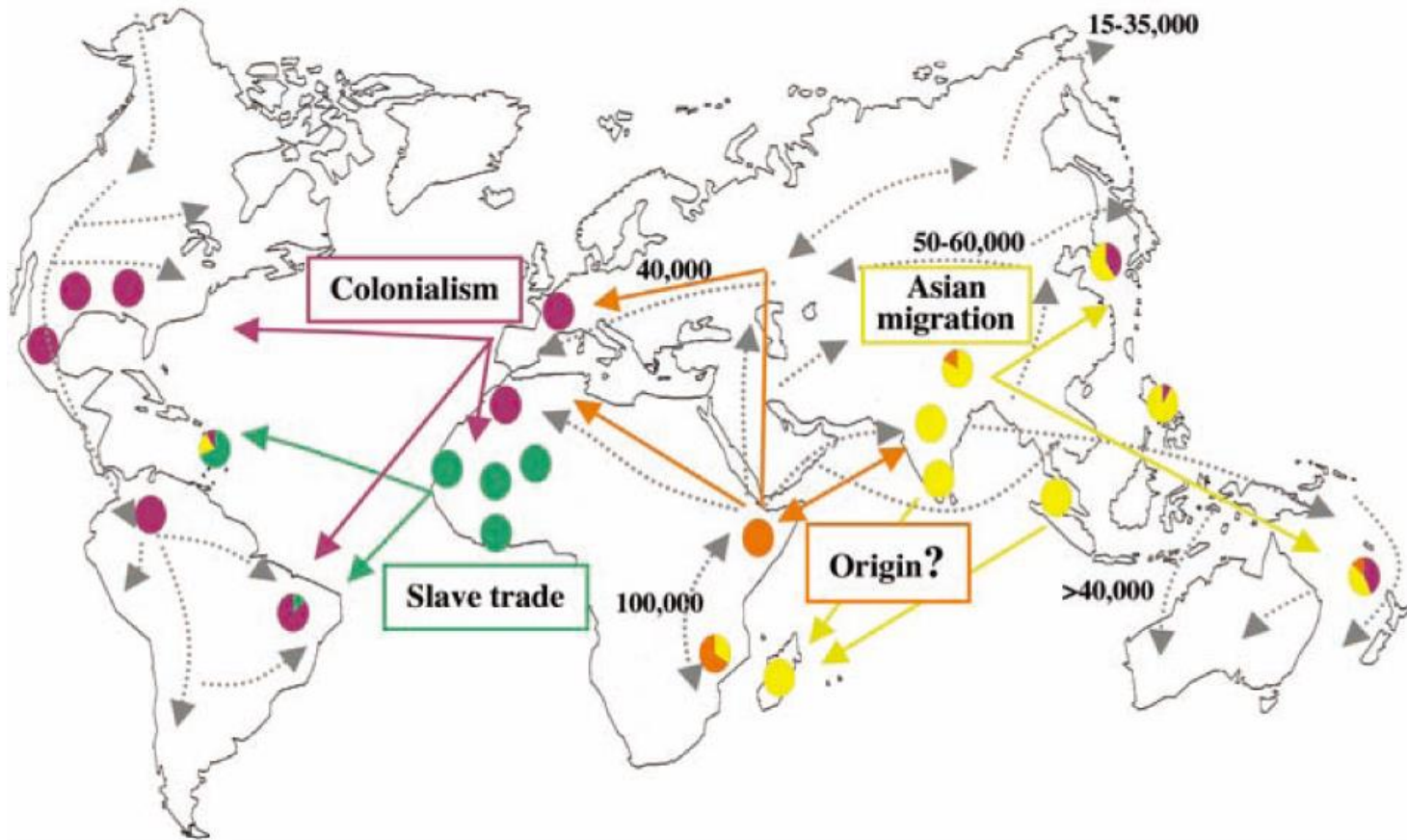


足よりらい菌を精製

らい菌の遺伝子やタンパク質、病原性、
薬剤耐性の研究に使用

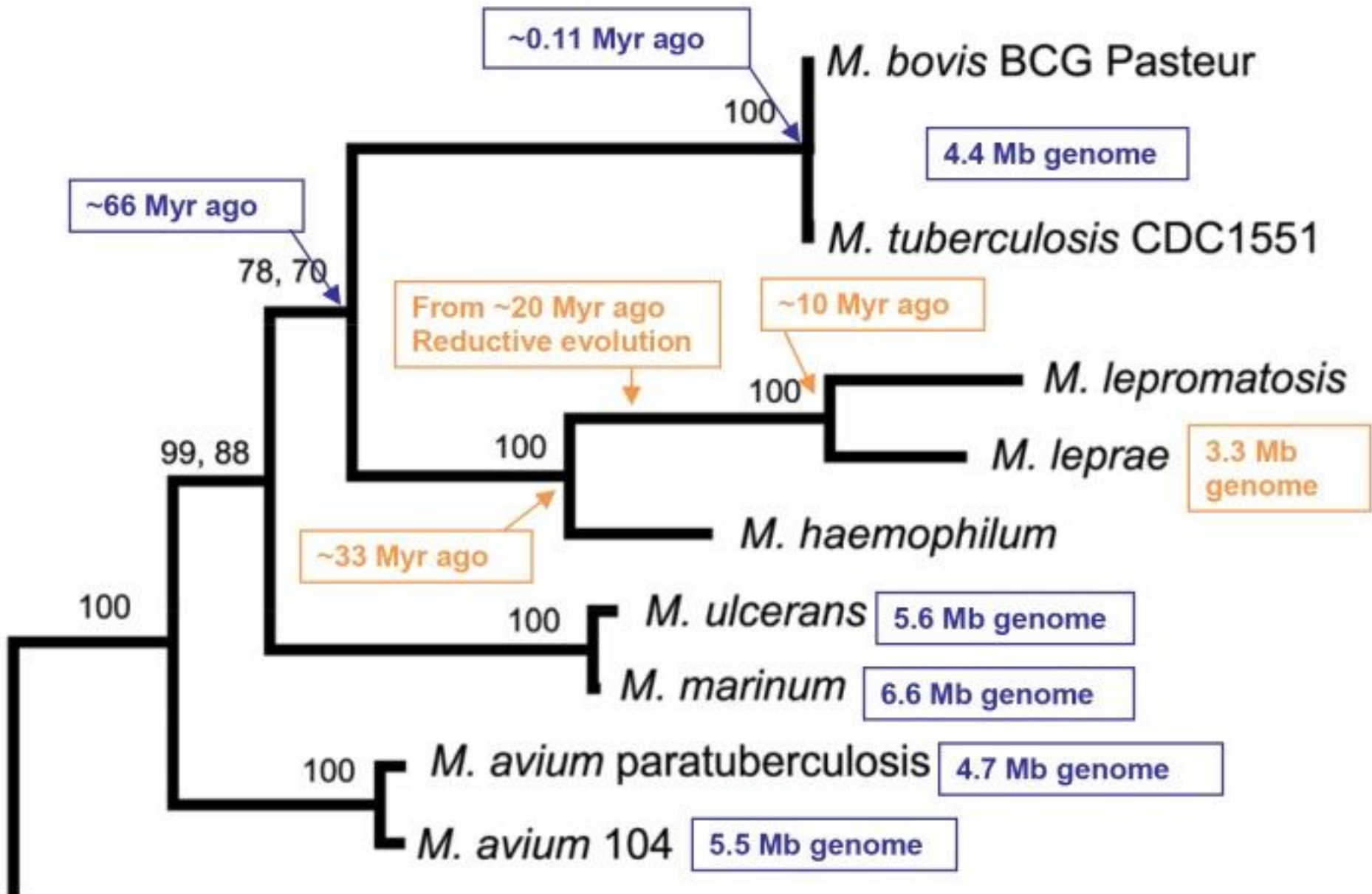
らい菌の起源

Science 1040-1042 (2005)



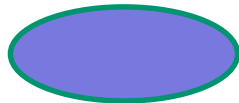
地域ごとのらい菌の遺伝子型別解析により
どのように広がったかが判明

らい菌と結核菌の祖先は中生代の終わりに分離した



らい菌はなぜ人工培養が出来ないのか？

遺伝子 (DNA:gene)



タンパク質 (酵素)



正常な生命活動を維持

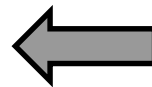
偽遺伝子 (DNA:pseudogene)



タンパク質ができない或いは異常なものができる

らい菌は偽遺伝子の割合が非常に高い

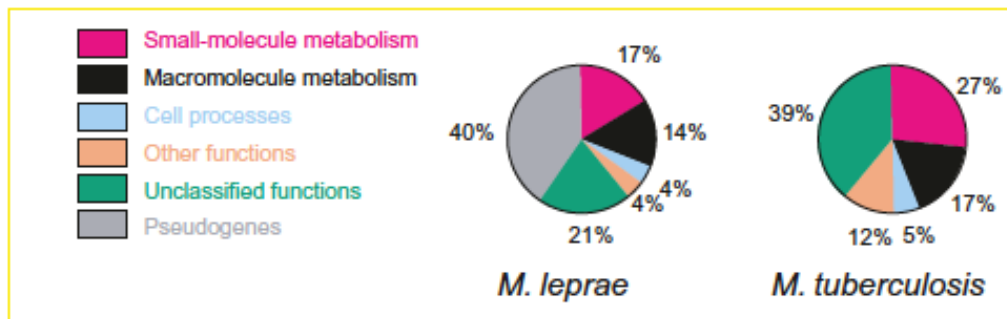
人工培養出来ない原因と推測されている



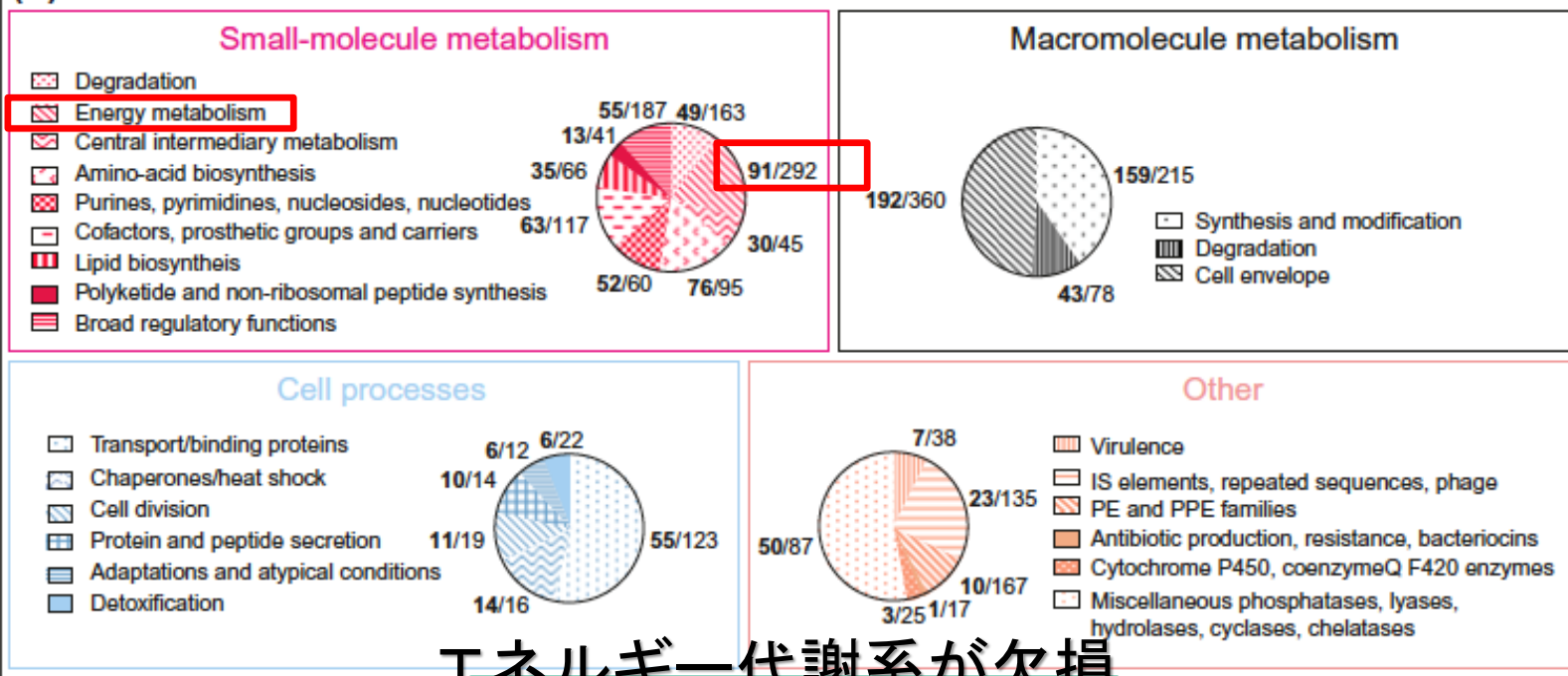
らい菌 → 40-50%
結核菌 → 1% 以下

らい菌と結核菌の遺伝子比較

(a)



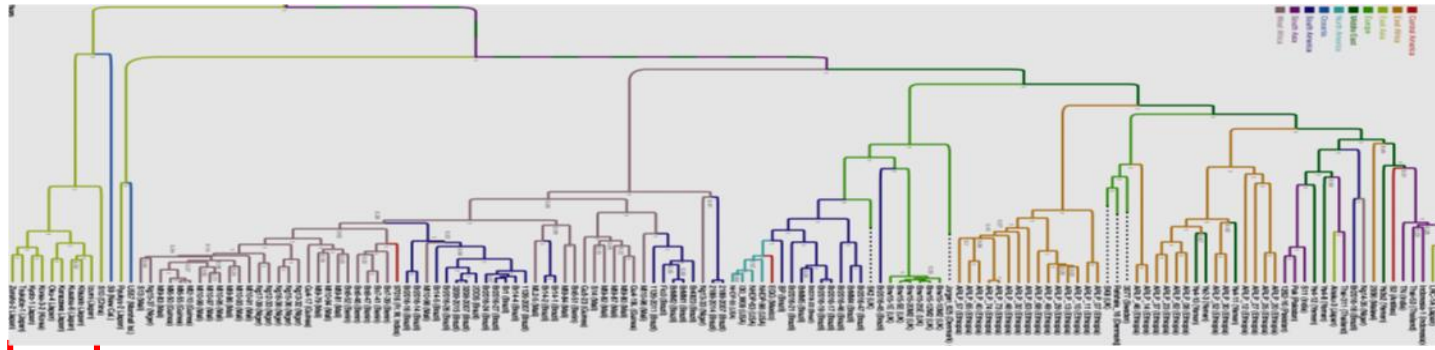
(b)



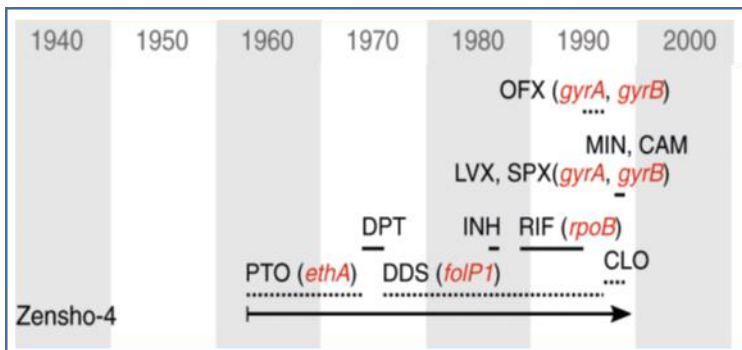
エネルギー代謝系が欠損
宿主細胞での寄生に特化

らい菌の進化過程と薬剤耐性獲得機構

世界各地から収集した146株のゲノムを解析



日本由来の株(一部中国、韓国も含む)は独自の進化を遂げたことが判明



多剤耐性らい菌が出現した過程が解明

日本の多剤耐性らい菌が大きく貢献

多剤耐性株の変異部位と投薬情報

Nat Commun. 2018 ;9:352.

人工培養が出来ないと何が困るのか？

菌体や遺伝子 (DNA) の患部からの検出はできる



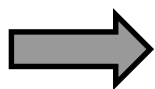
- ・生きている菌か、死んだ菌かわからない
- ・顕微鏡でも見えない極少数の菌を増殖させて感染を確認することができない



菌の侵入経路、伝播経路、感染力の評価、発症機序、診断、治療の完了を正確に知ることが極めて困難



長い潜伏期



一般的な感染症対策が極めて困難

らい菌のゲノム解析プロジェクト

世界各地から収集した約30株のらい菌株
(薬剤耐性株や形質に差がある株を含む)



- ・ヌードマウスに接種
- ・らい菌株を増殖
- 高品質ならい菌DNAを精製



- NGSによるゲノム解析
- Complete sequence



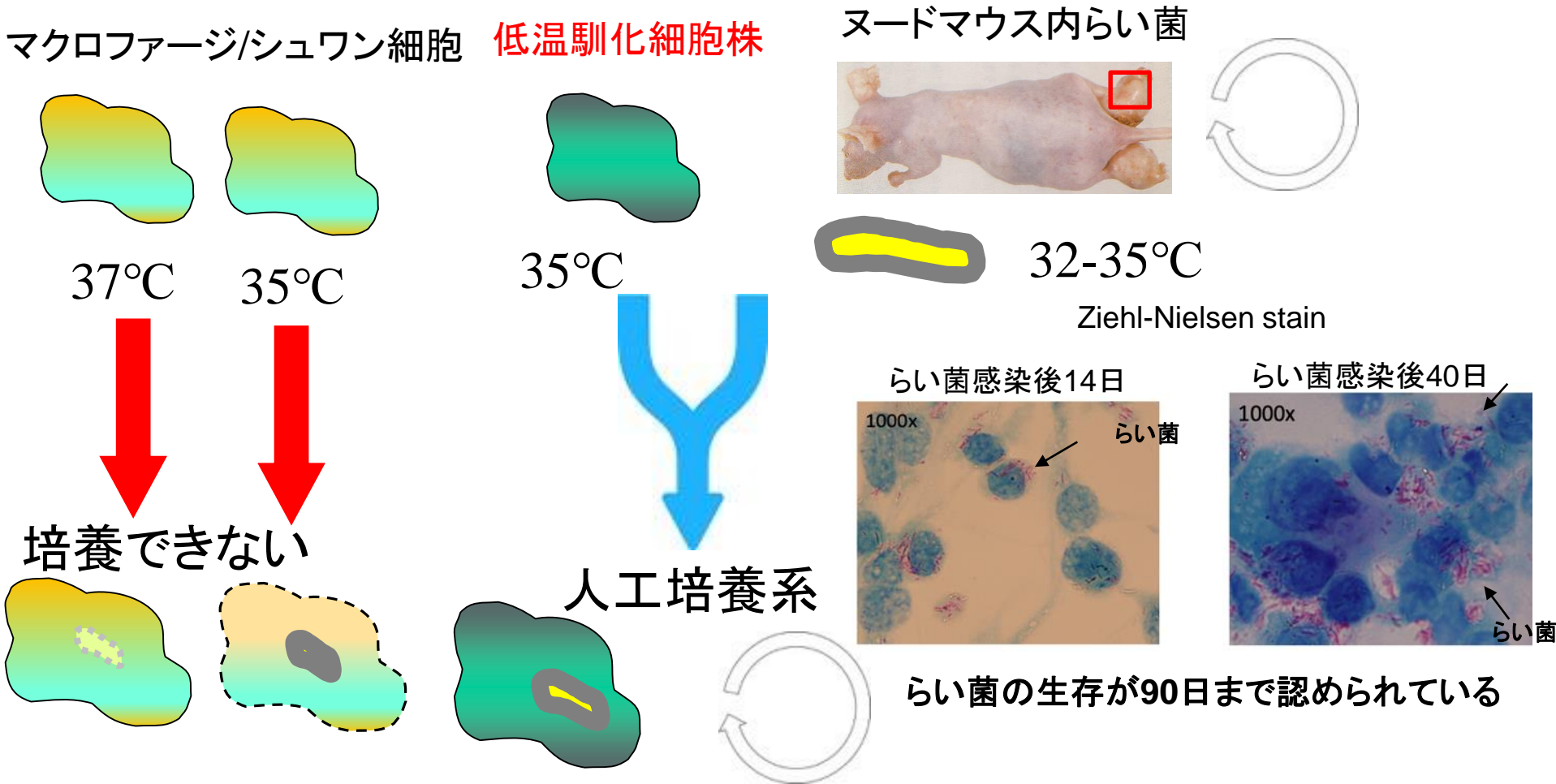
詳細なゲノム構造の比較やそれらに基づいたデータベース構築



らい菌の病原因子や特徴的な形質・機能の解明を目指す

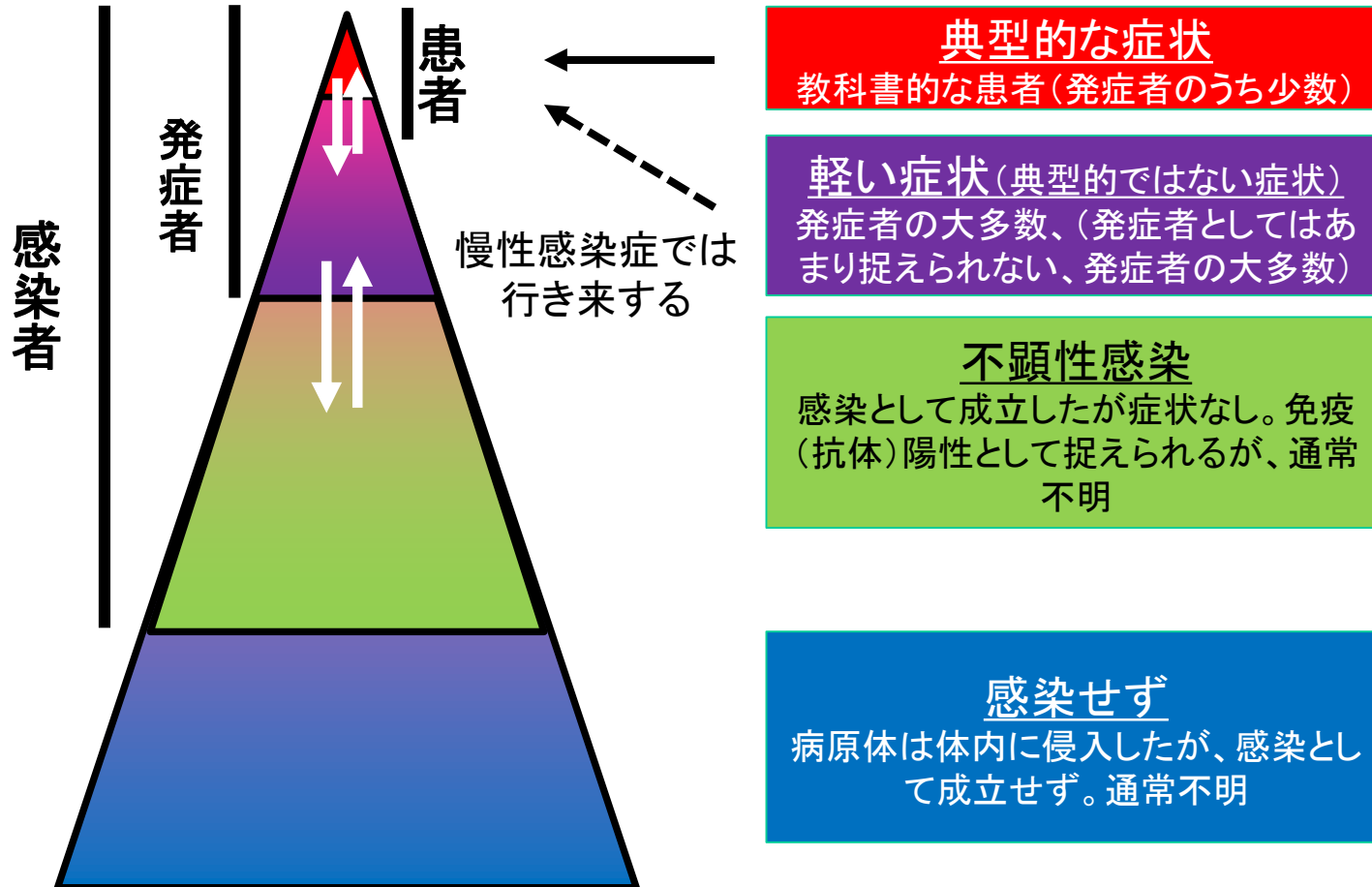
低温培養可能細胞株を用いたらい菌の試験管内培養

現在、マクロファージ内で3~4週間の生存維持可能が限度



らい菌コスミドライブラリーを用いた遺伝子機能解析
細胞学的・細菌学的感染／病態機構研究
薬剤感受性試験・薬剤開発

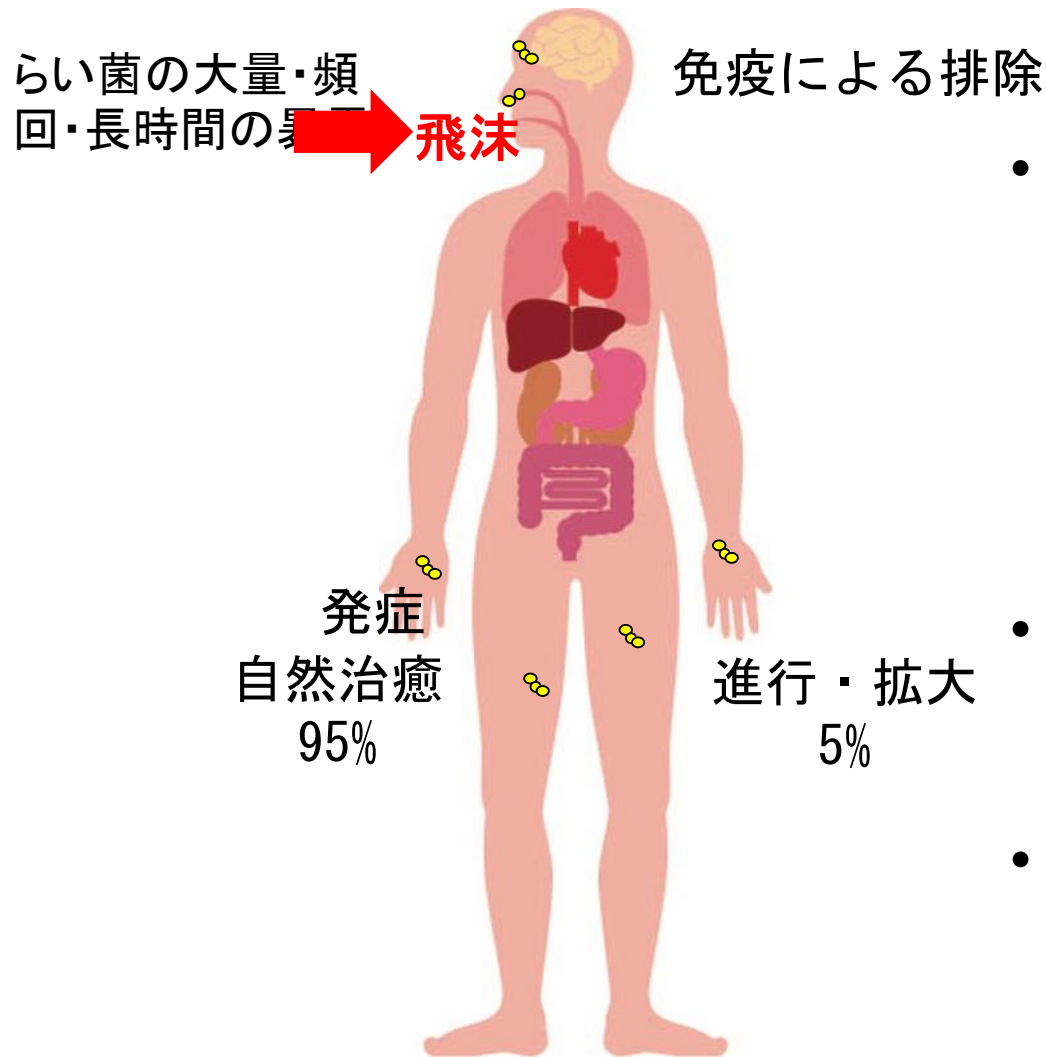
感染症のなりたち



- 感染の成立・症状の軽重を決める要因：
病原体の性質(病原性)と数
我々の防御力(免疫)の強さと経験
運・偶然

現在考えられているハンセン病の感染と発症

感染の成立（不顕性感染）



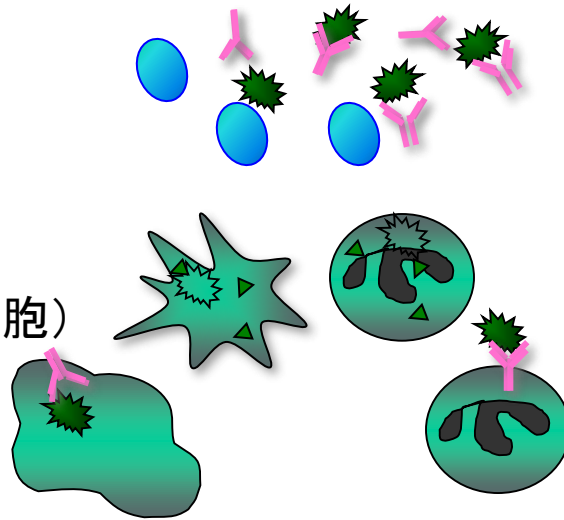
- ハンセン病処女地である孤島への蔓延のパターンから、「感染力」はそれほど低くないが、免疫による排除があり、感染リスクのある患者が発症する割合は0.26%-55.8%
- 発症リスクは、らい菌に対する免疫の低下状態（乳幼児、出産、過労、低栄養など）で増加
- 乳幼児を患者から分離すると発症はほとんどなくなる（40-80%→0-6%）

外部環境

やられた・・・
飛び道具とは卑怯
なり・・・

体の内部

自然免疫細胞(食細胞)



ここであつた
が「百年目！」

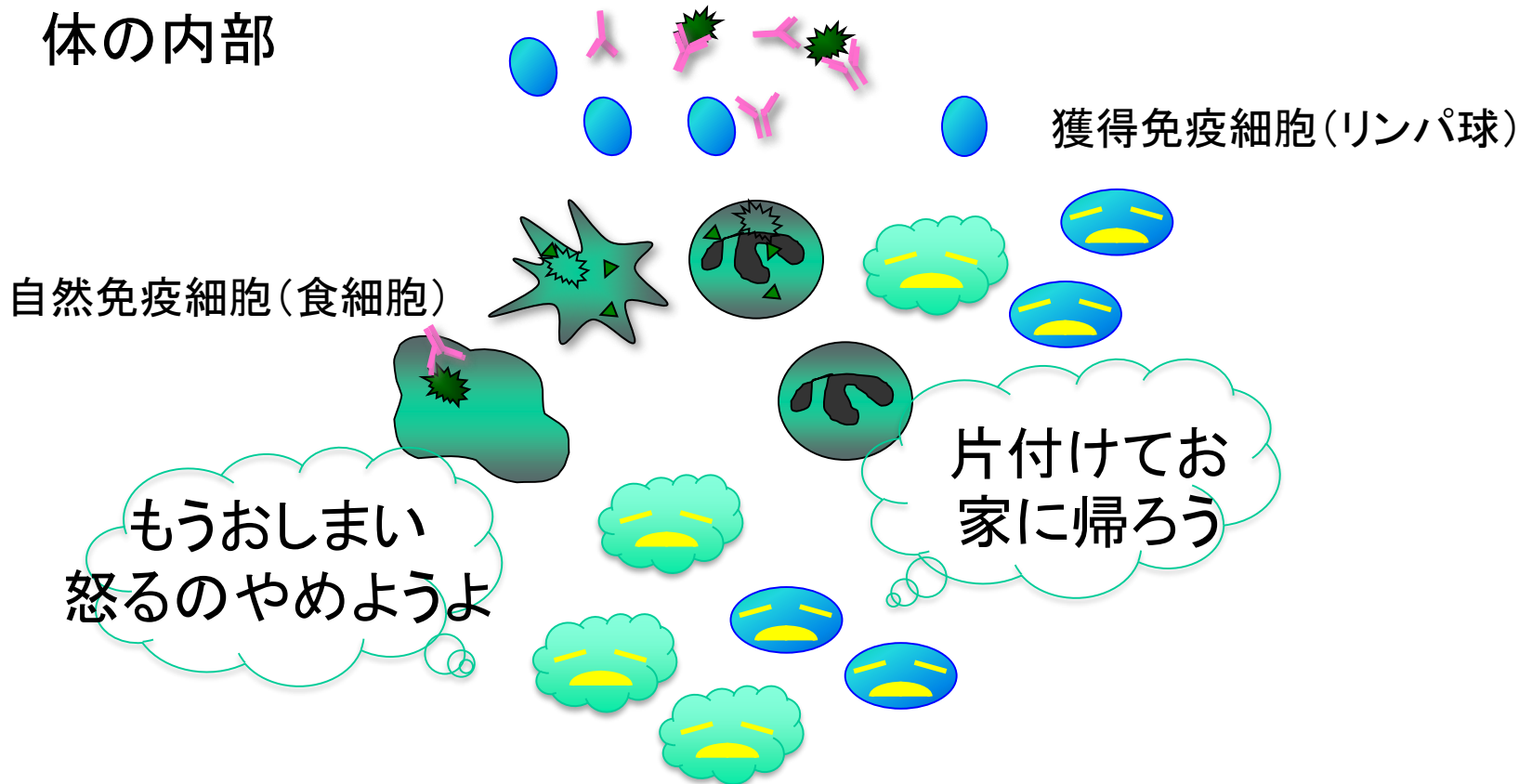
獲得免疫細胞(リンパ球)

よく食べられる
ようになったぞ。
しめしめ。

病原体の排除
・抗体(免疫グロブリン)
・キラーT細胞

外部環境

体の内部



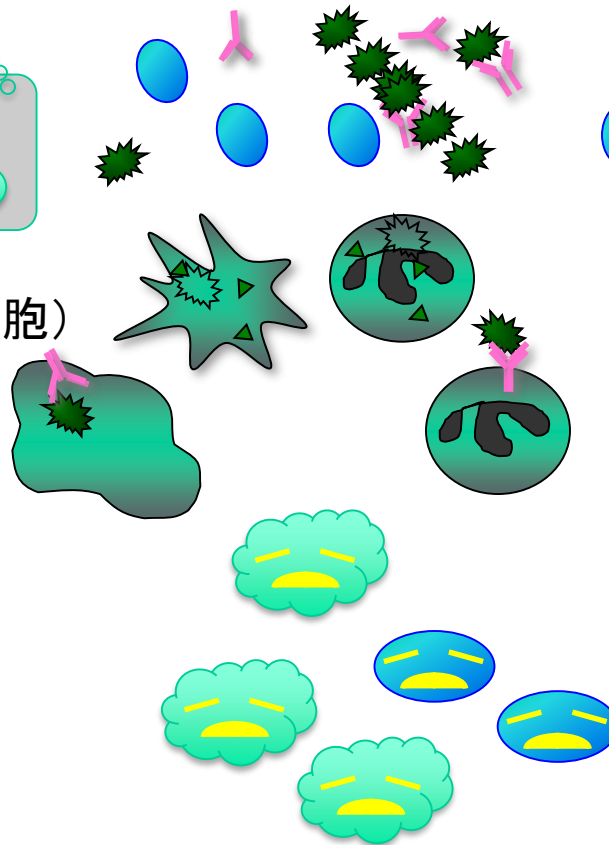
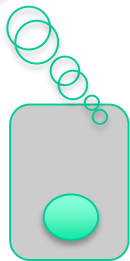
外部環境

しばらく、増えるのを
してよう。

体の内部

潜伏感染・
慢性感染

自然免疫細胞(食細胞)

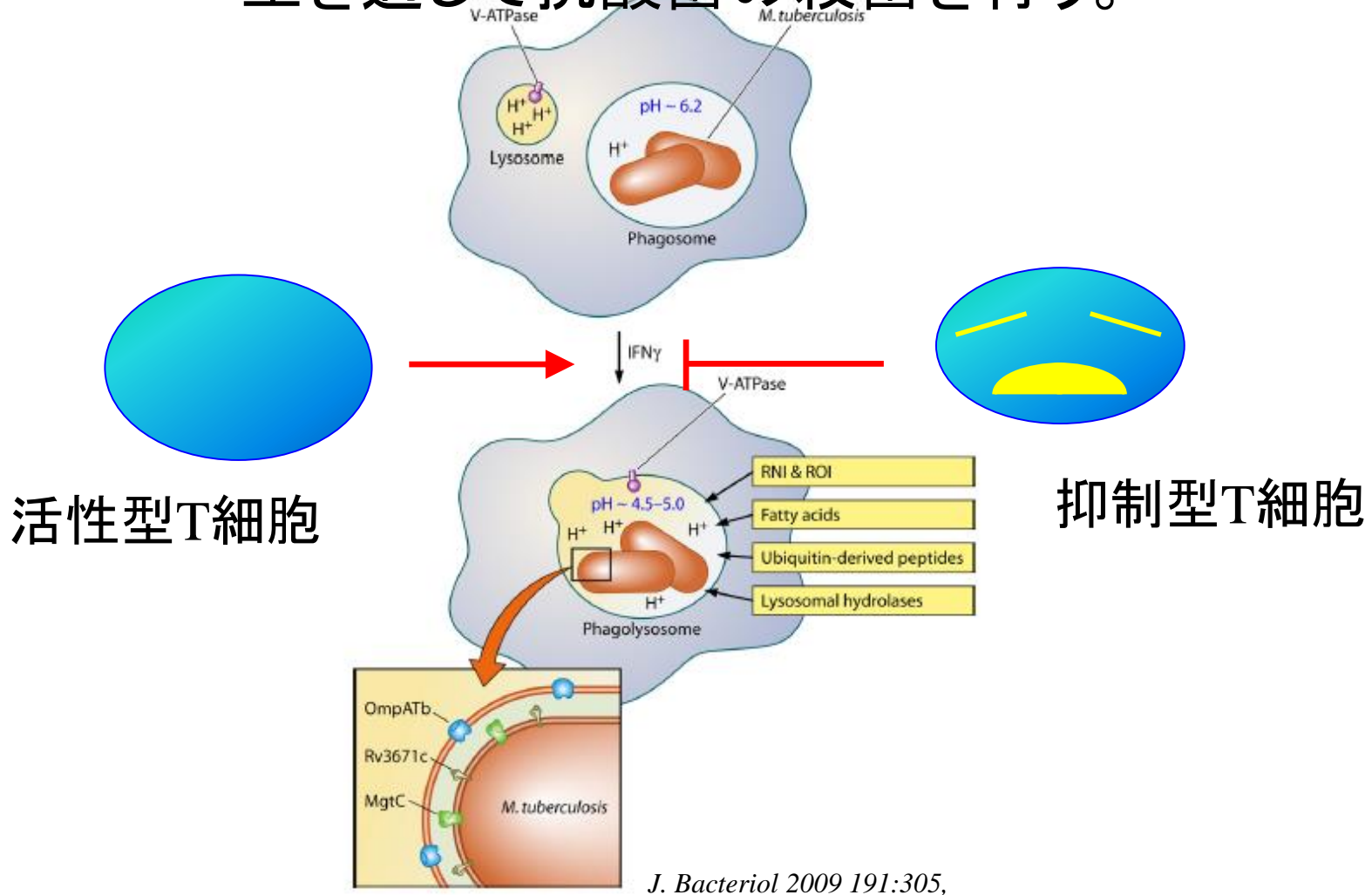


獲得免疫細胞(リンパ球)

一匹逃げ増えできた
けき、まあいいか。

病原体の排除
・抗体(免疫グロブリン)
・キラーT細胞

マクロファージは、IFN- γ 存在下で活性化し、食泡とリソソームが融合して、あるいは活性酸素の産生を通じて抗酸菌の殺菌を行う。



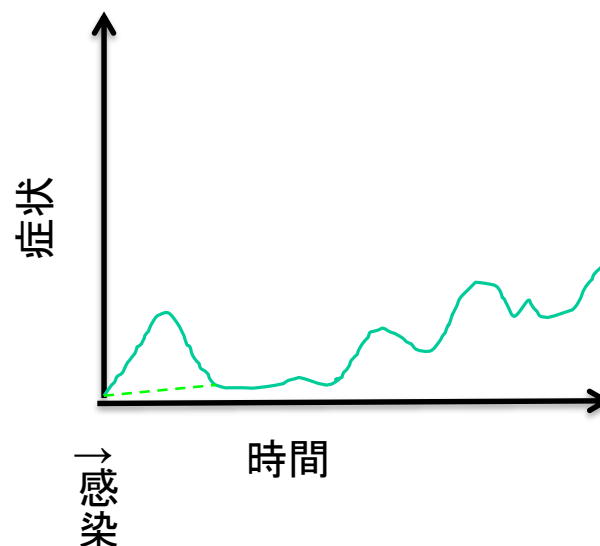
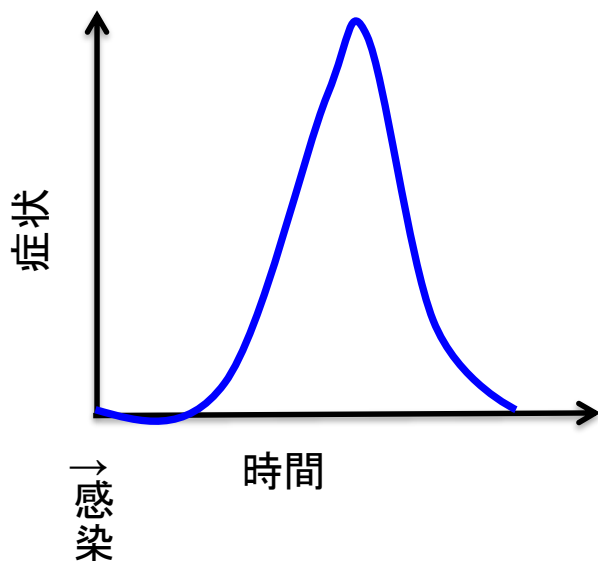
免疫のバランスが抗酸菌感染を排除するか、許容するかを決める

増殖が遅いらい菌が起こすハンセン病の特徴は？

- 細胞壁が厚く脂質に富んでいる
- 増殖が遅い
- 休眠

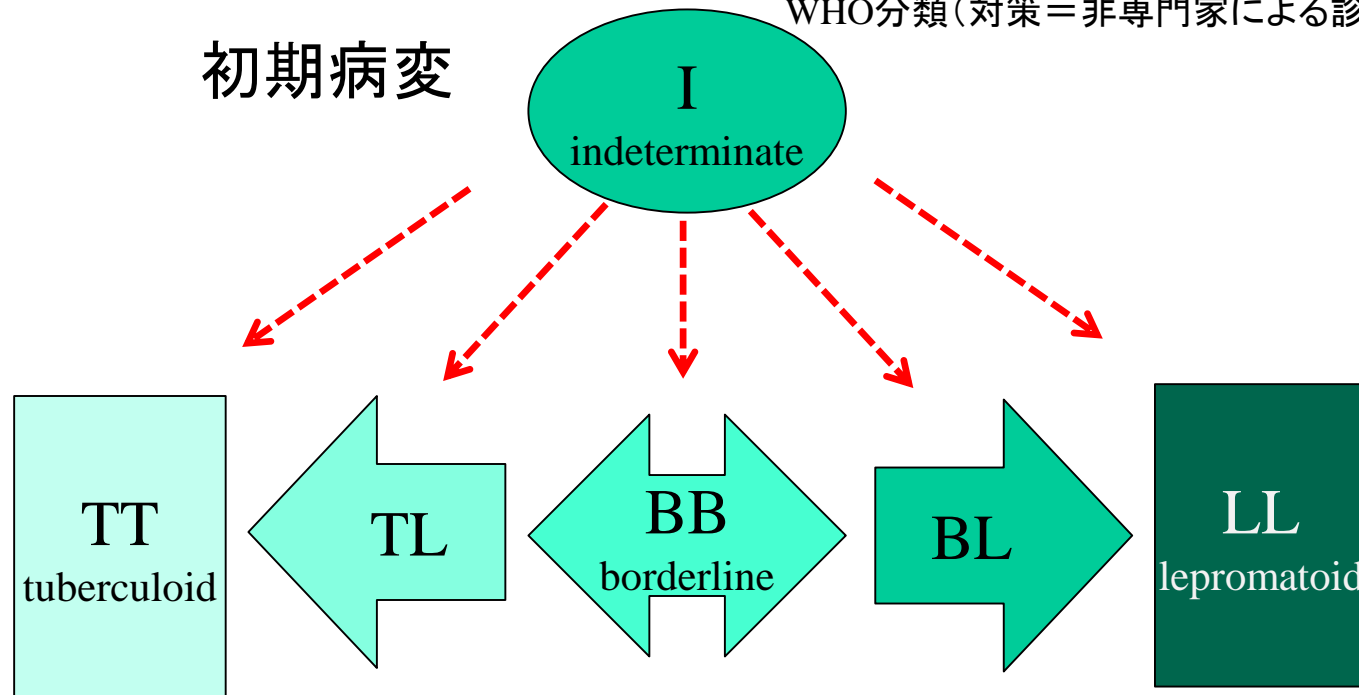
長い潜伏期、慢性感染症(特徴的な症状に乏しい)、
免疫を回避→軽快・増悪を繰り返しながら徐々に進行、再発
診断が難しい

治療が長期にわたる→治療中に薬剤耐性菌が生じやすい



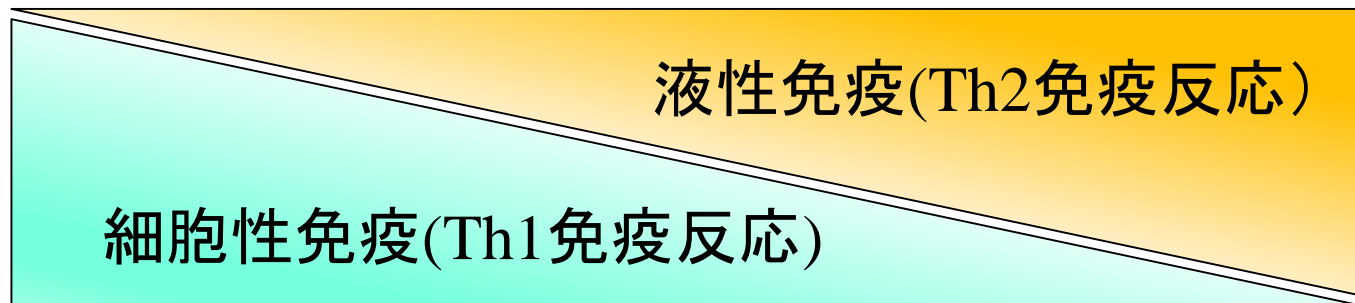
菌に対する免疫の性質と強さが病型を決める

Ridley-Jopling 分類(病型=患者の免疫応答に基づく分類)
WHO分類(対策=非専門家による診断・治療のための分類)



少菌型(PB)
皮膚病変:少

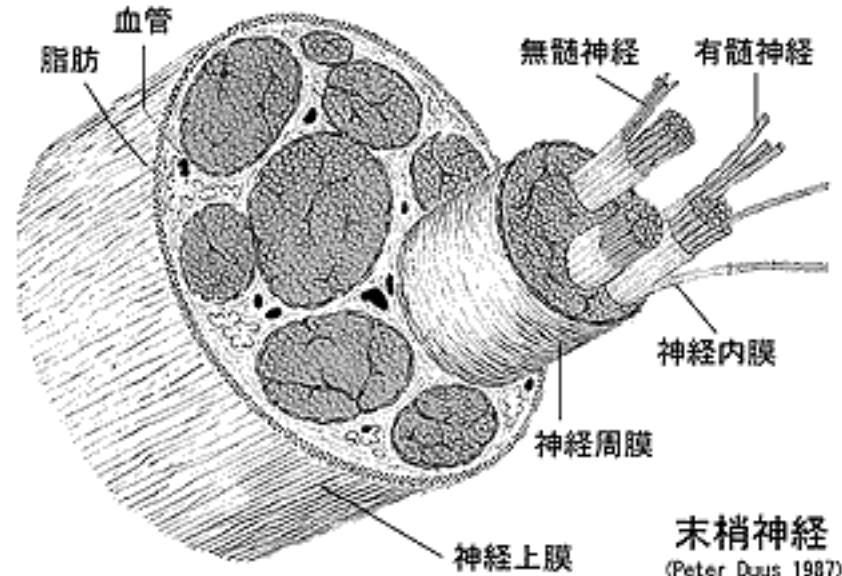
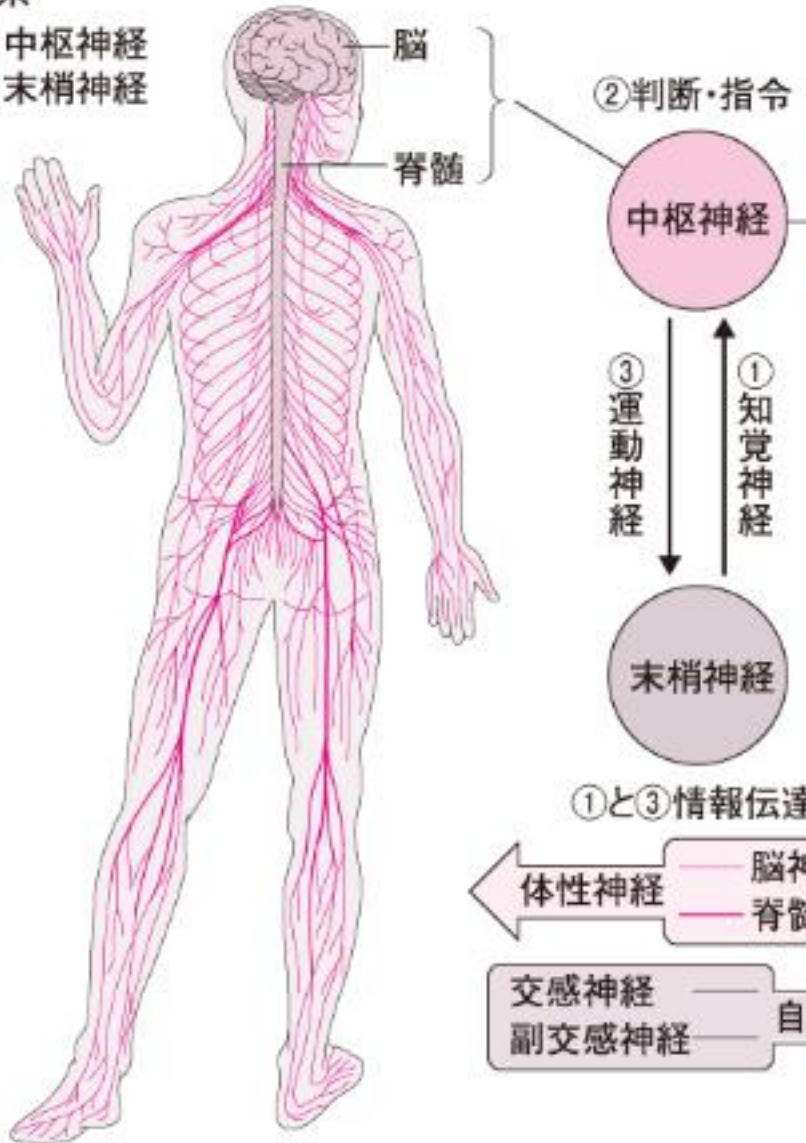
多菌型(MB)
皮膚病変:多



ヒト末梢神経とシュワン細胞

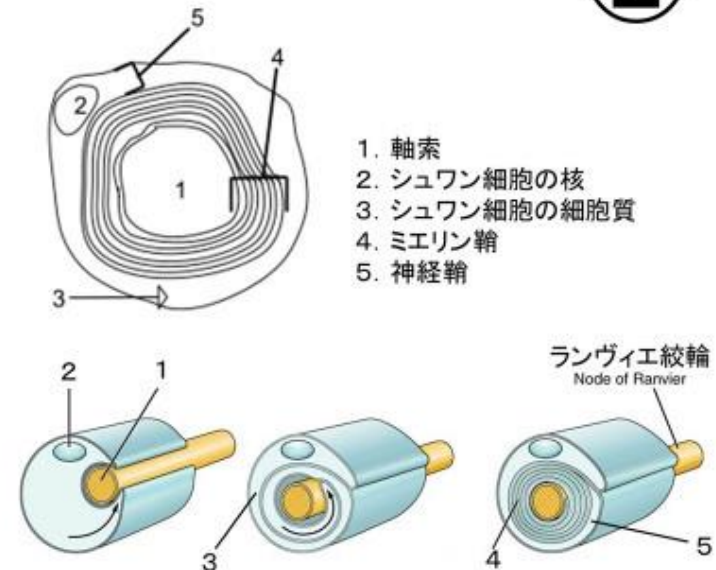
神経系

中枢神経
末梢神経



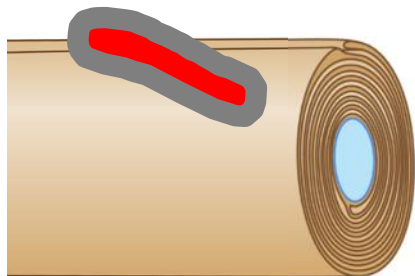
ミエリン鞘の形成と断面図

②



らい菌がハンセン病の神経症状を引き起こすメカニズム

らい菌が侵入



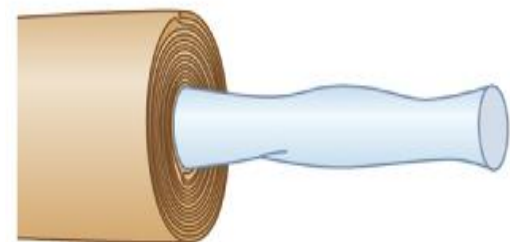
末梢神経



らい菌を排除しようと
免疫が過剰に働く



皮膚、骨、手足等に
障害



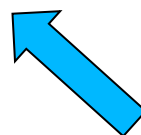
末梢神経が破壊される



痛みや温度を感じなくなる



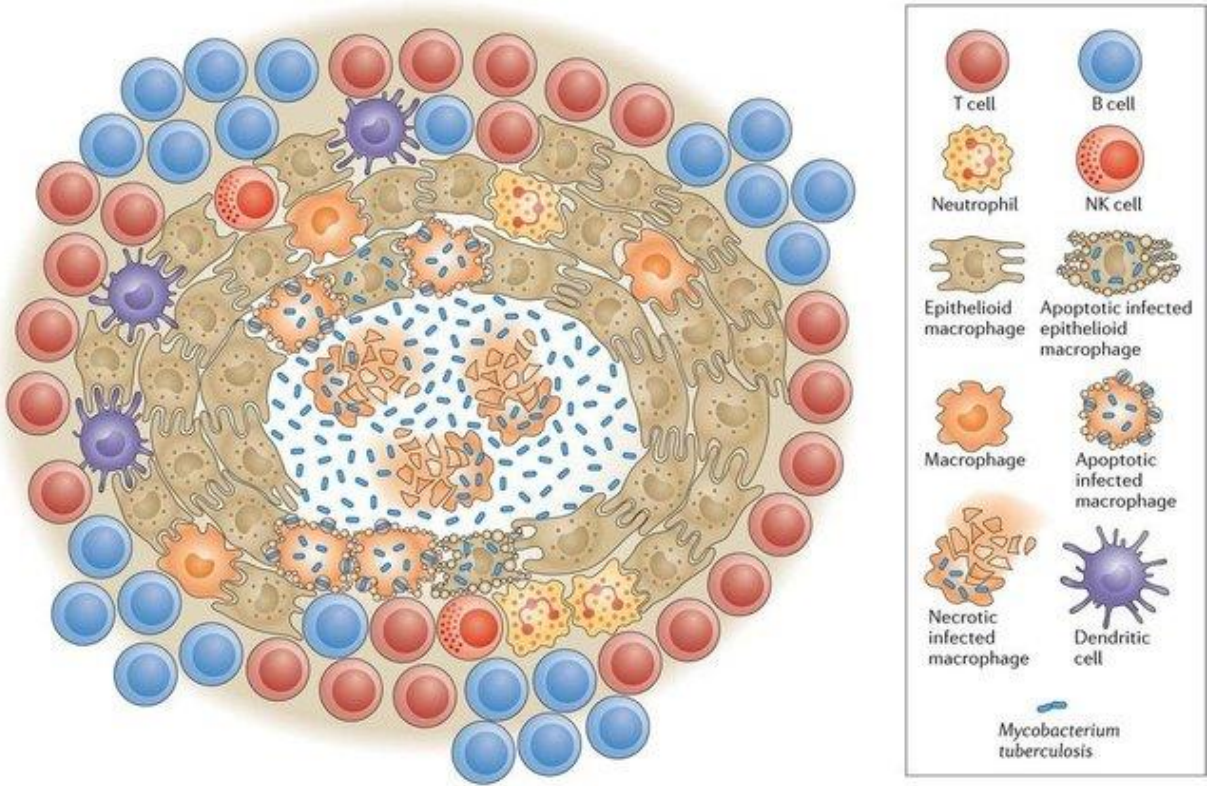
火傷やケガをしやすくなる



同じ抗酸菌属に分類される結核菌や
他の細菌では起きない

らい菌に特異的

どうしても排除できない敵は、「多核巨細胞」「肉芽腫」に封じ込める

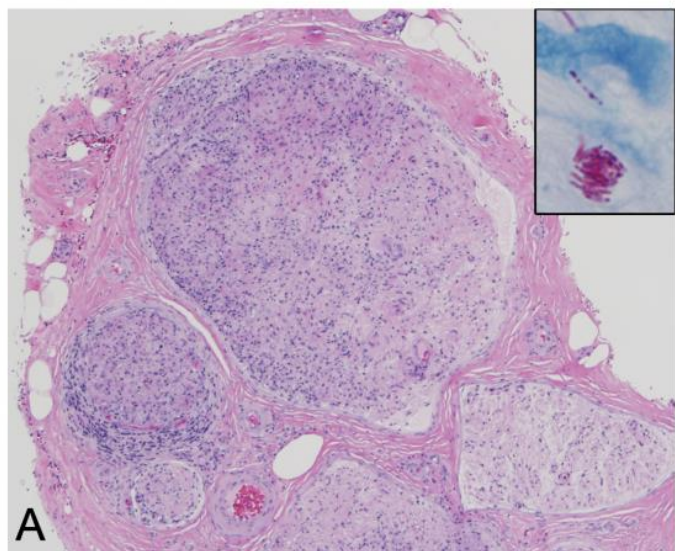


Nature Reviews | Immunology

らい菌を含む肉芽腫(結節) = 中心部が壊死(乾酪壊死) → 潰瘍

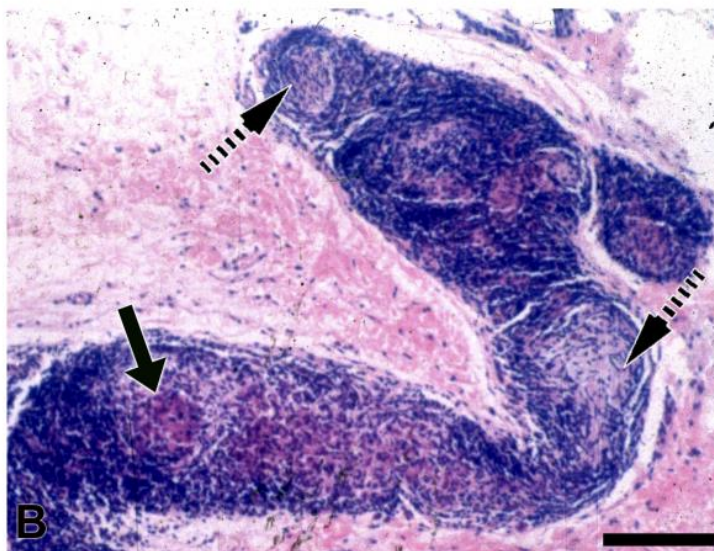
らい菌感染による神経障害

L型(多菌型)



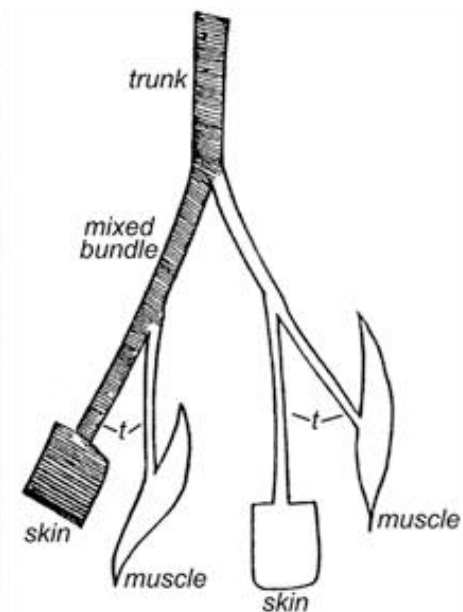
神経の束の中に多数の菌が存在

T型(少菌型)



神経の束が免疫細胞
(肉芽種)で破壊

病変部位と神経症状

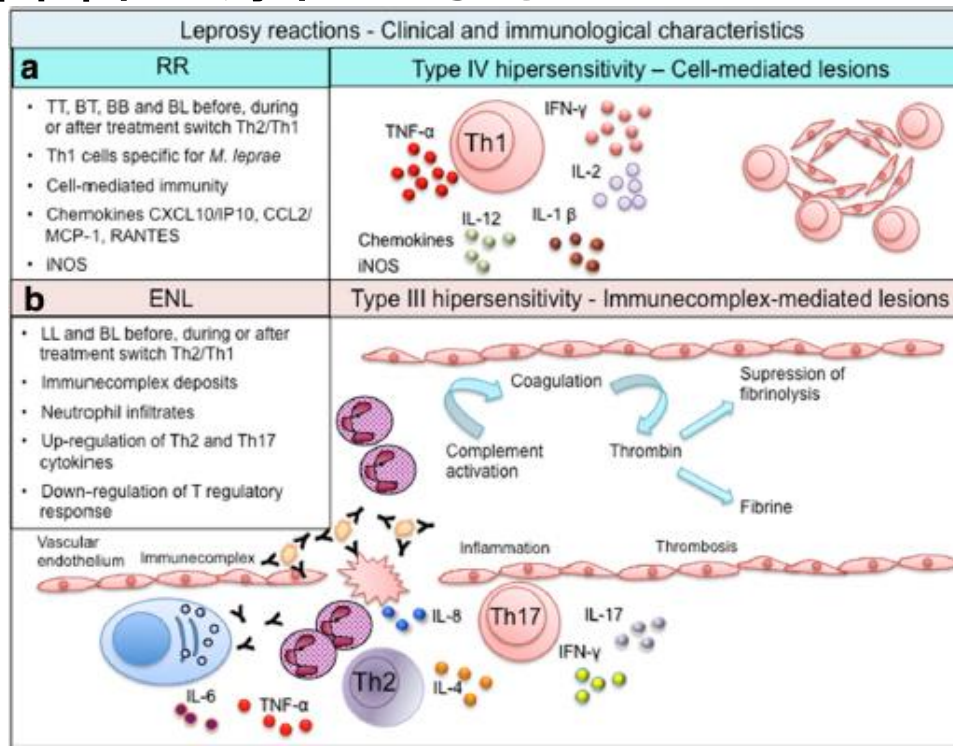


侵される部位で
症状(知覚or知覚+運動)
が変化

ハンセン病治療の困難な点

- 末梢神経障害・四肢や顔・眼の後遺障害：
- 神経痛
- らい反応＝ハンセン病の治療前～治療中・治療後に発症する急性で激しい炎症・発熱（アレルギー反応）

後遺障害の原因となる



らい反応の免疫学的機序

外部環境

毒がめや増えなぞ・

抗菌薬

体の内部

発症

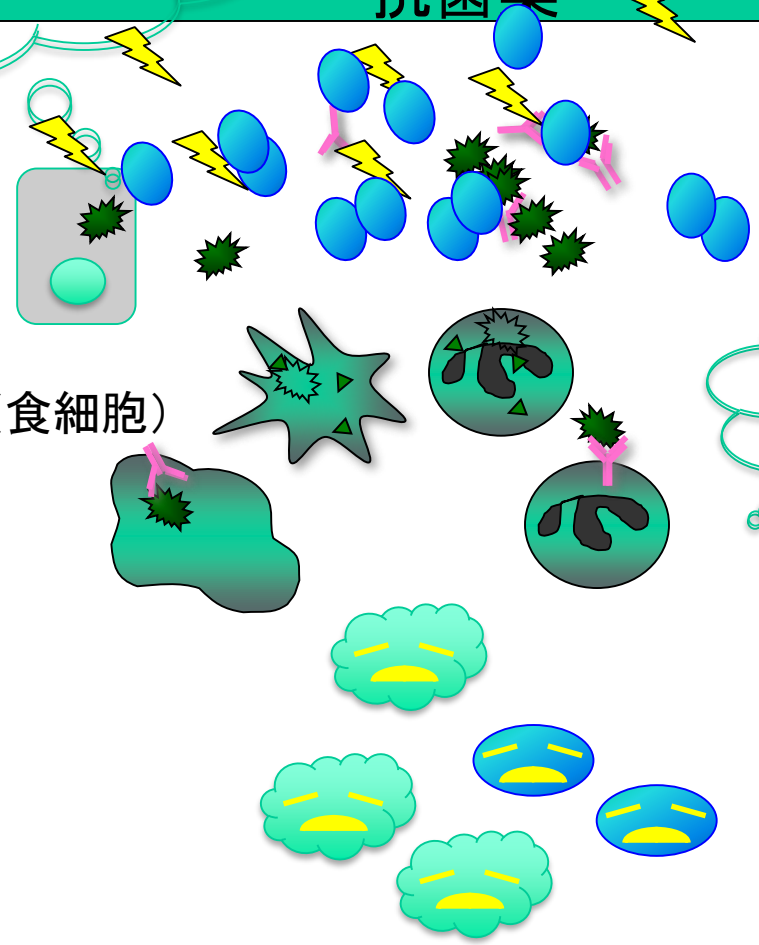
自然免疫細胞(食細胞)

獲得免疫細胞(リンパ球)

敵なんが増えなきた！
けど総攻撃いいか。

病原体の排除

- ・抗体(免疫グロブリン)
- ・キラーT細胞



らい菌とハンセン病の免疫応答：まとめ

- 世界では年間20万人以上の新患(2019)
 - 増殖が遅いらい菌の感染→慢性感染症・進行後免疫による排除困難
 - らい菌は低温を好む→皮膚に結節、末梢神経障害
 - らい菌に対する免疫応答は様々→症状・感染の程度は多彩
 - らい菌の人工培養は未成功：感染力や発症機序の詳細不明
-
- 早期診断、早期治療で完治可能
 - 治療の遅れ、らい反応により後遺症が残る

* 現在、ハンセン病回復者や治療中の患者から感染することはない。

