

21N-pm01

Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172 type 間での酸化ストレス応答の差違の解析
宮竹 佑治¹, 谷口 恵一¹, 伊藤 佐生智¹, 大原 直也², 前山 順一³, 林 大介⁴,
山本 三郎⁴, 肥田 重明¹, 小野 寄 菊夫¹, ○瀧井 猛将^{1,5} (1名市大・院薬・衛生化学,
2岡山大・院医歯薬・口腔微生物, 3国感染研・血液安全, 4日本 BCG 研, 5結予会・
結核研・抗酸菌)

【背景・目的】*Mycobacterium bovis* BCG は結核ワクチンだけでなく、膀胱がん治療薬としても使用されている。世界で使用されている BCG 株には複数の亜株があり、これらの亜株の中で *M. bovis* BCG Japan 株(Tokyo 172)は、他の亜株と比較してマクロファージからのサイトカイン誘導能やカタラーゼ試験値が高いことを見出している(FEMS IMM, 2009, FEMS Lett., 2010)。Tokyo 172 ワクチン株には RD16 領域に欠損がある type I と欠損のない type II があり、本研究では両 type 間における酸化ストレス下でのレドックス応答の差違について検討した。さらに、ワクチンロット内の両 type の存在比についても解析した。

【方法】酸化ストレス応答関連因子の mRNA 発現変化をリアルタイム PCR 法で測定した。カタラーゼ活性は吸光度法で測定した。生菌数は、ATP 法で測定した。サイトカインは ELISA 法で測定した。ワクチンロット内の各 type I の存在比は定量 PCR 法で測定した。

【結果と考察】酸化ストレスに対する解毒系の *katG*, *ahpC* 遺伝子、緩衝系の *trxA*, *trxB* 遺伝子、そして転写因子の *whiB* 遺伝子における、過酸化水素(H₂O₂)暴露による発現誘導と、細胞抽出液中のカタラーゼ活性は Tokyo 172 type I で高く、*in vivo* での生存能についても、BCG 感染マクロファージでの生存能も type I の方が高かった。そして、NADPH オキシダーゼの阻害剤により type II の生存能は type I より大きく回復した。これらのことから、type I は酸化ストレスに寛容であるために宿主細胞内での生存に有利であり、一方、type II は酸化ストレスに感受性で、マクロファージ内での生存能も低いことが示唆された。この生存能の違いは、マクロファージからの IL-1 β , TNF α 産生と相関していることから、免疫原性の違いが予想された。複数のワクチンロット内での type I と type II の存在比については現在解析中である。本研究は富田陽香学士、徳田美季学士との共同研究である。