

QuantiFERON® TB ゴールド プラス (QFT®-Plus) の CD4+ および CD8+ T 細胞特異的免疫応答性について

背景

結核特異的 CD8+ T 細胞 (CD8) の IFN- γ 産生は、結核菌が感染した細胞内の結核菌の状態を示すバイオマーカーと考えられています。これは CD8 の IFN- γ 産生が活動性結核では潜在性結核に比較して高く (1、2)、最近の結核感染で上昇 (3)、HIV と結核の重感染や、小児結核でも上昇すること (4、5)、また逆に、抗結核薬治療により低下 (6) することなど、さまざまな免疫学的な基礎研究により示されています。

クオンティフェロン TB ゴールド (QFT-3G) に代わって用いられるようになった QFT-Plus は、CD4+ T 細胞 (CD4) のみならず、CD8 の特異的免疫応答を検出するように設計されています。さらに、QFT-Plus の TB2 チューブ (TB2) の値から TB1 チューブ (TB1) の値を引いた値が CD8 単独の免疫応答と考えられており、この値が結核患者の臨床的評価と管理の補助として有用となる可能性があります。本稿では、QFT-Plus の TB1 と TB2 における CD4 および CD8 の免疫応答に関する最近の報告についてご紹介します。

新たな研究報告

Allen らは、CD4 および CD8 のクローンを用いて TB1 と TB2 に対する免疫応答を QFT-Plus の測定系で実際に示した (7)。

用いたクローンは、CD4 クローン 1 種 (A) D180 38.1#1、CFP-10 の長鎖ペプチドを認識)、および CD8 クローン 3 種 (B) D481 C10、(C) D432 H12、(D) D480 F6、それぞれ CFP-10 の短鎖ペプチドを認識) である。各クローンを 10% ヒト血清 RPMI 培地で再懸濁させ、各濃度 ($10^3/\text{mL}=\text{K}/\text{mL}$) に調製後、1 mL を TB1 および TB2 へそれぞれ添加した。QFT-Plus のプロトコールに従い、振盪により刺激抗原を溶解させ、37°C で培養後に遠心した。得られた上清中の IFN- γ 値 (IU/mL) を QFT-Plus の ELISA で測定し、その結果を比較した (図 1、表 1)。

CD4 クローン (A) の TB1 と TB2 に対する免疫応答は、細胞数の増加に比例して上昇した (図 1- (A))。一方、CD8 クローン (B) では、TB1 に対する免疫応答は細胞数の増加とともにわずかに上昇しているが、TB2 に対する免疫応答の方が圧倒的に高かった (図 1- (B))。さらに CD8 クローン (C) および (D) では、TB1 に対する免疫応答はわずかであり、TB2 に対する応答性が TB1 に比べて 100 倍以上であった (表 1)。

以上のことから、QFT-Plus の TB1 は CD4 特異的であり、TB2 は本品の設計通り CD4 と CD8 の双方に特異的であることが実証された。

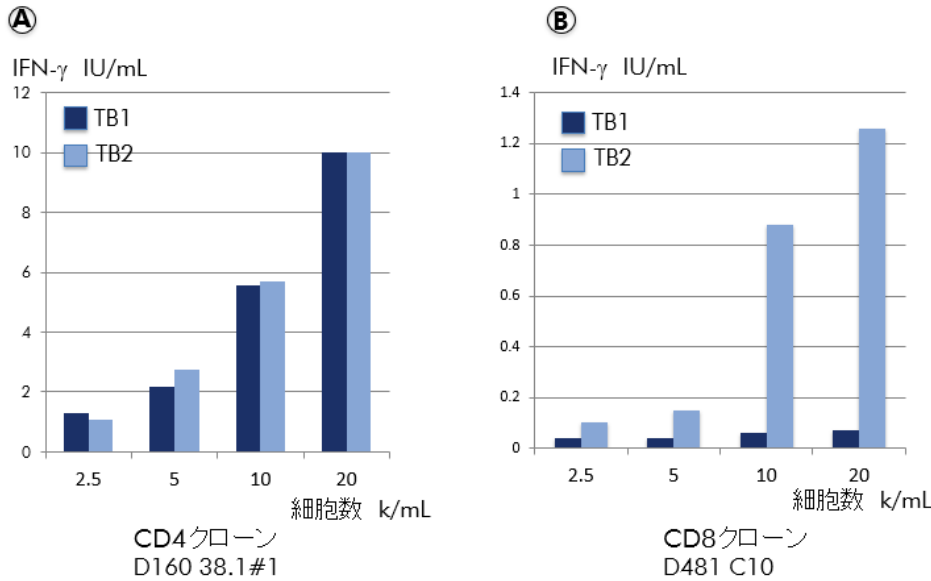


図1 CD4 クローンおよびCD8 クローンのTB1、TB2 に対する免疫応答

表1 CD8 クローンのTB1、TB2 に対する免疫応答

QFT-Plus チューブ	IFN-γ 値 (IU/mL)					
	細胞数 20K	40K	60K	80K	100K	
③ CD8 クローン D432 H12	TB1	0.12	0.24	0.22	0.33	0.51
	TB2	36	73	149	254	266
④ CD8 クローン D480 F6	TB1	N/D	N/D	N/D	0.53	0.98
	TB2	N/D	N/D	N/D	179	149

注) IFN-γ 値が 10 IU/mL 以上の場合は 10 倍または 100 倍希釈して測定した。
 N/D: 実施せず。
 K=10³ 細胞数 (K/mL)

出展: 図および表は参考文献(7)のデータをもとに改変。

【まとめ】

QFT-Plus の TB2 が CD8 の免疫応答を検出していることが本研究結果より直接的に実証された。

免疫機能低下症例において、QFT-Plus は従来の CD4 シグナルに、この CD8 シグナルが加わることにより、既存の IGRA と比較して、より感度が高いことがすでに報告されている (8-11)。さらに重要な知見として TB2-TB1 値を求めることにより、CD8 単独の免疫応答を考察できることである。QFT-Plus の TB2-TB1 値は、

結核発病との関連 (12)、潜在性結核感染症における最近の感染 (13) など、CD8 の免疫応答における QFT-Plus の付加的な臨床的知見が得られる可能性を示唆した報告がある。今後 QFT-Plus を用いた CD8 免疫応答のデータが蓄積されることにより、こうした潜在的臨床的知見がさらに明らかになっていくと期待される。

Mr. QFT

参考文献

1. Day, C.L. et al. (2011) Functional Capacity of Mycobacterium tuberculosis-Specific T Cell Responses in Humans Is Associated with Mycobacterial Load. *J. Immunol.* **187**, 2222-2232.
2. Rozot, V. et al. (2013) Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol.* **43**(6), 1568-77.
3. Nikolova, M. et al. (2013) Antigen-specific CD4- and CD8-positive signatures in different phases of Mycobacterium tuberculosis infection. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **75**, 277-281.
4. Chiacchio, T. et al. (2014) Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. *J. Infect.* **69**(6), 533-545.
5. Laniconi, C. et al. (2012) CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am J Respir Crit Care Med.* **185**(2), 206-212.
6. Nyendak M. Et al. (2014) Mycobacterium tuberculosis Specific CD8+ T Cells Rapidly Decline with Antituberculosis Treatment. *PLoS ONE* **8**. e81564. Epub.
7. Allen et al. (2018), Characterization of specific CD4 and CD8 T-cell responses in QuantiFERON TB Gold-Plus TB1 and TB2 tubes. *Tuberculosis.* **113**, 239-241.
8. Telisinghe et al. (2017) The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **21**(6), 690-696.
9. Igari, H, et al. (2018) Lymphocyte subset analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-Spot.TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. *J Infect Chemother.* **24**(2), 110-116.
10. Chien, J. et al. (2018) QuantiFeron-TB Gold Plus is a More Sensitive Screening Tool than QuantiFeron-TB Gold In-Tube for Latent Tuberculosis Infection among Older Adults in Long-Term Care Facility. *J. Clin. Microbiol.* Doi. 10.1128/JCM.00427-18.
11. Fukushima, K at al. (2018) Comparison study of sensitivity of QuantiFERON TB Gold Plus with existing IGRAs in the patients with active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku.* (**10**), 517-523.
12. Barcellini L et al. (2016) First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* **48**(5), 1411-1419.
13. Pieterman ED et al. (2018) A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis.* **108**, 136-142.

記載の情報は、弊社の体外診断用医薬品に関する情報を医療関係者（医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師等）の方へ情報提供することを目的として作成されています。一般の方への情報提供を目的としていないことをご了承下さい。

QuantiFERON TB ゴールド プラス（QFT-Plus）は体外診断の補助試薬で結核菌感染（結核症を含む）の間接的検査であり、リスク評価、X線撮影その他の医学的・診断的評価と併せて使用することを目的としています。QFT-Plusの検査結果のみで潜在性結核と活動性結核を区別することはできません。

QFT の添付文書および最新のライセンス情報、製品ごとの免責事項に関しては www.QuantiFERON.com をご覧ください。詳細につきましては、下記カスタマーサポートまたは弊社コマーシャルパートナーにお問い合わせください。

Trademarks: QIAGEN®, Sample to Insight®, QFT®, QuantiFERON® (QIAGEN Group) 本文に記載の会社名および商品名は、各社の商標または登録商標です。

2400909 02/2019 © 2019 QIAGEN, all rights reserved.

インターフェロニー 遊離試験キット
QuantiFERON TB ゴールド プラス

保険適用 体外診断用医薬品
製造販売承認番号：23000EZ00004000

【製造販売業者】
株式会社 キアゲン

【お問い合わせ先】
株式会社 キアゲン カスタマーサポート

〒104-0054 | 東京都中央区勝どき3-13-1 | Forefront Tower II
Tel:03-6890-7300 | Fax:03-5547-0818
www.QuantiFERON.com

真空密封型採血管
QuantiFERON TB ゴールド プラス チューブ

管理医療機器
認証番号：229AFBZX0004000