［医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，PMDRS，49(4)，200～206（2018）］

総 説

今，注目される呼吸器疾患治療薬
第３回：治療期間短縮が求められる結核治療：宿主側肉芽腫制御は創薬対象になりうるか？

貫和 敏博*

Current Topic：Treatments for Respiratory Diseases
No. 3, Need for Shortened Period of Tuberculosis Treatment：
Will the Host Granuloma be a Target for Drug Discovery?

Toshihiro NUKIWA*

1. はじめに

戦後日本では，現行の薬剤と社会システム整備で結核の制圧に成功した．しかし21世紀，世界の結核は耐性結核菌の拡散が危惧される状況にある．その理由は社会システムの未整備に起因する．社会システムを支援する最大の創薬目標は，単に抗菌薬開発でなく，治療期間の短縮にある．その一部は，むしろ腫瘍類似病態としての肉芽腫形成・宿主細胞制御にヒントが見えている．

結核は感染症でありながら，歴史的にヒトに特異感染性を獲得し，①細胞内寄生菌としての宿主防御機構との相克，②飛沫感染という公衆衛生要因など，勧告入院や長期多剤併用投与が必要な複雑な全体像の理解が要求される．全ゲノムは20年前に解読されながら，その感染性の全容は未だ明らかでない．隔離入院への経済補償と外来長期服用を支える地域保健所患者管理等のシステムが未整備な開発途上国，旧ソ連崩壊による管理システム破綻，HIVと結核の併発，更に航空交通発達による防疫管理整備等の現状は，耐性結核拡散への本格的対応が求められている．

結核への新創薬は，これら社会要因を組み込んだ新たな視野が必要となる．更に結核における肉芽腫制御は，現在手付かずの他の肉芽腫性疾患治療薬への道を拓く可能性もある．

2. ATS2017におけるKeynote series結核講演にstanding ovation：薬剤耐性結核感染の現状

結核予防会に勤務していた2017年5月，米国Washington DCで開催された米国胸部疾患学会（American Thoracic Society: ATS）の年次集会に参加し，”Changing face of an old enemy: New insight into the pathogenesis and management of drug-resistant TB”というタイトルの南アフリカのDr. Dheda KUJのKeynote series講演を聴いた．

彼は南アフリカで活発な結核の臨床研究を展開し，多くの一流誌に報告している[1,2]．その内容は南アフリカのfieldにおける薬剤耐性の広範な実態報告である．例えば外科切除肺を用い，空洞性病変の周辺から中央へ，小組織片を用いて，結核菌培養，術前使用薬剤の到達濃度，培養結核菌の全ゲノム配列決定を位置情報を加味して報告し

* 東北大学名誉教授　Professor Emeritus, Tohoku University
前公益財団法人結核予防会常務理事（学術担当）

た[3]．切除肺におけるLC-MS/MSを用いての薬剤濃度はMIC（minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度）に達せず，耐性化の一要因であることや，ゲノム配列決定により異種ゲノムの結核菌が同一個体内で別個に感染病巣を形成している事実も示された．更には，耐性結核菌患者をコミュニティに戻すことでの飛沫感染による伝播が深刻な課題であることも示された．その圧倒的で幅広い解析と薬剤耐性結核菌問題の深刻さの指摘に，期せずして会場にはstanding ovationが起こった．

こうした薬剤耐性結核菌拡散の問題は，HIVとの併発の南アフリカ，あるいはインド，中国，ロシア等で最近になり多数指摘されている（Fig. 1）[4]．中国においては2010年以降，その深刻度が増している．ある報告によれば，中国北部から治療を求めて北京の病院に入院する患者の実に26.5%（491/1858例）が耐性菌で，その多くは初発感染で治療歴はないという[5]．結核の発症は，初感染の10%前後で，多くは潜在性結核として経過するが，こうした例では再発時にも耐性菌として周辺に感染を広げることが危惧される．

3. 推奨結核治療レジメンと薬剤耐性結核菌，新薬開発

初発結核患者への治療は4剤を併用し，6か月の服薬継続が推奨されている．Rifampicin（RFP），isoniazid（INH），pyrazinamide（PZA），ethambutol（EB）の4剤を最初の2か月は併用し，その後RFPとINHを4か月併用投与して終了となる．この間多くの患者は，約2か月で痰の培養が陰性となり，外来服用となる．この長期投与に対して確実な服用を維持する目的で，日本では1990年代よりDOTS（directly observed treatment, short-course）が地域保健所や所定の薬局などでなされ，患者のcomplianceを支援する．

服用が不適切であれば，INHやRFPに耐性が惹起される．薬剤耐性に関与する結核菌遺伝子変異はその核酸診断にも使用されている．最も多く使用されるINH，RFP共に耐性を示す結核菌は多剤耐性結核菌（multidrug-resistant TB: MDR-TB）と定義する．更に2nd lineにも使用される抗結核薬一種以上に耐性を示すものを，超多剤耐性結核菌（extensively drug-resistant TB: XDR-TB）と呼ぶ．

日本においては，抗結核薬の服用は公費負担であり，地域保健所での結核審査協議会を経るので，実際にMDRやXDRの頻度は高くない．しかし前述の通り，南アフリカ，中国の一部地域，インド，ロシアなどでは，むしろ耐性菌が拡大している．

こうした中，最近2種の抗結核薬が新たに承認された．ベダキリン（Bedaquiline）[6]とデラマニド（Delamanid）[7]である．前者は2012年米国で承認され，MDR-TB用薬剤として，多剤併用での服用が推奨されている[8]．後者は日

Fig. 1　2016年の推定MDR/RR-TB患者発生数[4]

WHOの結核サイトより，MDR-TBの状況説明Power Pointスライドの一枚．MDR/RR-TBの患者総数は60万人と推計．図には患者数1000人以上の国が示されている．インド，中国，旧ソ連圏の国々の患者数が注目される．（MDR/RR-TB: Multidrug resistant/rifampicin resistant TB）

本の大塚製薬で開発され，RFP以後40年振りの新系統薬剤である．2014年に日本，欧州で承認され，MDR-TBへの使用が考えられている．大塚製薬は2016年秋，ほぼ同時開発中のOPC-167832とDelamanidの併用に，もう1～2剤を加えたprotocolで，従来の薬剤耐性には関係なく，pan-TB regimenとしての使用を打ち出している．これは同時に治療期間の短縮化も企図するものである[9]．

4. 感染症としての結核―Revisited：耐性化の背景要因

結核菌は飛沫によりヒト肺に入ると，宿主の肺胞マクロファージのphagosomeに取り込まれるが，phago-lysosome融合阻害など，ヒト感染に特化した機構を進化させつつ広がった．したがって最古の結核感染は中東地域で紀元前1万年前後，中国では紀元前3000年の仰韶文化期遺跡で発見され，日本では縄文期には見られず，大陸からの渡航者由来と考えられる弥生期，紀元前後の青谷上寺地遺跡の人骨にカリエス病巣が報告されている．

日本の医療史上，「労咳」として知られていた肺結核は，明治以降，都市化，工業化の進行とともに20世紀以降，長らく死亡率200（対10万人）が続いていたが，戦後ようやく減少に転じた．戦後は有効な抗結核薬の開発で，治癒する病気と認識されるようになったが，日本の特性は社会システムを並行して整備したことである．1950～60年代に実施されたX線胸部間接撮影による検診早期発見，勧告入院と医療費公費負担，給与補償，一方でBCGワクチン予防接種などの社会システムの整備が進んだ[10]．この結果，1965年以降，500以上（対人口10万）であった罹患率が，年率10%という急速な低下が達成され，2016年現在，13.9まで低下した．すなわち現行薬剤でも推奨のように多剤併用で6か月継続服用できる社会システムがあれば，深刻な耐性結核菌問題を惹起することはない．

これに対して現在耐性菌問題が表面化しつつある世界の地域では，結核の診断・治療の経過で多くの問題を内包している．

その第一は診断である．日本では間接撮影技術により，胸部X線写真でscreeningし，陰影陽性例に喀痰培養や現在ではIGRA，PCR法などで確定診断に進む．WHOによる現状の政策は，喀痰培養陽性，あるいはGeneXpert等による結核菌，RFP耐性有無の核酸診断が中心で，X線撮影は設備の整備等が非現実的であることから取り上げてこなかった．最近になり，胸部X線撮影には見直しの議論が始まっている[11, 12]．

第二は，排菌陽性者に対する隔離入院，及びその経済的補償である．日本では当然の社会システムが，多くの国で実施されていない．2016年秋，シンガポール大学の結核研究機構SPRINT-TB（Singapore Programme of Research Investigating New Approaches to Treatment of Tuberculosis）を訪問して議論したとき，逆になぜ日本で隔離入院が可能であるのかと質問を受けた．しかし高罹患率地域では排菌者からの飛沫感染による異種結核菌重複感染は，先のATSでのDr. Dhedaによる講演にも取り上げられていた．この飛沫感染に耐性結核菌問題が加われば，状況は危機的になる．

第三は，多剤併用投与の管理である．新規感染患者が世界で年間1000万人と予想される中，標準治療としての4剤服用，6か月継続するための経済的負担，また服薬確認の支援システムは膨大なものとなる．場合によっては国が認可した薬物以外の低品質薬剤，経済的支援不十分による病態再発，また服用管理不十分な状況では服用中断により耐性化を惹起しやすい．肺炎や肺癌など他疾患では，治療用薬剤は市場を形成するが，社会の下層に患者の多い結核においては，USAIDやBill Gates財団等が薬剤を買い上げ，支援として配布するという異様な市場形成がなされている．最近ではこうした国際支援は，当該国の相応の対策支出に対して援助がなされる方向に動いているが，発展途上の国々では治療費支援に十分支出できないのが現状である．こうした治療経費，確実な服用の面からしても，服用期間を2か月程度に短縮することは創薬の大きなポイントである．

5. 治療期間短縮：その必要性と現状

通常の肺炎なら，抗生物質投与で数日で回復に向かう．結核感染では細胞内結核菌寄生と宿主側の防御対応として肉芽腫形成が薬剤到達の困難さと，耐性化にも関与する．現状では4剤併用・6か月の継続治療が必要となる．いうまでもなく，この多剤・長期投与は経済的にも，また社会システムとしても重い負荷となる．したがって，例えば治療期間4か月への短縮は，GHIT（Global Health Initiative Technology Fund）への開発・臨床研究申請でも課せられているところである．

しかしその達成は，どうも抗菌薬のみでは非常に困難であるようだ．2014年10月のNEJM誌には併用薬剤をmoxifloxacinに置き換えたり，gatifloxacinに置き換えた二つの臨床試験protocolが両方共に標準治療に対して4か月でnon-inferiorityを達成できなかったことが報告されている[13, 14]．

結核治療の困難さは上述した肉芽腫組織形成にある．抗菌薬，殺菌薬のみの対応では，この肉芽腫病態への対応に限界があるのでないか？　実は2015年以降，肉芽腫病巣

形成の研究に興味深い展開がなされつつある．

6.　宿主細胞の病態関与である肉芽腫形成を再考する

最近になり，結核における肉芽腫研究に関与するサイトカイン研究で面白い展開が見られる．それは腫瘍組織の研究展開に類似する面も想起される[15]．

第一は，外科切除結核病巣における薬剤到達濃度の実測である．実際，最近，Laser-capture microdisection と LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry) や MALDI-MSI (matrix-associated laser desorption ionazation-mass spectrometry imaging) を用いた到達薬剤濃度測定で，これら肺組織の蛋白情報の同定や，薬剤濃度が測定され，それが必要濃度に到達していないと報告されている．それによると，空洞形成病巣では，結核菌が存在する中心部の乾酪壊死巣や肉芽腫中央構造部では RFP や PZA 以外は薬剤濃度が低く，MIC には不充分であることが示された[16, 17]．

第二は肉芽腫形成に関与するサイトカインの同定である．Tobin DM らのグループは幼生 zebra fish の体が透明であることを用い，関与する免疫細胞や結核菌に GFP で染色して，顕微鏡下に肉芽腫病巣形成における M marinum の動態を調べ，腫瘍組織形成の類似性から，肉芽腫部の血管新生に VEGF の関与を同定した[18]．ほぼ同時期に，Datta M らはウサギを用いた結核菌感染実験で，同様に hypoxic 環境の血管新生と腫瘍組織における類推から VEGF 関与の結果を報告している[19]．

VEGF などの他の血管新生因子の関与に関しては，パスツール研究所の Polena H らにより，マクロファージへの結核菌感染時の発現遺伝子解析でも確認されている[20]．その中には VEGF 以外にも，GM-CSF，CXCL8，MMPs 等の発現亢進が同定された (Fig. 2)．彼らは癌細胞動物モデルでよく使用される Matrigel 内に結核菌を感染させた貪食細胞を，SCID マウスの皮下に埋め込んだ系で，この Matrigel への血管の侵入，すなわち血管新生活性が存在することを示した (Fig. 3)．血管新生は，結核菌のうちでもより virulent な結核菌株を使用することで，より顕著になる．

こうした VEGF の関与は，同じく抗腫瘍作用として抗 VEGF 抗体の類推から，結核においては抗菌薬と VEGF 阻害薬の併用治療が注目される．Tobin のグループは，zebra fish の系で抗結核薬と VEGF シグナル阻害薬との併用が抗酸菌生存抑制に相乗的効果を示すことも明らかにし[18] (Fig. 4)，MDR-TB への応用の可能性を論じている．

7.　癌組織と結核菌肉芽腫組織の類似性

繰り返すように結核菌感染の特徴は細胞内寄生菌として宿主防御系細胞が，炎症封じ込めのように肉芽腫を形成する．実際，肉芽腫組織では，結核菌が潜在性結核感染 (Latent TB infection: LTBI) として残存し，高齢で再発する．筆者は長年肺癌研究で，常々がん組織の成り立ちを考察してきた．今回の連載の第1回 (Vol.48，No.12) には，がん組織を，癌細胞，宿主間葉系細胞，宿主免疫細胞に分けて治療戦略を示した[15]．こうした視点からは，宿主細胞と共生するかのような結核感染の肉芽腫病巣は，癌組織に類似した面があると考えられるが，こうした指摘は感染症創薬サイドからはほとんどなされていない．しかし，抗菌

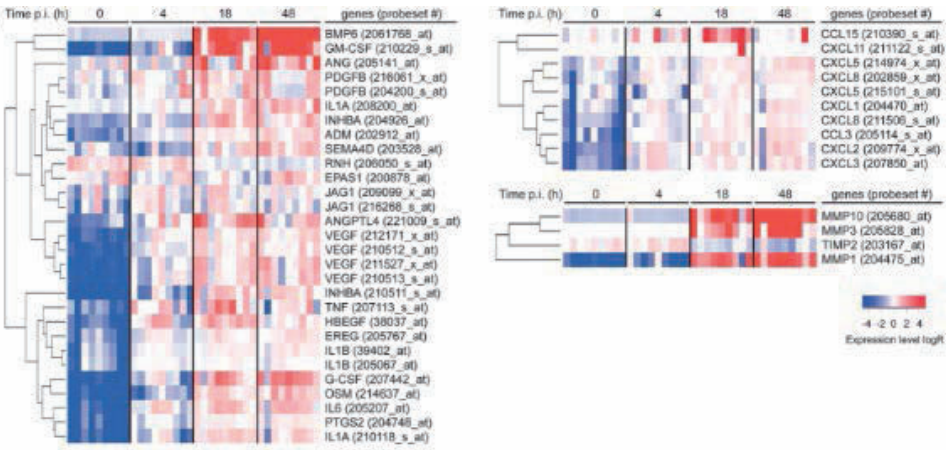

Fig. 2　結核菌感染ヒト・マクロファージにおける血管新生関連遺伝子発現 heat map[20]

ヒト単球よりマクロファージを誘導し，結核菌 H37Rv を MOI 5 で感染後，0，4，18，48 時間で RNA を回収，U133A microarray で発現解析した．VEGF は 20 倍の発現亢進を示した．著者らは，同じ系で ELISA 法で GM-CSF，OSM (oncostatinM)，VEGF，CXCL8 の蛋白量を確認している．

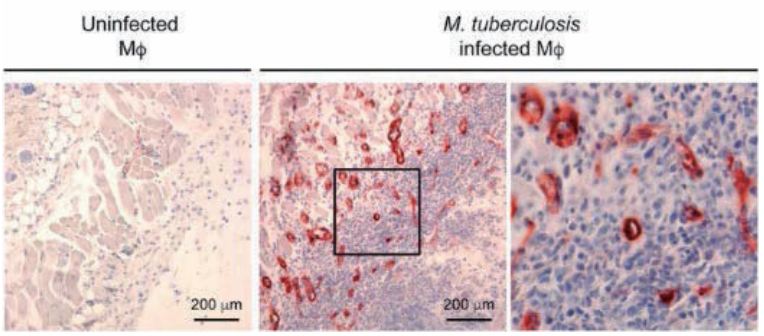

Fig. 3　結核菌感染ヒト・マクロファージ封入 Matrigel の皮下接種における血管新生[20]

Fig. 2 同様に結核菌で感染したヒト単球誘導マクロファージを，腫瘍接種実験で頻用される Matrigel を用いて SCID マウス皮下に接種し，1週間後に抗 CD31 抗体を用いて示した血管新生像．結核菌感染ヒト・マクロファージの Matrigel には，宿主細胞よりの活発な血管新生が認められる．

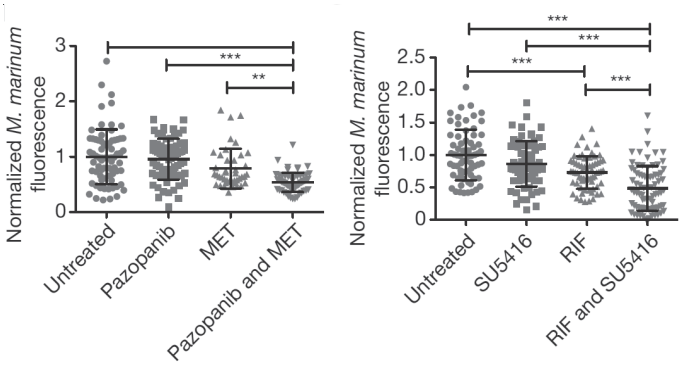

Fig. 4　VEGF 受容体シグナリングの阻害は M marinum の病原性を抑制する[18]

Zebra fish における抗酸菌感染モデルとして，Mycobacterium marinum を用い，肉芽腫形成に対する抗結核薬と抗 VEGF シグナル阻害の効果を，蛍光発色した菌数で検討した．対照に比べ，VEGF シグナル阻害（Pazopanib，SU5416）単独では著効はないが，抗結核薬（metronidazole：MET，rifampicin: RIF）との併用で，抗結核薬単独より菌数を抑制し，相乗効果が示されている．肺がんなどの最近の治療効果[15]に類似した成績である．

薬のみの結核制圧に限界があり，その治療期間短縮を考える上で，癌組織との類似性に着目することは有意義である．

こうした面を少し整理してみよう（Fig. 5）．

類似性①：癌細胞ではゲノム破綻による多種のアミノ酸変異の非自己蛋白が産生され，宿主免疫系の標的となる．結核菌細胞内寄生のマクロファージも結核菌ゲノム由来の蛋白が非自己として宿主免疫系の標的になる．

類似性②：こうした非自己抗原の存在は，個体内で持続的炎症病態を惹起するため，宿主間葉系細胞が参画して炎症封じ込めの癌組織や肉芽腫組織を形成するが，その構築に VEGF が関与する．一方，宿主免疫反応の面からは，regulatory T 細胞による免疫寛容が誘導される．

類似性③：これらの癌組織，肉芽腫組織から，mesenchymal transition が惹起されれば，癌細胞は流血中に出て転移を引き起こす．一方，肉芽腫からも結核菌寄生樹状細胞が流血中に出れば，肺外結核や粟粒結核となる[21]．

こうした類似性を考慮すれば，第1回で述べた癌細胞，間葉系細胞，宿主免疫系細胞の3方向の介入概念とその combination[15]は結核治療にも考えられる．肺癌の場合，分子標的薬＋抗 VEGF 抗体で PFS 延長が見られたのと同様，抗結核薬＋ VEGF シグナル阻害薬等の combination は治療期間短縮への効果が期待される．結核菌が潜在する場が退縮し，抗結核薬に曝されるからである．動物実験では，抗 VEGF 抗体による腫瘍血管の正常化は，個体に Th1 系免疫能の回復も促進すると報告されている[22]．既に眼科領域では，結核性の眼科病態に抗 VEGF 抗体点眼等による改善の症例報告が散見される[23, 24]．

まずモデルとなる臨床試験プロトコールの検討を開始し，第II相臨床試験を試みる意義はある．その際，第一段階は抗結核薬の先行投与で，約1～2週間後に VEGF 阻害薬を併用する．対象患者は初感染で空洞のない軽感染患者を選択し，標準治療と比較して2か月，4か月での non-

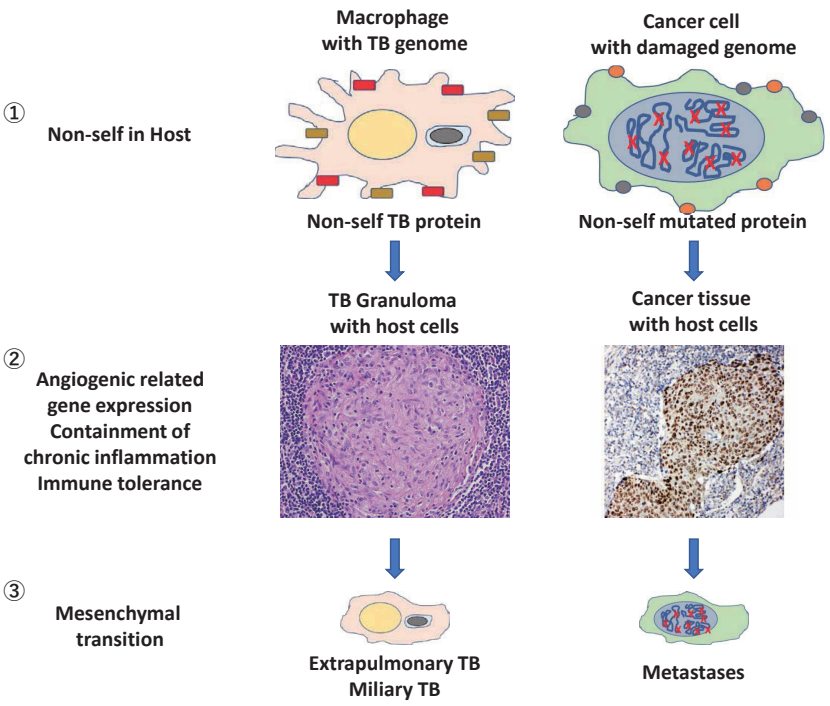

Fig. 5　結核菌感染細胞と腫瘍細胞の類似性

感染症の視点からでなく，腫瘍の視点でみると，両細胞には驚くほどの類似性がある．①結核菌ゲノムと癌ゲノム異常によるそれぞれの non-self 蛋白の発現は，共に宿主免疫細胞による免疫監視，炎症反応惹起の対象になる．②宿主免疫系でこれら細胞の排除が不能になると，かえって宿主細胞も参画して，これら細胞群の封じ込めを企図した肉芽腫や腫瘍組織となる．この形成に VEGF が関与する．また宿主免疫は Treg 等の作用で，免疫寛容状態となる．③結核は初感染は肺ながら，血行性に肺外に結核性肉芽組織を構築したり，いわゆる粟粒結核の臨床像を示す．がん組織は遠隔転移が知られている．これらは原発組織の細胞が mesenchymal transition で血流中に入り，進展する．こうした病態の類似性は従来ほとんど取り上げられていない．

inferiority を証明することになるだろう．VEGF 阻害による adverse effect は，がん患者では知見が集積しているが，感染症ではどうだろうか？

8.　肉芽腫病態に対する新たな創薬の可能性としての抗 VEGF 創薬

結核の治療期間短縮要請に対して，結核菌のみを標的とする思考から，結核病巣の宿主側要因である肉芽腫形成とそれに関与するサイトカイン VEGF が注目されている．一歩退いて，呼吸器臨床に戻ると，この肉芽腫形成性疾患は多数存在し，現在は治療に対して全く手付かずの領域である．

患者数の多い疾患例はサルコイドーシスである．肉芽腫形成への noxe はまだ確定していないが，日本では江石らが P. acnes 菌を肉芽腫内に報告している[25]．サルコイドーシスでは従来から抗生物質の効果も話題になる．したがって，サルコイドーシスにおいても，抗生物質＋ VEGF 阻害は治療候補となりうるかもしれない．その他にも多発血管炎性肉芽腫症（以前の Wegener 肉芽腫症）等，肉芽腫性疾患に分類される疾患は複数存在し，これらの領域への新治療は待たれている．

9.　おわりに

結核は4剤併用・6か月継続服用が標準治療である．これには正確な診断・隔離入院／経済補償・長期服用支援等の社会システムの完備が求められる．21 世紀に入り，MDR-TB が増加する世界の地域では，むしろ社会システムに問題があり，その克服には治療期間短縮の意義は大きい．MDR-TB 治療を目的とする抗結核新薬が開発される中，結核病巣の宿主細胞による肉芽腫が注目されている．その中心サイトカイン VEGF の阻害薬は抗結核薬と併用すれば，治療期間短縮への可能性が考えられ，臨床試験 protocol を検討すべき時期である．

今回の3回の総説連載で取り上げた肺癌，肺線維症，結核は，歴史的に癌細胞や結核菌のみを標的とする創薬が続いてきた．現在，基礎動物実験の成績より，宿主側要因も

取り込んだ併用療法に進む可能性が見えはじめた．奇しくも肺線維症の抗線維化抑制剤が開発・承認される中，３疾患に共通するものは間葉系細胞である．治療標的，創薬候補として間葉系細胞という新領域が姿を見せ始めている．

文　　献

1) Dheda, K.; Limberis, JD.; Pietersen, E. *et al.* Outcomes, infectiousness, and transmission dynamics of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and home-discharged patients with programmatically incurable tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017, **5** (4) p.269-281.
2) Dheda, K.; Gumbo, T.; Maartens, G. *et al.* The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017, **5** (4), p.291-360.
3) Dheda, KUJ. Changing face of an old enemy: New insight into the pathogenesis and management of drug-resistant TB. Keynote series K5, ATS 2017, Washington DC.（ATS 学会 site の store で webcast ムービーを購入可能）
4) World Health Organization. Global MDR-TB situation. update 2017. http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/global-situation/en/
5) An, J.; Gao, M.; Chu, N.; Huang, H.; Pang, Y.; Li, L. Transregional movement of multidrug-resistant tuberculosis in north China: an underlying threat to tuberculosis control. *Sci Rep.* 2016, **6**, p.29727.
6) Diacon, AH.; Pym, A.; Grobusch, MP. *et al.* TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014, **371** (8), p.723-732.
7) Gler, MT.; Skripconoka, V.; Sanchez-Garavito, E. *et al.* Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012, **366** (23), p.2151-2160.
8) Borisov, SE.; Dheda, K.; Enwerem, M. *et al.* Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017, **49** (5).
9) Progress in Otsuka's FighTBack Initiative - global TB drugs pipeline. PDF from Fightback 2016. Roundhouse, London, UK. 18 Oct. 2016.
10) 島尾忠雄．日本の結核対策の特殊性－PPM，それに加えて多くの医療機関へのエックス線装置の整備はいかなる過程で行われたか―．結核．2016, **91** (2), p.69-74.
11) Onozaki, I.; Law, I.; Sismanidis, C.; Zignol, M.; Glaziou, P.; Floyd, K. National tuberculosis prevalence surveys in Asia, 1990-2012: an overview of results and lessons learned. *Trop Med Int Health.* 2015, **20** (9), p.1128-1145.
12) World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. 2016.
13) Merle, CS.; Fielding, K.; Sow, OB. *et al.*:OFLOTUB/Gatifloxacin for Tuberculosis Project. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014, **371** (17), p.1588-1598.
14) Gillespie, SH.; Crook, AM.; McHugh, TD. *et al.* REMoxTB Consortium. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014, **371** (17), p.1577-1587.
15) 貫和敏博．今，注目される呼吸器疾患治療薬　第１回：激変する肺がん治療：ドライバー変異の発見が３方向の治療戦略を展開．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2017, **48** (12), p.802-808.
16) Prideaux, B.; Via, LE.; Zimmerman, MD.; Eum, S.; Sarathy, J.; O'Brien, P.; Chen, C.; Kaya, F.; Weiner, DM.; Chen, PY.; Song, T.; Lee, M.; Shim, TS.; Cho, JS.; Kim, W.; Cho, SN.; Olivier, KN.; Barry, CE. 3rd.; Dartois, V. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med.* 2015, **21** (10), p.1223-1227.
17) Marakalala, MJ.; Raju, RM.; Sharma, K.; Zhang, YJ.; Eugenin, EA.; Prideaux, B.; Daudelin, IB.; Chen, PY.; Booty, MG.; Kim, JH.; Eum, SY.; Via, LE.; Behar, SM.; Barry, CE. 3rd.; Mann, M.; Dartois, V.; Rubin, EJ. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. *Nat Med.* 2016, **22** (5), p.531-538.
18) Oehlers, SH.; Cronan, MR.; Scott, NR.; Thomas, MI.; Okuda, KS.; Walton, EM.; Beerman, RW.; Crosier, PS.; Tobin, DM. Interception of host angiogenic signalling limits mycobacterial growth. *Nature.* 2015, **517** (7536), p.612-615.
19) Datta, M.; Via, LE.; Kamoun, WS.; Liu, C.; Chen, W.; Seano, G.; Weiner, DM.; Schimel, D.; England, K.; Martin, JD.; Gao, X.; Xu, L.; Barry, CE. 3rd.; Jain, RK. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015, **112** (6), p.1827-1832.
20) Polena, H.; Boudou, F.; Tilleul, S.; Dubois-Colas, N.; Lecointe, C.; Rakotosamimanana, N.; Pelizzola, M.; Andriamandimby, SF.; Raharimanga, V.; Charles, P.; Herrmann, JL.; Ricciardi-Castagnoli, P.; Rasolofo, V.; Gicquel, B.; Tailleux, L. Mycobacterium tuberculosis exploits the formation of new blood vessels for its dissemination. *Sci Rep.* 2016, **6**, 33162.
21) Harding, JS.; Rayasam, A.; Schreiber, HA.; Fabry, Z.; Sandor, M. Mycobacterium-Infected Dendritic Cells Disseminate Granulomatous Inflammation. *Sci Rep.* 2015, **5**, 15248.
22) Tian, L.; Goldstein, A.; Wang, H.; Ching, Lo H.; Sun, Kim I.; Welte, T.; Sheng, K.; Dobrolecki, LE.; Zhang, X.; Putluri, N.; Phung, TL.; Mani, SA.; Stossi, F.; Sreekumar, A.; Mancini, MA.; Decker, WK.; Zong, C.; Lewis, MT.; Zhang, XH. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. *Nature.* 2017, **544**, p.250-254.
23) Invernizzi, A.; Franzetti, F.; Viola, F.; Meroni, L.; Staurenghi, G. Optic nerve head tubercular granuloma successfully treated with anti-VEGF intravitreal injections in addition to systemic therapy. *Eur J Ophthalmol.* 2015, **25** (3), p.270-272.
24) Taguchi, M.; Sakurai, Y.; Kanda, T.; Takeuchi, M. Anti-VEGF therapy for central retinal vein occlusion caused by tuberculosis-associated uveitis: a case report. *Int Med Case Rep J.* 2017, **10**, p.139-141.
25) Eishi, Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. *Respir Investig.* 2013, **51** (2), p.56-68.