

線虫感染によって誘導される2型メモリー応答の 加齢による変化

[1] 組織

代表者：森本 素子
(宮城大学 食産業学部)

対応者：高井 俊行
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：なし

研究費：物件費24万円，旅費0円

[2] 研究経過

加齢に伴い、感染症や炎症性疾患の発生が増加するが、その背景には免疫機能の低下、特にサイトカインバランスの変化があると考えられる。ヘルパーT細胞(Th)は、サイトカインの刺激によって種々のサブセットに分化し、Th1細胞はIL-2やIFN γ を産生して炎症性反応を導き、Th2細胞はIL-4やIL-13を産生してB細胞を活性化し、抗体産生を導く。消化管線虫のような細胞外感染病原体に感染すると、宿主内ではTh2細胞が誘導され、インターロイキン(IL)-4やIL-13が産生されるが、これらのサイトカインは炎症性サイトカインを抑制するため、寄生虫感染防御のみならず、炎症性疾患の制御を考える上で、その機序を明らかにすることは非常に重要である。申請者のこれまでの研究で、老齢マウスでは炎症性サイトカインの発現が増強される半面、消化管内寄生虫である*Heligmosomoides polygyrus* (Hp)感染に対する2型免疫応答が抑制されることが明らかになっている(*J. Vet Med Sci.*, 2011)。しかし、Hpの初感染では通常持続感染となるため、老齢期の2型免疫応答の低下が、小腸生理機能に変化を与え、虫の排除を妨げるかどうかは明らかにできない。そこで、本研究では、初感染でも虫が排除される*Nippostrongylus brasiliensis* (Nb)を用い、老齢期の2型サイトカイン産生能力の低下が、小腸機能や虫の排除に与える影響を明らかにすることを目的と

した。また、昨年度の計画のうち、震災の影響で一部未実施となったHp感染による2型メモリー応答の加齢による変化についても、継続して研究を進めた。

担当教員である高井俊行教授の研究室を数回訪ねて研究打ち合わせを実施したほか、メールを利用して情報交換を行った。老齢マウスモデルは宮城大学にて飼育し、感染実験も宮城大学にて実施した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

老齢マウス(18ヶ月齢)にげっ歯類の消化管内寄生虫である*Nippostrongylus brasiliensis* (Nb)を感染させ2型免疫応答を誘導した。小腸を採取してRNAを抽出し、リアルタイムPCR法にて2型サイトカイン遺伝子の発現定量解析を行ったところ、3ヶ月齢マウスでは、感染9日目に2型サイトカインであるIL-4およびIL-13の増大が起こるが、18ヶ月齢マウスでは抑制された(図1)。また、消化管の凍結切片を作成し、AB染色をしたところ、老齢マウスでは上皮からの粘液の産生が明らかに減少していた。Nb感染では初回感染でも虫の排除が起こるが、老齢マウスでは感染10日後も小腸管腔内に虫が観察され、2型サイトカイン産生の低下および上皮機能の変化により排虫が阻害されていることが明らかになった(図2)。しかし、消化管粘膜下の免疫染色の結果から、CD4陽性細胞の数に減少は認められず、加齢期のこれらの変化はT細胞の活性化がうまく起こらないために生じていることが示唆された。フローサイトメトリー法による解析の結果、老齢マウスではCD4+CD25+Foxp3-T細胞が増加していることが確認され、この細胞群の関与が考えられる。しかしその詳細については明らかにできていない。粘膜上皮細胞や樹状細胞の加齢期における変化が、病原体侵入後のT細胞活性化にどのように関与するのかについても、さらに解析が必要である。

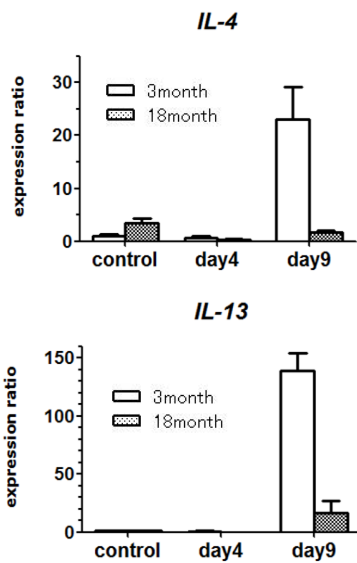


図1: *Nb*感染時の小腸におけるIL-4,IL-13の遺伝子発現

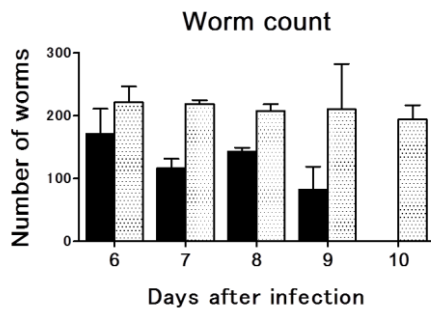


図2: *Nb*感染後の小腸における虫の数

(3-2) 波及効果と発展性など

申請者は、本研究で明らかにしつつある加齢期の免疫応答の変化について、酸化ストレスが関与するのではないかと考えている。上述の通り、老齢マウスではCD4+CD25+Foxp3-T細胞が増加しているが、この細胞群は抗酸化物質の投与で消失し、減退していた2型サイトカイン遺伝子の発現が回復することを確認している。抗酸化物質は広く農産物に含まれるため、現在、加齢期の免疫応答と酸化ストレスというテーマで、園芸作物領域や食品関係の研究者との共同研究を始め、大型プロジェクトへの応募を準備中である。

[4] 成果資料

1. 加齢によって変化する2型免疫応答と線虫の排除。森本素子、東憲嗣、出羽加奈未、亀井沙弥香、阿部翔平、赤松由唯。第154回日本獣医学会学術集会、2012年9月、盛岡
2. Age associated changes in Th2 immune responses and worm expulsion. Motoko Morimoto 第41回日本免疫学会総会・学術集会2012年12月兵庫県神戸市)