

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 30 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。申請者はこれまでに、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を報告している(*J. Vet Med Sci.*, 2011)。しかし、そのメカニズムの詳細は明らかになっていない。そこで、本研究では、老齢期の2型サイトカインの低下がどのような機序によって誘導されているのか、寄生虫感染時の小腸におけるサイトカイン遺伝子の発現や小腸粘膜下に集積する免疫担当細胞を解析することによって明らかにすることを目的とした。今年度は、特に樹状細胞のはたらきに注目し、高井俊行教授が作出さ

れたPaired Immunoglobulin-like receptor (PIR)-B欠損マウスを長期飼育し、加齢期の2型メモリー応答におけるPIR-Bの関与についても解析した。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加齢研にて飼育し、感染実験は宮城大学にて実施した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

PIR-B欠損マウス(3-4ヶ月齢)にげっ歯類の消化管内寄生虫である*Heligmosomoides polygyrus* (Hp)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、コントロールのC57BL/6マウスと同様の上昇が見られ、両群に有意差はなかった(図1)。また、消化管の凍結切片を作成し、CD4およびcd11cに対する抗体を用いて蛍光免疫染色を行い、初感染から7日目におけるシスト周辺に集積する免疫細胞のフェノタイプについて調べたが両群に差は見られなかった。続いて、PIR-B欠損老齢マウス(18-22ヶ月齢)を用いて同様の実験を行った。老齢C57BL/6においては、感染後も2型サイトカインの上昇は見られなかった(IL-4;非感染:感染=1 \pm 0.1:0.8 \pm 0.1、IL-13;非感染:感染=1 \pm 0.2:0.6 \pm 0.3)が、PIR-B欠損マウスでは上昇傾向が認められた(IL-4;非感染:感染=0.6 \pm 0.2:1.73 \pm 1.0、IL-13;非感染:感染=0.5 \pm 0.1:2.4 \pm 1.7)(図2)。しかしIFN γ には差はなかった。

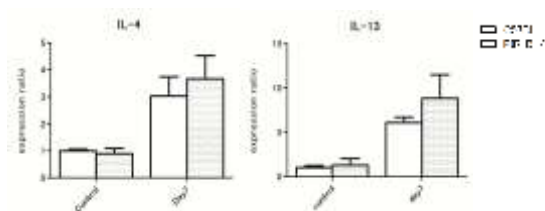


図1 3-4ヶ月齢のPIR-B欠損マウスにおける線虫感染後の2型サイトカイン遺伝子の発現

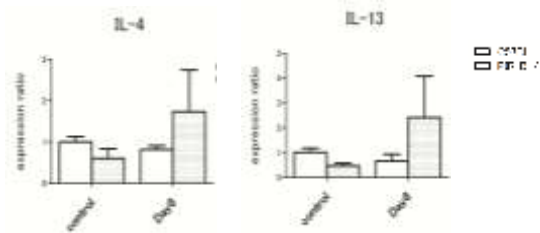


図2 18-22ヶ月齢のPIR-B欠損マウスにおける線虫感染後の2型サイトカイン遺伝子の発現

昨年度までの本研究の結果、Balb/cマウスを用いた実験では、線虫感染が誘導する2型サイトカイン遺伝子の発現上昇は老齢マウスにおいて有意に減少することを報告している。C57BL/6マウスはBalb/cマウスに比べて感染後の2型サイトカインの増大率は低いが、加齢後はさらに2型サイトカイン産生は抑制され、非感染群と同レベルにとどまる。一方、PIR-B欠損マウスでは上昇の傾向があった。PIRは免疫細胞上にある受容体の一種であり、B細胞やマスト細胞、マクロファージ、顆粒白血球、樹状細胞を含む様々な造血系細胞で発現している。PIRは活性化シグナルを伝達するPIR-Aと、逆に活性化シグナルを抑制するPIR-Bのペアから成るが、T細胞依存性抗原でリンパ節細胞を刺激した時、PIR-Bを欠損したマウスでは樹状細胞の成熟が害される。その結果IL-12の産生不足によりIL-4およびIL-13が増加する一方、IFN- γ が減少し、免疫応答がTh2型へと偏ることが示されている。本研究の結果、樹状細胞の成熟が阻害されても、線虫感染に対する免疫応答は阻害されなかったが、加齢期に2型免疫応答が減退するのを妨げる可能性は示唆された。老齢期にはリンパ球が疲弊し、適切な活性化が起こらない可能性があるが、PIR-B欠損マウスでは野生型に比べリンパ球の疲弊という点で差が見られるかもしれない。今後さらなる解析が望まれる。

(3-2) 波及効果と発展性など

申請者は、本研究の成果として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。そこで、今後は抗酸化作用のあるチオレドキシシン等を老齢マウスに投与してさらに解析をしていきたいと考えている。

[4] 成果資料

1. PIR-B plays a limited role in Primary and Memory Th2 Response against Helminth Infection.

森本素子、高井俊行 第42回日本免疫学会総会・学術集会 2013年12月11日

2. The effects of astaxanthin in improving age associated declines of Th2 immune responses MORIMOTO Motoko, 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, 2013.8.22