

Alternatively activated macrophages(AAMacs)の 誘導機序の解明

[1]

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)

研究費：物件費 30 万円

[2] 研究経過

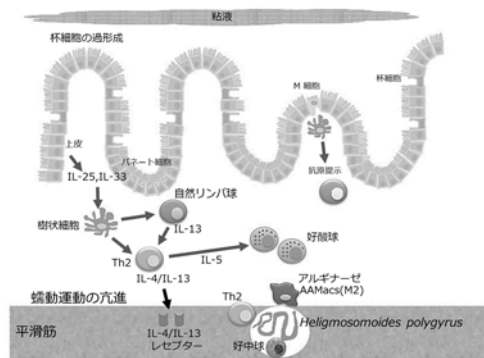
【目的と背景】

寄生虫は、世界中で10億人以上が感染して大きな脅威となっているだけでなく、衛生的に高いレベルにあるわが国でさえも食品衛生の分野で非常に大きな問題となっている病原体である。最近、寄生虫感染時に宿主側に起こる免疫応答の研究から、これまで知られなかった様々な新しい免疫細胞の働きが明らかにされ、感染に対する生体防御だけでなく、代謝や生理機能に大きく関与することが注目を集めている。代表者は、これまで線虫感染によって誘導される2型免疫応答の解明に取り組んできた。2型免疫応答とは、IL-4やIL-13などの2型サイトカインが主体となる免疫応答で、これらのサイトカインはアレルギーにも関与するため、その機序解明は急務とされている。また、2型サイトカインは、炎症応答を抑制する非炎症性マクロファージ(AAMacs)やTregを誘導し、免疫応答のバランスを保つために重要な働きをする。局所の組織で機能的に分化するマクロファージには、炎症性反応の要とされる古典的マクロファージ(M1)と、それと拮抗し炎症を抑制するタイプのマクロファージ(AAMacs:M2)が存在し、炎症性反応を抑制するAAMacsは、加齢に伴い増加する慢性炎症性疾患に対する治療の新しいターゲットとして期待されている。

高井俊行教授らは、このAAMacsの誘導機序について、自然免疫反応を活性化させた末梢血中の単球に、抗血小板抗体と血小板を添加すると、AAMacsが誘導され、この応答は単球上のFcレセプターのうち、活性化型Fcγ受容体であるFcγRIIAを使っているこ

とを報告しているが、寄生虫感染時に誘導されるAAMacsの分化にも同様の機序が当てはまるのかどうかは明らかではない。そこで、本研究では、寄生虫感染時の非炎症性マクロファージの誘導機序について、Fcγ受容体に注目して明らかにすることを目的とした。

研究のための打ち合わせは不定期に数回実施した。



【寄生虫感染時に小腸粘膜下に誘導される2型免疫応答】

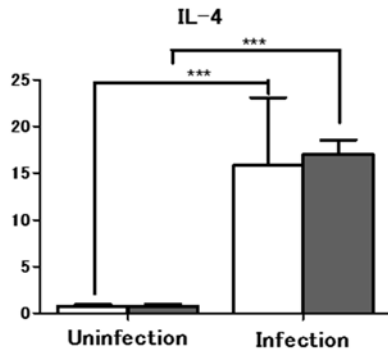
【方法】

受け入れ教員である高井俊行教授が保有するFcγR KOおよび野生型マウス(C57BL/6)にげっ歯類の消化管内寄生虫である*Heligmosomoides polygyrus*(Hp)を感染させた。本寄生虫感染においてAAMacsが誘導される感染後8日目に小腸を採取し、免疫染色により組織におけるマクロファージのフェノタイプについて解析した。また、リアルタイムPCR法を用いてIL-4、IL-13、IL-10、IFNγ等のサイトカイン、およびAAMacsのマーカであるARG-1の小腸における遺伝子発現定量解析を行った。

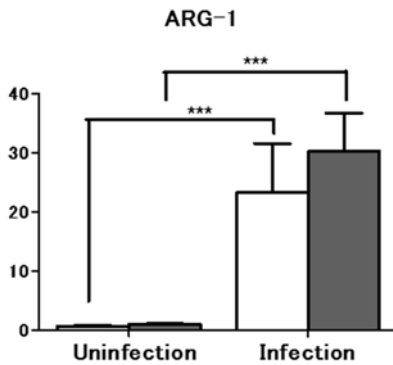
[3] 成果

(3-1) 研究成果

線虫感染後のFcγR KOマウスの小腸におけるIL-4、IL-13、IL-10、IFNγ、ARG-1遺伝子の発現は、野生型と比較して有意な差は認められなかった。したがってHp感染に対してFcγRは大きな役割をもたないことが示唆された。

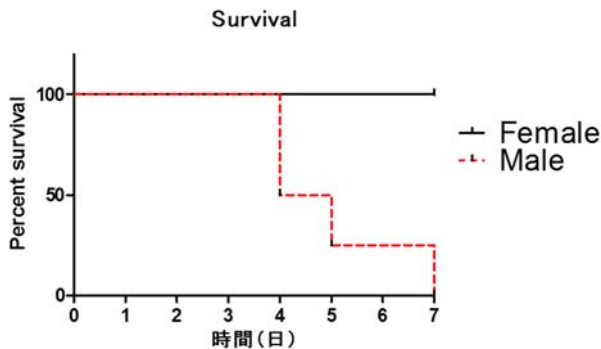


【線虫感染後の小腸における IL-4 遺伝子の発現
□ : 野生型 ■ : Fc γ R KO】



【M2 マクロファージマーカーである ARG-1 の遺伝子発現
□ : 野生型 ■ : Fc γ R KO】

しかし、同様の実験を雄マウスで検討したところ、Fc γ R KO マウスは Hp 感染後 7 日以内に全頭が死亡した。雄マウスにおいてアンドロジェンが自然リンパ球 (ILC) 2 を抑制するという報告があり、Fc γ R の欠損によって生じる免疫系の機能変化に ILC2 が関与している新たな可能性が示唆された。ILC2 は 2 型免疫応答において重要な役割を果たす細胞であり、蠕虫感染、アレルギー性炎症、組織修復の亢進に関わっている。今後は FcR γ IIb および FcR γ III KO を用いて解析を進めるとともに、性差についても検討していきたい。



【Hp 感染 Fc γ R KO マウスの感染後の生存率】

(3-2) 波及効果と発展性など

前述のとおり、Fc γ R を介した免疫応答に性差がある可能性が見出され、来年度はアンドロジェンの作用を含めて検討する予定である。免疫応答における性差は、その存在は長年知られていたが、機序についてはほとんどわかっていない。アンドロジェンの免疫系への作用について検討することは、内分泌系と免疫系のクロストークについて新しい知見を提供するものと期待される。

[4] 成果資料
なし