

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

### [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)

研究費：物件費 15 万円

### [2] 研究経過

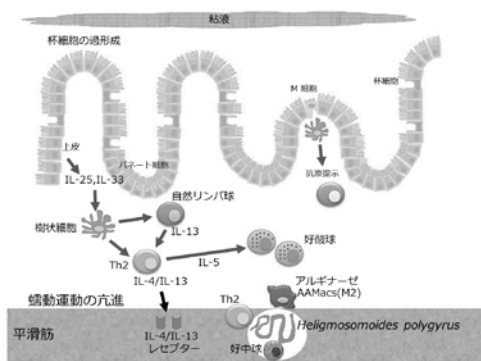
#### 【目的と背景】

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。

東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野の高井俊行教授らは、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の分化機序にFcγRが関与している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。昨年度はFcγRKOを用いたが野生型と比べて大きな差は認められなかったため、今年度はFcγRIII KOを使用した。FcγRIIIはマウスにおける活性化型Fcγ受容体である。

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】

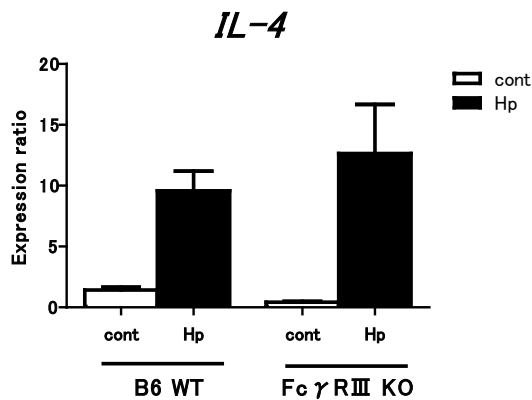
受け入れ教員である高井俊行教授が保有するFcγRIII KOおよび野生型マウス(C57BL/6)ににげつ菌類の消化管内寄生虫である*Heligmosomoides polygyrus*(Hp)を感染させた。本寄生虫感染においてAAMacsが誘導される感染後8日目に小腸を採取し、免疫染色により組織におけるマクロファージのフェノタイプについて解析した。また、リアルタイムPCR法を用いてIL-4、IL-13、IL-10、IFN-γ等のサイトカイン、およびAAMacsのマーカーであるARG-1の小腸における遺伝子発現定量解析を行った。また、骨髓細胞を培養し、マクロファージに分化誘導を行って、AAMacs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

#### [3] 成果

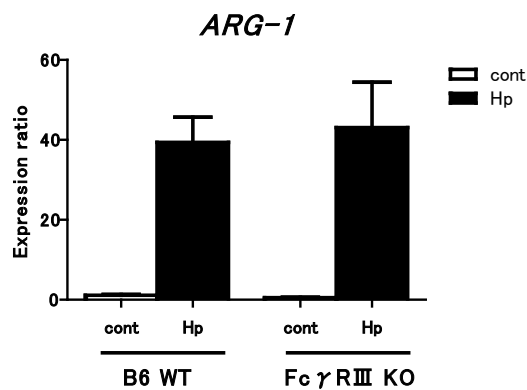
##### (3-1) 研究成果

線虫感染後のFcγRIIIKOマウスの小腸における

IL-4、IL-13、IL-10、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 感染による 2 型免疫応答の誘導に対して Fc $\gamma$ RIII は大きな役割をもたないことが示唆された。



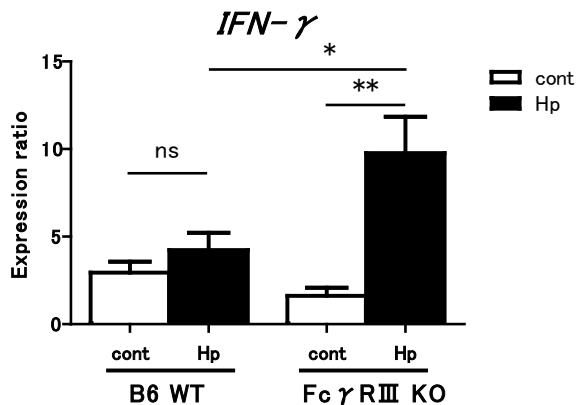
【線虫感染後の小腸における IL-4 遺伝子の発現】



【AAMacs マーカーである ARG-1 の遺伝子発現】

また、骨髄細胞を培養後に FACS 法にて解析した結果、Fc $\gamma$ RIIIKO マウスは、マクロファージの分化、AAMacs への分化のいずれも野生型と有意な差は認められなかった。

しかし、小腸組織の遺伝子解析により、Fc $\gamma$ RIIIKO



【線虫感染後の小腸における IFN- $\gamma$  遺伝子の発現】

マウスでは、IFN- $\gamma$  および NOS2 に有意な発現増強が見られた。すなわち、Fc $\gamma$ RIII は炎症系因子の制御に関与している可能性がある。

### (3-2) 波及効果と発展性など

Fc $\gamma$ RIII の欠損は寄生虫感染時における M2 誘導には大きく関与しないことが明らかとなった。しかし、寄生虫感染時に Th2 優位の免疫応答が誘導されている場合でも、Fc $\gamma$ RIII が欠損すると IFN- $\gamma$  および NOS2 遺伝子の増大が認められた。通常、虫を排除しようとして強い Th2 応答が起こっているタイムポイントでは、Th1 系の応答は抑えられるが、Fc $\gamma$ RIII はその機序に関与している可能性が示唆された。

寄生虫感染時の AAMacs の分化に Fc $\gamma$ RIII は大きく関与しないが明らかになったが、AAMacs は炎症を抑制し、組織修復に働くことから、その制御機序を明らかにすることは、慢性炎症性疾患の改善に貢献するものと考えられる。

[4] 成果資料  
なし