

【JALAM シンポジウム】

2016年9月7日(水) 第12会場

9:00～11:00

「実験動物を用いた粘膜免疫研究～基礎と応用～」

座長: 鈴木 穂高

(国立医薬品食品衛生研究所)

北村 浩

(酪農学園大学・獣医学群)

KS-1 経粘膜免疫ワクチンの可能性

○松本 安喜

(東京大院農 農学国際 国際動物資源科学)

KS-2 腸内細菌による免疫修飾の分子基盤

○長谷 耕二

(慶応大院 薬学)

KS-3 組織マクロファージによる消化管の炎症制御

○浅野 謙一

(東京薬科大 生命科学)

経粘膜免疫ワクチンの可能性

○松本 安喜（東大）

角化層によって物理的に防御されている皮膚と異なり、粘膜は粘液で保護されているものの、上皮細胞が直接外界に面している。酸素吸収や栄養素の取り込みといった代謝機能を備えている一方で、多くの微生物の感染経路ともなっている。病原性微生物とほとんど同じで、病原性が低いか無いウイルスを粘膜に投与することで病原体の感染ルートにおいて“安全な”疑似感染を起こし、獲得免疫の記憶を残す。ワクチンの原理としては注射による免疫法と同じであるが、経粘膜ワクチンの場合は、血液中の IgG の上昇に加え、分泌型 IgA の産生誘導が強く起こる。その為に、粘膜を介して感染する微生物に対しては、注射免疫に比べ、経粘膜免疫により、高い防御効果が得られると考えられてきた。さらに、インフルエンザでは、経粘膜免疫した場合には、注射により免疫した場合に比べて、変異ウイルスに対する交叉反応性が高い等、機能的にも違いがある可能性が認められている。一方、経粘膜免疫法は、非侵襲的であり、痛みのないワクチンとして小児ワクチン投与や、途上国における集団免疫法としての期待も高い。そのため、非粘膜経由に感染する病原体に対する経粘膜免疫法の研究も精力的に行われてきている。

我々は、顧みられない熱帯病 (Neglected tropical disease) であるリーシュマニア症のマウスモデルにおいて、ヒトのワクチン候補として臨床試験が行われている Leish111f 抗原を用いた経鼻免疫法により、皮膚リーシュマニア症の原因原虫である *Leishmania major* 感染による皮膚病変の発症を制御できることを示した。リーシュマニア原虫は宿主動物のマクロファージ内に感染し、発症制御には活性化した Th1 細胞により分泌された IFN γ によるマクロファージにおける iNOS 産生誘導が発症制御に重要とされている。Leish111f を経鼻免疫したマウス脾細胞は抗原再刺激により IFN γ を産生し、Th1 型の免疫が誘導されていた。興味深いことに、我々の実験モデルでは、同一抗原を用いて皮下免疫した場合には、Th1 型の免疫が誘導されていたにもかかわらず、発症を抑えられなかった。Leish111f の経鼻免疫により BALB/c マウス T 細胞により認識されるエピトープをマッピングしたところ、皮下免疫マウスに対し、経鼻免疫マウスでは、より多くのエピトープに対する IFN γ 産生が認められた。T 細胞エピトープとして検出されたペプチドを用いて、マウスに経鼻免疫したところ、発症制御が認められた。これらのエピトープは、ヒトにおいても反応が認められるものを含むことが、明らかになっている。

マウスモデルによる粘膜免疫研究においては、注射免疫した場合と異なる結果が認められることも多い。本シンポジウムでは、リーシュマニア症モデルに加え、狂犬病ウイルス経鼻免疫モデル、豚回虫症経鼻・経口免疫モデルについて紹介し、マウスモデルを用いた粘膜免疫応用研究について議論したい。

腸内細菌による免疫修飾の分子基盤

○長谷 耕二（慶応大大学院・薬学）

生体内で最大の免疫器官である腸管には、約 100 兆個もの常在菌が棲息している。腸内細菌は、宿主の消化酵素では分解できない食物繊維などを微生物発酵により分解し、終末代謝産物として様々な低分子化合物を産生している。こうした代謝産物の中には、エピゲノム修飾作用を有する化合物が含まれている。ある種の腸内細菌は炎症・アレルギー反応の抑制に関わる制御性 T 細胞(Treg)を誘導することが知られているが、これらの細菌群は腸内発酵により酪酸を産生することで Treg 誘導効果を示す。酪酸は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害作用により、Foxp3 遺伝子制御領域のヒストンアセチル化を促進し、遺伝子発現を高めることで Treg 分化を促進することが判明した。このように腸内細菌は、宿主のエピジェにテイクス変化を誘導することで、免疫担当細胞の分化を調節する。これにより腸内細菌に対する過剰な免疫応答を抑制し、腸内共生系の維持に寄与している。ヒトにおいても、炎症性腸疾患患者では健常人と比較して糞便中の酪酸濃度が低下しており、これが炎症病態の増悪に関わることが示唆される。

組織マクロファージによる消化管の炎症制御

○浅野 謙一¹、高橋 直道¹、宇敷美 貴子¹、紋谷 光沙¹、栗飯原 史明^{1,5}、久保木 恵理佳¹、森山 誉隆¹、飯田 真弓¹、北村 浩²、邱 春紅³、渡辺 貴志⁴ (1 東京薬科大、2 酪農大、3 山東大、4 理研、5 ジョーンズ・ホプキンス大)

組織マクロファージはそれを構成する亜集団の多様性によって特徴づけられます。これまでマクロファージは炎症促進型の M1 と、炎症抑制・組織修復型の形質を有する M2、とに大別されてきました。しかし、生体には血管・リンパ 周囲マクロファージ(CD169 マクロファージ)や腫瘍随伴マクロファージ(TAM)のように、古典的な M1/M2 の枠内で理解することが困難な亜集団が存在することが明らかになり、分類基準の再考が求められています。我々の研究グループは CD169 分子を発現するマクロファージに着目し、生体恒常性維持・疾患制御における役割を解析しています。これまでの研究で、脾臓辺縁帯の CD169 マクロファージ血流中のアポトーシス細胞を処理し自己免疫寛容を維持すること、リンパ節辺縁洞ではがん死細胞貪食と、がん免疫成立に重要な役割を担うことを明らかにしました。このように CD169 マクロファージは、組織に流入する不溶性粒子を取り込み、その抗原情報を周囲の細胞にリレーする、機能・局在の両面でユニークな免疫細胞としてカテゴライズされつつあります。腸管免疫は病原体の侵入を排除する一方、有益物質に対しては過剰に反応しないよう巧妙に調節されています。腸炎発症には、自然免疫細胞が重要な役割を担うと想定されるものの、粘膜には複数のマクロファージや樹状細胞が混在しており、炎症の進展における個々の役割はあまり分かっていません。最近我々は、CD169 マクロファージが粘膜深部に局在し、上皮傷害に伴う腸炎重症化に大きな役割を担うことを見出しました。CD169 マクロファージとその産生する CCL8 が炎症性腸疾患の治療標的として有望なことを示す知見を得たので紹介します。