

医研第329号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Malaria protection in β_2 -microglobulin-deficient mice lacking major histocompatibility complex class I antigens: essential role of innate immunity, including $\gamma\delta$ T cells

(β_2 ミクログロブリン欠損マウスにおけるマラリア感染防御機構の解析: $\gamma\delta$ T細胞を含む自然免疫機構の重要性)

氏名 谷口 季代 

論文要旨

【背景】マラリア感染防御機構には、T細胞やB細胞による獲得免疫機構の誘導が重要とされてきた。一方、近年ではマクロファージ、樹状細胞、NK細胞及びNKT細胞群が担う自然免疫機構の重要性が、多く報告されている。 $\beta_2m^{-/-}$ マウスは、MHC class I抗原及びMHC class I様抗原の構成分子である β_2 -microglobulinを欠損するためMHC class I抗原及びCD1d抗原の細胞表面への発現が強く抑制され、そのためにCD8⁺T細胞とNKT細胞が著しく減少しているマウスである。本研究では $\beta_2m^{-/-}$ マウスにネズミマラリア原虫 *Plasmodium yoelii* 17XNL (非致死株) を感染させ、マラリア感染における獲得免疫を担うCD8⁺T細胞と自然免疫を担うNKT細胞の感染防御機構への関与について検討した。

【方法】C57BL/6 (B6) 及びB6. $\beta_2m^{-/-}$ マウスを用いた。マウスへの感染は、*P. yoelii* 17XNL 感染赤血球 10^4 個を腹腔内に接種することにより行い、Parasitemia (赤血球の原虫寄生率) を経時的に算出した。フローサイトメトリーによる解析は、マラリア感染後7日 (感染初期)、14日 (感染極期)、21日 (感染回復期) 及び非感染群のマウスの肝臓及び脾臓からリンパ球を分離して行った。*in vivo*での抗体投与は、抗NK1.1抗体 (PK136) 及び抗 $\gamma\delta$ TCR抗体 (UC7-13D5) を

感染の 3 日前から回復に至るまで、週 2 回、腹腔内投与で行った。

また、 $\gamma\delta$ TCR のレパートリーは RT-PCR 法により解析した。

【結果】 B6 及び $\beta_2m^{-/-}$ マウスに *P. yoelii* 17XNL を感染させると、Parasitemia は両群とも同様の傾向を示して回復に至った。しかしながら、マラリア感染の主徴とされる肝脾腫が、 $\beta_2m^{-/-}$ マウスにおいて B6 よりも顕著であり、肝臓や脾臓におけるリンパ球数は、B6 に比べ有意な増加を示した。フローサイトメトリーによる解析の結果、 $\beta_2m^{-/-}$ マウスで顕著に増加している細胞は、感染初期では NK 細胞であり、感染回復期になると $\gamma\delta$ T 細胞であった。これら細胞の機能的な重要性を調べるために *in vivo* にて、抗 NK1.1 抗体投与を行うと、 $\beta_2m^{-/-}$ マウスでの Parasitemia は著しく上昇し、原虫の排除が遷延したが、最終的には回復する傾向にあった。一方、抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体投与では、マラリア感染に対する感受性が高まり、全個体が死亡した。

【考察】 本研究では、CD8⁺T 細胞と NKT 細胞の欠損するマウスにおいてもマラリア感染防御が成立するというを示すことができた。また、このようなマウスのマラリア感染防御機構においては、NK 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞が代償的な役割を担うことを示し、改めてマラリア感染防御には、多様な細胞群が関与する自然免疫機構が重要であることが示唆された。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* (課程博) 第329号 論文博	氏名	谷口 委代
論文審査委員	審査日	平成 21年 1月 21日	
	主査教授	松 崎 吾 朗	
	副査教授	藤 田 次 郎	
	副査教授	鈴 木 敏 彦	
(論文題目) Malaria protection in $\beta 2$ -microglobulin-deficient mice lacking major histocompatibility complex class I antigens: essential role of innate immunity, including $\gamma\delta$ T cells. ($\beta 2$ ミクログロブリン欠損マウスにおけるマラリア感染防御機構の解析: $\gamma\delta$ T 細胞を含む自然免疫機構の重要性)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的: マラリアに対する感染防御における獲得免疫応答の重要性が示されてきたが、近年では、NK細胞や樹状細胞などが担う自然免疫の重要性も示されている。本研究では、CD8 ⁺ T細胞とNKT細胞が著しく減少している $\beta 2$ ミクログロブリン欠損 ($\beta 2m^{(-)}$) マウスを用いて、獲得免疫が低下した状態におけるネズミマラリア原虫 <i>Plasmodium yoelii</i> 17XNL 株感染に対する自然免疫による感染防御を検討した。			
2. 研究内容: $\beta 2m^{(-)}$ マウスに <i>P. yoelii</i> を感染させると、野生型マウスと同様の時間経過で原虫血症の増悪と改善が認められた。一方、マラリア感染の主徴の一つである肝脾腫が $\beta 2m^{(-)}$ マウスで野生型マウスより顕著であり、両臓器での有意なリンパ球数増加が認められた。 <i>P. yoelii</i> 感染 $\beta 2m^{(-)}$ マウスで増加したリンパ球は感染初期ではNK細胞であり、感染回復期では $\gamma\delta$ T細胞であった。感染 $\beta 2m^{(-)}$ マウスのNK細胞を抗体により除去すると、著しい原虫血症の上昇と遷延が認められたが、最終的には原虫は排除された。一方、 $\gamma\delta$ T細胞を除去した $\beta 2m^{(-)}$ マウスでは、 <i>P. yoelii</i> 感染に対する感受性が高くなり、全個体が死亡した。			
3. 研究の成果の意義と学術的水準: 本研究では、CD8 ⁺ T細胞による獲得免疫とNKT細胞が欠損した状態におけるマラリア原虫 <i>P. yoelii</i> に対する防御免疫を解析した。その結果、自然免疫のエフェクター細胞として知られるNK細胞および $\gamma\delta$ T細胞が代償的に感染防御に働くことが明らかとなった。本研究は、マラリア原虫感染に対する新しい感染防御機構を解明したと同時に、それに対する新しい免疫療法の可能性を示唆するものとして、重要な成果と考えられる。			
以上の結果から、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。