

田中 章貴 論文内容の要旨

論文タイトル

Toll-Like Receptor 4 Agonistic Antibody Promotes Innate Immunity against Severe Pneumonia Induced by Coinfection with Influenza Virus and *Streptococcus pneumoniae*

Toll-Like Receptor 4 アゴニスト抗体はインフルエンザウイルスと肺炎球菌の重複感染によって引き起こされる重症肺炎に対する自然免疫を賦活する

田中章貴、中村茂樹、関雅文、福留健司、岩永直樹、今村圭文、
宮崎泰可、泉川公一、掛屋弘、柳原克紀、河野茂

(Clinical and Vaccine Immunology. July 2013 vol. 20 no.7 977-985)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野茂教授)

【目的】

インフルエンザウイルス感染症は高齢者や免疫機能の低下した患者では時に致命的となる。またインフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎は重症肺炎を引き起こすことが知られており、インフルエンザウイルス感染症関連死亡の主な要因となっている。

動物の細胞表面に存在する Toll-like receptor (TLR) は自然免疫を司る重要な分子である。近年、いくつかの TLR アゴニストが自然免疫賦活作用を有することが判明し、感染防御において注目を集めている。

今回、我々はインフルエンザウイルス・肺炎球菌重複感染マウスモデルを用いて、TLR4 に対しアゴニスト作用を示す新規モノクローナル抗体 UT12 の重症肺炎予防効果について検討を行った。

【方法】

6 週齢の CBA/JNCrJ 雄性マウスに UT12 を腹腔内投与後、インフルエンザ

ウイルス (A/Puerto Rico 8/34 (H1N1)) 5.0×10^3 PFU を経鼻感染させた。さらにインフルエンザ感染 48 時間後に UT12 を腹腔内投与し、肺炎球菌 (ATCC49619 株) 1.0×10^5 CFU を経鼻感染させた。肺炎球菌感染 48 時間後の生存率、体重変化、肺内肺炎球菌数、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞解析、肺ホモジネート中炎症性サイトカイン濃度、肺病理組織学的所見の比較を行った。さらに UT12 存在下で誘導される炎症性サイトカインや細胞内シグナル伝達経路などについても解析を行った。

【結果】

UT12 投与群では、対照群と比較し有意に重複感染後の生存率が高く、体重減少も抑制されていた。重複感染 2 日後の肺内肺炎球菌数は UT12 投与群で有意に少なく、BALF 中の総細胞数や好中球数も有意に少なかった。また、重複感染後に生じる炎症性サイトカイン産生量は UT12 投与によって抑制されており、肺の病理組織学的所見でも肺胞構造の破壊は軽度であった。

UT12 を単独腹腔内投与すると、4 時間後に BALF 中単球数の増加が見られた。さらに、UT12 投与 4 時間後をピークとして、マクロファージの遊走因子である MCP-1 の肺ホモジネート中濃度が増加した。マクロファージ欠損下では、UT12 投与による MCP-1 産生量は有意に減少し、UT12 は主に常在マクロファージに作用しているものと思われた。さらに、UT12 投与 2 時間後に、肺中のリン酸化型 c-Jun N-terminal kinase (JNK) が高発現していた。また MAPK family/NF- κ B 阻害実験では、JNK および NF- κ B 阻害時に MCP-1 産生量の有意な低下が認められた。これらの結果から、UT12 は JNK/NF- κ B を介する細胞内シグナル伝達経路を介し MCP-1 産生を誘導することが示唆された。

【考察】

本研究において、UT12 の腹腔内投与は、インフルエンザウイルス・肺炎球菌重複感染後の肺炎球菌増殖やサイトカイン産生を抑制することにより、重複感染マウスの生存率を有意に改善させることが明らかとなった。さらにその機序として、UT12 は主に常在マクロファージに作用し JNK および NF- κ B を介したシグナル伝達経路を活性化し MCP-1 産生を亢進させ、下気道へのマクロファージ遊走を促進した結果、肺炎球菌に対する宿主感受性を低下させると考えられた。本研究成果によって、自然免疫賦活作用を利用した新しい細菌感染症制御法の可能性を示すことができたものと考えられる。