

Odsuren Sukhbaatar 論文内容の要旨

主 論 文

Activation and IL-10 production of specific CD4⁺ T cells are regulated by IL-27 during chronic infection with *Plasmodium chabaudi*

(*Plasmodium chabaudi* 慢性感染における特異的 CD4⁺ T 細胞の活性化と IL-10 産生は、IL-27 により制御される)

Odsuren Sukhbaatar、木村大輔、都田真奈、中前早百合、木村一美、原博満、吉田裕樹、井上信一、由井克之

Parasitology International、74 巻、2020 年 2 月、Epub ahead of print)

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：井上信一准教授)

緒 言

マラリアは、世界的に最も重要な感染症のひとつである。感染により惹起される免疫応答は、病態形成にも深く関わっており、原虫の増殖を阻止する一方で、組織傷害につながる過剰応答も抑制する適切な調節が重要である。IL-10 は抑制性サイトカインで、マラリアにおける過剰免疫応答を制御することが知られている。IL-27 も制御性サイトカインであり、IL-10 産生を誘導して間接的に過剰免疫応答を抑制することが報告されているが、マラリア原虫慢性感染における役割は十分に解明されていない。本研究では、マラリア原虫の慢性感染モデル *Plasmodium chabaudi* を用い、マラリアの慢性感染と免疫記憶の成立・維持における IL-27 の調節機能を解析した。

対象と方法

- 1) C57BL/6 あるいは IL-27 受容体遺伝子欠損マウスに感染赤血球を用いて *Plasmodium chabaudi chabaudi* AS (Pcc) を感染させた。原虫血症は、血液スメア標本あるいはフローサイトメトリーにより解析した。脾臓内サイトカインは、ELISA 法で測定した。
- 2) C57BL/6 あるいは IL-27 受容体遺伝子欠損マウスに Pcc 感染後、抗マラリア薬治療を行い、Pcc 感作マウスを作製した。免疫応答は、細胞表面分子のフローサイトメトリー法による解析、T 細胞サイトカイン産生の ELISA 法及び細胞内サイトカイン染色法による解析、および血清特異抗体の ELISA 法による解析を行なった。

再感染実験は、異種マラリア原虫 *P. berghei* ANKA (PbA)を用いて行なった。

- 3) T細胞移入実験では、B6.Ly5.1、IL-27受容体遺伝子欠損およびIL-27p28遺伝子欠損マウスにPccを感染させ、抗マラリア薬治療後CD4⁺T細胞を精製して(B6 x B6.Ly5.1)F1マウスに受け身移入を行い、その後PbA感染実験を行なった。

結 果

- 1) マラリア原虫感染マウスの脾臓は、感染急性期にIFN- γ とIL-27高値を示した。
- 2) IL-27受容体欠損マウスでは、野生型マウスに比べ、Pcc慢性感染期に原虫血症低値とCD4⁺T細胞の原虫抗原特異的IFN- γ 亢進を示した。
- 3) Pccに感作されたIL-27受容体欠損マウスは、CD4⁺T細胞の抗原特異的IFN- γ 及びIL-27産生亢進と抗原虫IgG1抗体高値を示した。
- 4) Pcc感作IL-27受容体欠損マウスは、野生型マウスに比べPbA感染に対する高い感染抵抗性を示した。また、CD4⁺T細胞のIFN- γ とIL-27産生は亢進していたが、IL-10産生は逆に低下していた。
- 5) Pcc感作IL-27受容体欠損CD4⁺T細胞の受け身移入実験では、IL-27受容体欠損CD4⁺T細胞のIFN- γ 産生は野生型と同様であったが、IL-10産生は激減していた。
- 6) Pcc感作IL-27欠損CD4⁺T細胞の受け身移入実験では、IL-27欠損CD4⁺T細胞のIFN- γ 産生は野生型に比べて亢進していたが、IL-10産生は同様であった。

考 察

Pcc感染マウス脾臓内IFN- γ とIL-27は、感染後1週間で最高値を示した。一方、IL-27受容体欠損マウスと野生型マウスのCD4⁺T細胞応答は、慢性感染期に最も違いが明瞭であった。このようなIL-27産生と効果の時期的な違いは、抗マラリア薬により原虫を排除したマウスでも同様であった。また、PbAを用いた異種マラリア原虫再感染実験では、IL-27受容体欠損マウスは高い感染抵抗性を示し、CD4⁺T細胞の炎症性応答が亢進しIL-10産生は低下しており、IL-27受容体シグナルの免疫抑制効果とIL-10産生促進効果が確認された。さらにCD4⁺T細胞の移入実験から、IL-27はT細胞の感作時点では主としてT細胞クローン増殖抑制等を介して免疫応答を抑制し、再感染等のエフェクター期には主にIL-10産生亢進により間接的に免疫抑制を行うことが明らかになった。以上IL-27は、T細胞感作時とエフェクター期で、異なる機構による免疫制御効果を現すことが明らかになった。