

アジア諸国・日本の外国人多剤耐性結核患者 TLR リポカリン 2 の反応性と治療ワクチン開発の研究

研究分担者 竹田 潔 大阪大学大学院医学系研究科・免疫制御学・教授

研究要旨

結核菌感染により、肺組織でヒアルロン酸が蓄積した。ヒアルロン酸合成酵素 HAS1 HAS3の発現が、結核菌感染によりマクロファージや肺胞上皮細胞で亢進した。ヒアルロン酸合成酵素 HAS1の遺伝子欠損マウスは結核菌感染に対して高感受性であった。

A. 研究目的

自然免疫系は、病原体の宿主内への侵入を最初に察知し、種々の炎症・免疫応答を誘導する重要な免疫系である。最近、Toll-like receptor (TLR)ファミリーの機能解析により、自然免疫系の活性化機構が明らかになり、TLR を介した自然免疫系の活性化の生体防御における重要性が明らかになった。結核菌に対する生体防御においても、自然免疫系が結核菌の認識が重要な役割を果たす可能性が考えられる。これまでに、マウスを用いた我々の解析から、リポカリン2や SLPIなどの分子群が、結核感染における自然免疫応答で重要な役割を担っていることが明らかになっている。本研究では、自然免疫系による結核感染防御機構を明らかにし、多剤耐性結核菌に対する、自然免疫系の活性化を利用した新規治療ワクチンの開発への基盤を提供することを目的とする。

B. 研究方法

細胞外マトリックスを構成するヒアルロン酸の肺における蓄積を結核菌感染後に解析した。ヒアルロン酸合成酵素 hyaluronic acid synthase 1 (HAS1) HAS3の機能を解析するため、遺伝子欠損マウスを作製し、結核感染に対する感受性を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は実験動物を用いたものを含むが、実験は大阪大学動物実験指針に基づき行った。実験動物の飼育は、空調設備、照明の時間制御の整った SPF 環境化で週に1回の床敷交

換、餌水分補給を専門職員に委託し、行っている。また、毎年秋に動物慰霊祭を行っている。また実験に当たっては、麻酔操作を行い、苦痛の軽減を行うよう配慮している。

C. 研究結果

結核菌を経気道的に感染した 20 日後のマウス肺組織ではヒアルロン酸の著明な蓄積が見られた。結核菌感染によりマクロファージで、HAS1, HAS3の mRNA 発現が亢進した。結核感染した肺胞上皮細胞では、HAS3 の mRNA 発現が高くなった。そこで、HAS1, HAS3 の遺伝子欠損マウスを作製し、結核菌を経気道的に感染させ、4 週間後の肺組織における結核菌数を測定した。HAS3 欠損マウスでは、結核菌数に有意な差は認められなかったが、HAS1 欠損マウスでは結核菌が有意に増加した。

D. 考察

ヒアルロン酸合成酵素 HAS1が結核菌感染防御に関わっていることが示唆された。

E. 結論

結核菌感染により、肺組織でヒアルロン酸が蓄積した。ヒアルロン酸合成酵素 HAS1の遺伝子欠損マウスは結核菌感染に対して高感受性であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Kiyoshi Takeda : Regulation of gut homeostasis by innate immunity, The 2013 Fall Conference of the Korean Association of Immunologists 2013. 11. 7-8, Seoul, Korea
2. Kiyoshi Takeda : Regulation of gut homeostasis by innate immunity, FMSA International Symposium on Autoimmune Diseases, 2013.10-17-20, Beijing, China
3. Kiyoshi Takeda : Innate immune responses and gut homeostasis, The 33rd Korean College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, May 10-11, 2013, Seoul, Korea
4. Kiyoshi Takeda : Regulation of gut homeostasis by innate immunity, Immunology 2013, May 3-7, 2013, Hawaii, USA
5. Kiyoshi Takeda : Host-microbial interplay, 42nd JSI Annual Meeting 12. 11-13, 2013, Chiba
6. Kiyoshi Takeda : Regulation of gut homeostasis by innate immunity and lymphoid tissues in the appendix. Gremany - Japan Immunology Seminar 2013. 12.5-8, 2013 Shizuoka Japan
7. 竹田 潔 : 慢性疼痛の病態理解のための免疫・炎症メカニズム、第6回日本運動器疼痛学会、2013年12月7-8日、神戸
8. 竹田 潔 : 腸管免疫の謎を解く、日本消化器病学会 2013、2013年10月11日、東京
9. 竹田 潔 : 腸内環境因子と炎症性腸疾患—基礎研究の立場から—、第50回日本消化器免疫学会総会、2013年8月1-2日、東京

10. 竹田 潔 : 免疫系と腸管環境相互作用による腸管炎症の制御機構、第34回日本炎症・再生医学会、2013年7月2-3日、京都
11. 竹田 潔 : 自然免疫系による腸管炎症の制御機構、第19回日本ヘリコバクター学会学術集会、2013年6月28-29日、長崎

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし