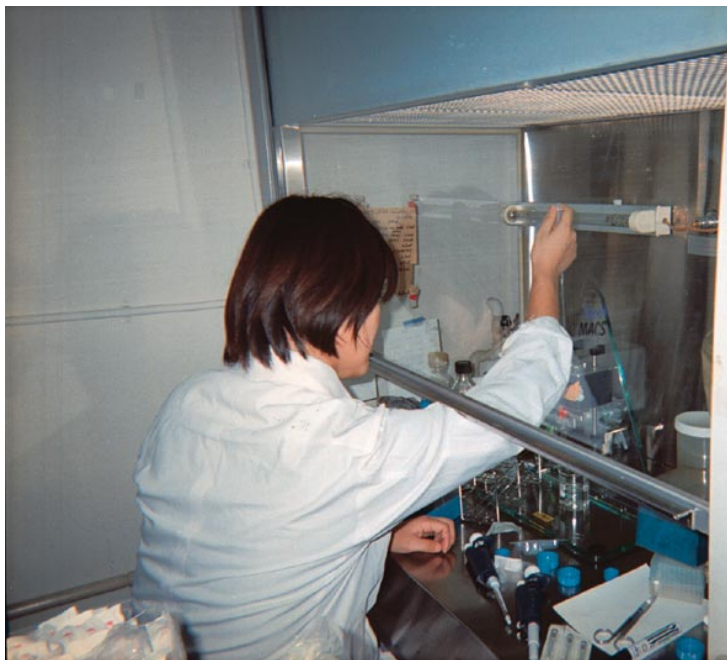


Functional analysis of cellular immunity in microbial infection

微生物感染における細胞性免疫の機能解明

プロジェクトリーダー 小 安 重 夫

慶應義塾大学 医学部 教授



1. 研究の目的

微生物感染の際に、私たちの体の中ではさまざまな細胞群が共同して感染微生物に立ち向かいます。マクロファージや好中球は侵入してきた微生物を飲み込んで消化することにより微生物を撃退します。これに対してB細胞というリンパ球は抗体という分子を作ります。抗体は微生物や微生物が作る毒素などに結合する物質です。腸管感染症などを引き起こす微生物感染に対しては、抗体は特に威力を発揮します。3種混合ワクチンを始めとするさまざまな予防接種はB細胞というリンパ球に抗体という分子を作らせるために行うのです。ウイルス、細菌、原虫などの微生物感染への防御法として、ワクチンは大事な役割を果たし、それに加えて抗生物質を始めとするさまざまな薬剤が開発されたことにより、微生物感染は過去のものと考えられるに至りました。しかし実は結核は未だに毎年三千人の死者を出しており、またMRSAなどの薬剤耐性菌の出現によって抗生物質の万能神話も崩れようとしています。結核を始めとする再興感染症やO157やエイズなどの新興感染症は21世紀の我々の社会を脅していくでしょう。薬剤耐性を獲得した微生物の場合には、生体の免疫系の活性化によって感染に対処することが特に重要と考えられ、宿主免疫系の効率の良い活性化の方法を探ることが求められています。本プロジェクトでは、結核やウイルス感染防御に重要な細胞性免疫反応を担うマクロファージ、ナチュラルキラー細胞やT細胞がどのようにしてさまざまな微生物感染に立ち向かうかを明らかにし、その結果をもとに宿主免疫系の人為的調節による生体防御機構の効率的活性化を目指しています。



rag-2 ノックアウトマウスは免疫不全マウスです。蒸気滅菌した飼育箱や飲用水を使用し、フィルターを通した清浄空気を送風した無菌的な状態で飼育されています。

2. 研究の内容

抗体が細菌の作る毒素やウイルスに結合して毒素を無毒化したり、ウイルスの感染性を失わせたりすることによって私たちの体を守るような免疫反応を、液性免疫と呼びます。一方、ウイルスは細胞の中に侵入して細胞内に感染します。また結核菌はマクロファージに飲み込まれても消化されず、細胞内で増殖し続けます。こうなると抗体は感染微生物に届きませんから無力です。細胞内に侵入した微生物に対抗するのが細胞性免疫です。T細胞というリンパ球は微生物が侵入した細胞を正常な細胞と見分ける能力を持ち、感染細胞を攻撃して除去します。また、感染マクロファージを見つけ出して、サイトカインと総称される一群のホルモン様の物質を作り出すことによって、マクロファージが細胞内に侵入した微生物を消化することを助けます。またナチュラルキラー（NK）細胞と呼ばれるリンパ球も、サイトカインを作ることによってマクロファージやT細胞を助けます。私たちは免疫反応にかかわる免疫担当細胞がどのようにして生まれてくるのか、そして微生物感染においてどのように行動して生体防御に機能していくのかを以下のような系を用いて研究しています。

（1）微生物感染における液性免疫反応と細胞性免疫反応の調節機構

液性免疫反応も細胞性免疫反応も、その機能が発揮されるためにはT細胞、中でもヘルパーT細胞と呼ばれる細胞が必要です。ヘルパーT細胞にもTh1細胞と呼ばれるものとTh2細胞と呼ばれる2種類が存在し、前者が細胞性免疫反応に、後者が液性免疫反応の活性化に機能します。従って、感染源によってどちらの免疫反応を活性化するかが生体防御にとって重要です。一方、液性免疫反応と細胞性免疫反応のどちらが誘導されやすいかに、遺伝的な要素が関係することが分かっています。そこで私たちは、液性免疫反応と細胞性免疫反応の誘導がどのような免疫担当細胞の働きで決定されるのか、どのような遺伝的要素が関与するのかを、rag-2ノックアウトマウスという免疫不全マウスを用いて検討しています。このマウスはT細胞やB細胞を全く持たないために微生物感染に対抗できません。正常マウスの骨髄を移植するとT細胞やB細胞を回復させることができ、このようなマウスは微生物感染に抵抗できます。そこでさまざまな遺伝的背景を持ったマウスから骨髄やリンパ球を移植して免疫系を部分的に回復させた後、細胞内に寄生するリステリア菌や原虫のリーシュマニア、さらに食中毒の原因ともなるサルモネラ菌などの微生物感染に対する反応性を調べ、どのような細胞が液性免疫反応や細胞性免疫反応の機能に重要であるかを明らかにしようとしています。

（2）免疫担当細胞の分化機構

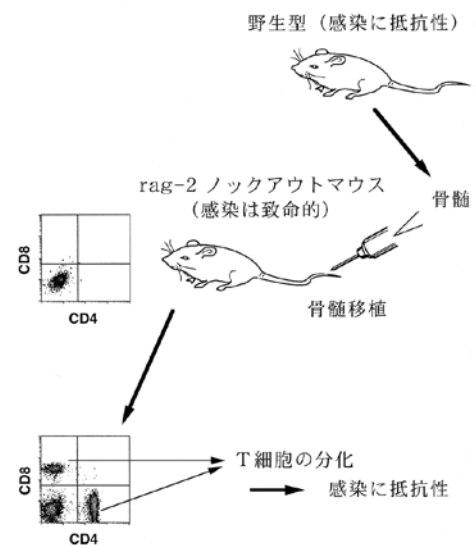
体中のリンパ節や脾臓、肝臓などの組織にはたくさんのリンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞が存在し、常に私たちの体を守っています。また私たちは腸管に多くの細菌を持っていますが、同時に腸管には多くのリンパ球が存在し、有害な細菌などから腸管の粘膜組織を守っています。本プロジェクトでは、これらの細胞がどのようにして生まれてくるかを明らかにしようとしています。これまでに私たちはB細胞ができるためにはPI3キナーゼという酵素の働きが重要であることを見つけました。さらに、この酵素が無いとB細胞が働くことができないこともを見つけました。また、この酵素が無いマウスは本来は細胞性免疫反応によって撃退できる種々の細菌感染に抵抗できません。現在、細胞性免疫反応においてこの酵素の働きを必要としている細胞を突き止めようとしています。また、腸管にT細胞が生まれてくる組織があることを突き止め、これをクリプトパッチと名付けました。免疫担当細胞がどのようにして生まれてくるかを知り、さらにその機能がどのようにして調節されるかを知ることができれば、将来的には、その機能を人為的に調節する方法を探ることによって、さまざまな感染症と効率良く戦う方法を見つけることができると期待して、私たちは研究を進めています。

3. 研究の体制

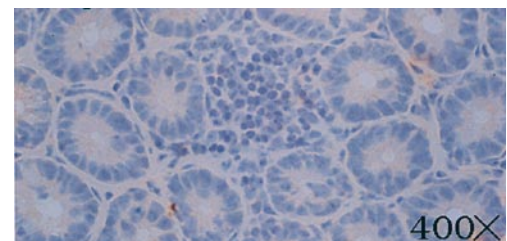
期 間：1997年8月から2002年3月

構 成：微生物感染における液性免疫反応と細胞性免疫反応の調節機構をテーマにする2名、免疫担当細胞の分化機構をテーマにする2名がコアメンバーとなり、4つの研究室で計20名の研究者および技術職員が協力して研究を進めています。

実施場所：慶應義塾大学医学部で研究を行っています。



rag-2ノックアウトマウスに正常マウスの骨髄を移植するとT細胞やB細胞を回復させることができます。



腸管の微絨毛の間にはクリプトパッチと名付けた、腸管のT細胞の生まれる場所があります。微絨毛に囲まれて小さな細胞が集まっているところ（中央上部）がクリプトパッチです。