

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 病原微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発

2. 研究代表者名： 小安 重夫（慶應義塾大学医学部 教授）

3. 研究概要

本研究の目的は、病原微生物と宿主免疫担当細胞の相互作用の解析を通じて病原微生物の共生戦略の分子機構を解明し、新たな治療法の開発に資することである。特に感染の検知から獲得免疫へ橋渡しをする細胞として樹状細胞に注目し、ヘリコバクターと腸管病原性大腸菌（EPEC）を取り上げて研究を進めている。樹状細胞は抗原をT細胞へ提示するが、抗原提示の効率は特異的な免疫反応の感度を決定する。同時に樹状細胞はサイトカイン発現を介して免疫の質を決定する。病原細菌がどのように樹状細胞によって捕捉されて特異的な抗原が提示されるかを理解するとともに、病原細菌が樹状細胞機能に干渉して免疫系から逃れる分子機構を明らかにすることを旨とする。病原細菌の戦略を理解し、さらにその裏をかくことで新たな治療法の開発に貢献できると期待される。

4. 中間評価

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究では、マウスを用いた個体レベルでの感染モデル系を樹立し、*in vitro*と*in vivo*の両面から病原細菌の戦略を解析するシステムを立ち上げた。これらのモデルを用いて樹状細胞の機能を精査し、さらに病原細菌の戦略の解明が進められている。今後、宿主免疫系の応答を調節して感染に対抗する手段の開発の手がかりを得ることを期待したい。また、樹状細胞によるクロスプレゼンテーションの分子機構を明らかにし、抗原提示の効率良い手法の開発に繋げて欲しい。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

1)ヘリコバクターの感染が腸管のパイエル板で検知されることを初めて明らかにした。今後、パイエル板での抗原捕捉と胃炎発症との関連を解明する。2)EPECは、エフェクター分子EspHによって樹状細胞のPI3K経路を抑制し、IL-12の発現を亢進して自らに有利なTh1環境を宿主に誘導することを*in vitro*と*in vivo*の両方から明らかにした。さらに樹状細胞のPI3K経路を抑制することで、*in vitro*ではTh1反応の誘導が可能であることを示した。3)樹状細胞によるクロスプレゼンテーションに小胞体品質管理機構が関与することを明らかにした。今後は、EspH→PI3K→IL-12→Th1経路に対する宿主免疫系の治療戦略の確立を目指して欲しい。

4 - 3. 今後の研究に向けて

1)ヘリコバクターの抗原によって刺激されたT細胞が胃に到達する分子機構ならびにT細胞と胃上皮細胞の相互作用による炎症の発症機序を明らかにする。2)EspHの作用機序の分子機構の詳細を明らかにする。上記2つの研究から、腸管における樹状細胞の機能、すなわち抗原の捕捉、成熟因子と成熟機構、サイトカイン発現調節の詳細の解明が進むことを期待したい。3)抗原提示の点からは、クロスプレゼンテーション経路を増強するアジュバントの研究ならびに樹状細胞のPI3K経路を抑制することで、*in vivo*においてもTh1反応の誘導の可能性を検討する。これらの基礎

的研究を深める一方、感染症治療・制御法の開発に向けた研究戦略につなげることが望まれる。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

多くの微生物の中で、宿主免疫系を逃れる戦略を獲得したものが病原微生物として宿主に病態を誘導する。したがって病原微生物感染の治療法の開発には微生物の戦略を個体レベルで病原因子の解析することが重要である。本研究では、in vitroとin vivoの解析系を駆使し病原微生物の検知の第一線にある樹状細胞の機能を解析し、病原微生物の戦略を明らかにし、抗原提示やサイトカイン発現を介して人為的に免疫系に介入することで新たな治療法の開発につなげて欲しい。

4 - 5 . 総合的評価

病原微生物の宿主免疫系との共生戦略は長い間の深題であり、本研究ではPI3KとEPECとの相互作用から病原体の共生戦略の解明が進められている。基礎研究は計画通り進んでいるが、治療・制御法の開発は着手されていない。EPEC の治療につながる成果に導くよう更なる発展を期待したい。今後は、基礎的研究を深める一方、感染症治療制御法の開発に向けた研究戦略を進めて欲しい。