

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08946

研究課題名(和文)L型ハンセン病の病態形成における免疫グロブリン分解産物が及ぼす役割の解明

研究課題名(英文)Roles of cleaved immunoglobulins in pathophysiology of lepromatous leprosy

研究代表者

阿戸 学 (Ato, Manabu)

国立感染症研究所・ハンセン病研究センター 感染制御部・部長

研究者番号：20392318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ハンセン病の症状や感染の重篤度には、宿主免疫が関わっている。しかし、どのような分子機構によって、Th2免疫応答が優位となるL型の病態を呈するか不明である。近年、L型ハンセン病のバイオマーカー候補として、免疫グロブリン様受容体LILRA2が同定された。ハンセン病病変におけるLILRA2発現を解析するため、ハンセン病皮膚病理組織13例のサンプルで、LILRA2-Fc融合タンパクによる結合物検出を試みた。その結果、陽性細胞はハンセン病皮膚組織に認められたが、感染細胞ではなく、肥満細胞で陽性反応が認められた。肥満細胞は非特異反応が多いため、本所見と病態との関連につき、更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、L型ハンセン病病変部位のLILRA2発現および免疫グロブリン部分分解産物の存在について確認し、ヒトから分離したLILRA2発現白血球亜群細胞及びハンセン病動物感染モデルを用いて、免疫グロブリン分解産物がらい菌感染免疫応答へ及ぼす影響を解析し、L型ハンセン病の誘導因子を解明することを目的とする。これらが判明すれば、ハンセン病の病態の解明につながり、ハンセン病の予防、早期診断と早期治療の開始、発症ハイリスク者の発症予防対策等に対し、大いに貢献することが可能となる。

研究成果の概要(英文)：Host immunity plays a role in the symptoms of leprosy and the severity of infection. However, it is unclear what molecular mechanisms are responsible for the predominance of Th2 immune responses in Lepromatoid leprosy. Recently, the immunoglobulin-like receptor LILRA2 was identified as a candidate biomarker for Lepromatoid-type leprosy. To analyze LILRA2 expression in leprosy lesions, we attempted to detect its binding by LILRA2-Fc fusion protein in 13 leprosy skin tissue samples. As a result, positive cells were found in leprosy skin tissues, but positive reactions were observed in mast cells, not in infected cells. Because mast cells nonspecifically react with some ligands, further investigation is needed to determine the relationship between this finding and the pathogenesis of leprosy.

研究分野：感染症学

キーワード：免疫グロブリン ハンセン病 免疫グロブリン様受容体

1. 研究開始当初の背景

ハンセン病は致死性の感染症ではないが、治療開始が遅れると皮膚病変と神経障害に起因する不可逆性の後遺障害をきたし、偏見・差別も伴い社会生活を営む上で重大な損失を招くことになる。従って、早期診断、早期治療、および発症リスクの高い濃厚接触者のリスク評価を可能にするハンセン病病態や免疫応答の理解と、それに基づく診断法の開発・治療ガイドラインの改良が早急に求められている。我が国では、新規患者の発生は年間1-3名程度と積極的な公衆衛生対策を必要とする疾患ではなくなっているが、世界的には年間少なくとも20万人の新規患者が認められ、その減少は鈍く、WHOは2017年に「顧みられない熱帯病」に指定するなど、依然として国際的には公衆衛生学的課題となっている。

ハンセン病は多様な症状を示す感染症であるが、その症状の多彩さや感染の重篤度には、宿主免疫が大きく関わっている。らい菌に感受性を有するヒトがらい菌に曝露して感染が成立しても、発症するかどうかは、患者の免疫能の強度に依存している。また、早期 indeterminate (I) 型病変を発症したとしても、その後病変が進展するか、自己限局性で治癒へ向かうかについても免疫応答の質と強さによって決定される。病状が進展した場合でも、ある程度の免疫が保たれている患者は Th1 免疫応答優位の Tuberculoid (T) 型の病態を示し、病変部にほとんど菌を認めないことから、WHO 分類では少菌型 (Paucibacillary: PB) と言われ、短期間の治療で治癒する。一方、Th2 免疫応答が優位となる Lepromatous (L) 型の病態では、多数のらい菌を伴う病変が全身に広がり、多菌型 (Multibacillary: MB) と言われ、治癒にも長期間を要し、接触者の感染源となる可能性もある。以上のように、発症や病型が患者の免疫能に依存することは古くから知られているが、どのような分子機構によって、特定の病型を呈するようになるかは未だ不明である。これらが判明すれば、ハンセン病の予防、早期診断と早期治療の開始、発症ハイリスク者の発症予防対策など、大いに貢献することが可能となる。近年、T 型および L 型ハンセン病患者のトランスクリプトーム解析によって、L 型ハンセン病患者は、T 型ハンセン病患者に比べて、免疫グロブリン様受容体 (Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor) A2 (LILRA2、別名 LIR-7, LIR1, CD85h) の発現が有意に上昇していることが明らかになった (Bleharski et al, Science)。免疫細胞上の LILRA2 を抗体等で架橋すると、TLR-2 刺激による Th1 免疫応答を誘導するサイトカイン産生等の自然免疫応答が抑制される。また、L 型ハンセン病の皮膚病変では、蓄積したマクロファージ様細胞に LILRA2 発現が認められる。免疫応答の質と強度を左右する樹状細胞への分化が抑制され、らい菌を含む細胞内寄生抗酸菌特異的 T 細胞応答が減弱することが報告 (Lee et al, J Immunol) されている。このことが L 型ハンセン病の感染増悪機序の一因ではないかと考えられている。一方、LILRA2 は、細胞内ドメインに陽性価電アミノ酸を多数有するため、Fc 受容体鎖分子と共同して活性型シグナルを伝達すると考えられている。事実、マイコプラズマ、レジオネラ、カンジダ等細菌や真菌の保有するタンパク分解酵素によって部分分解された免疫グロブリン H 鎖が LILRA2 のリガンドであることが報告され (Hiramatsu et al, Nat Microbiol)、これらの刺激により、好中球や単球が活性化して炎症性サイトカイン産生亢進が認められるとしている。

2. 研究の目的

以上三つの LILRA2 に関する報告は、L 型ハンセン病の病態にとって、極めて重要な知見を示唆していると考えられるが、LILRA2 を介する自然免疫応答の方向性がこれらの論文で異なるため、実際のハンセン病の病態およびハンセン病動物モデルで LILRA2 リガンドである免疫グロブリン分解産物の感染に対する影響を検証し、免疫グロブリン分解産物および LILRA2 のハンセン病における役割を同定する必要がある。本研究は、ハンセン病病変部位の自然免疫細胞における LILRA2 発現およびリガンドである免疫グロブリン部分分解産物の存在について解析し、ヒトから分離した LILRA2 発現白血球亜群細胞およびハンセン病動物モデルを用いて、免疫グロブリン分解産物がらい菌感染に対する自然免疫応答、らい菌特異的獲得免疫のサイトカイン産生等で評価される免疫の質と強度を確認し、L 型ハンセン病の病態形成因子を解明することを目的とする。

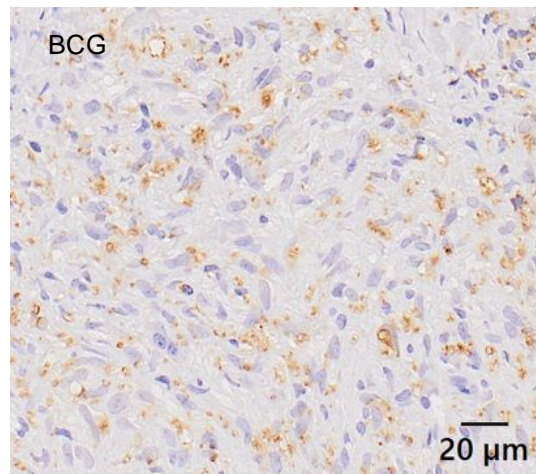
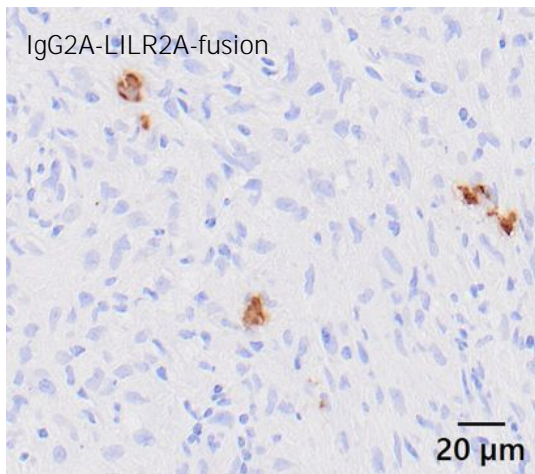
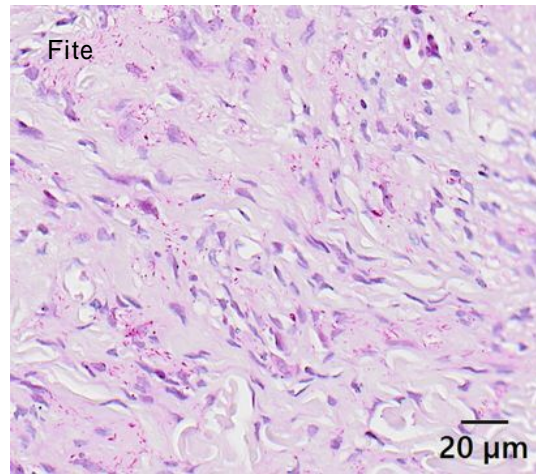
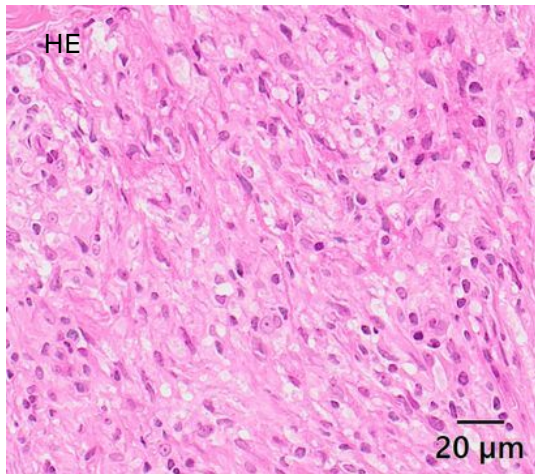
3. 研究の方法

23例の海外のハンセン病医療機関よりハンセン病患者から診療目的で採取された皮膚病理組織パラフィンブロックにつき、ヒトに対する医学研究倫理審査で承認を得て、入手した。うち10例のサンプルは、保存状態が悪く、使用できなかったため、13例のサンプルで、抗体染色の条件設定ならびに LILRA2-Fc 融合タンパクによる結合物検出を試みた。Mouse IgG2A-Fc-human LILR2A-fusion protein (~CD85H: 大阪大学より供与) で組織を染色。biotin 標識 anti-mouse IgG2A 抗体と反応させ、発色した。

4. 研究成果

LILRA2-Fc 融合タンパク結合陽性細胞はハンセン病の皮膚組織に認められたが、らい菌感染細胞

ではなく、肥満細胞で陽性反応が認められた。肥満細胞は非特異反応が多いため、本陽性所見が病態と関連があるかどうかは、更なる検討が必要と考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matono Takashi, Suzuki Shotaro, Mori Shuichi, Ato Manabu	4. 巻 110
2. 論文標題 Case Report: Borderline Lepromatous Leprosy Therapy Complicated by Type 1 Leprosy Reaction and Adverse Reactions with Dapsone and Clofazimine	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	6. 最初と最後の頁 483 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4269/ajtmh.22-0637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishizuka Shigenari, van Dijk J. Hessel M., Kawakita Tomomi, Miyamoto Yuji, Maeda Yumi, Goto Masamichi, Le Calvez Guillaume, Groot L. Melanie, Witte Martin D., Minnaard Adriaan J., van der Marel Gijsbert A., Ato Manabu, Nagae Masamichi, Cod?e Jeroen D. C., Yamasaki Sho	4. 巻 9
2. 論文標題 PGL-III, a Rare Intermediate of <i>Mycobacterium leprae</i> Phenolic Glycolipid Biosynthesis, Is a Potent Mincle Ligand	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 1388 ~ 1399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.3c00040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Fukutomi Y, Yamamoto K, and Ato M.
2. 発表標題 Elongation and septal formation of <i>M. leprae</i> .
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------