

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591103

研究課題名（和文）インターロイキン IL-13 と B-1 細胞による急性感染症予後制御機構

研究課題名（英文）Mechanisms of Interleukin-13 and B1 cells upon prognosis of acute infectious diseases

研究代表者

山本 夏男 (YAMAMOTO NATSUO)

福島県立医科大学 感染制御医学講座 講師 山本夏男

研究者番号：50466562

研究成果の概要（和文）：局所のアレルギー応答や IgE 産生などに関わる IL-13 は IL-4 と共に Th2 サイトカインであるが、近年自己免疫疾患、炎症の制御、マクロファージの機能修飾など多岐に渡る役割も報告されている。細菌及び真菌感染(気道や血流感染症)初期に、IL-13 遺伝子改変動物では野生型に比べて微生物の排除に障害がある点を *in vivo* で確認した。初期抗体 (IgM) の量や質に IL-13 の有無で変化が生じる可能性を仮説とし、その裏付けとなる結果が得られた。

研究成果の概要（英文）：IL-13 is Th2 type cytokine as investigated in various physiological functions. Pathogen elimination was impaired in IL-13 deficient (KO) mice when we challenged low dose live *S. pneumoniae*, or *C. albicans* via airway route, compared to BALB/c wild type (WT). Serum natural IgM titer was lower in IL-13 KO compared to control WT. IL-13 may affect to amount and quality of natural IgM in the primary acute infection model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：IL-13、自然抗体、IgM、M2 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

Th2 サイトカインの IL-13 は、人とマウスで相同性が高く、自己免疫、マクロファージの極性を修飾するなど、多岐に渡る生理学的な機能が報告されている。感染症に関しては、線虫症に対し、宿主保護に働く役割が報告されたが、IL-13 が細菌感染症に寄与する報告はなかった。申請者は、肺炎球菌の呼吸器感染モデルを用い、Th1 及び Th2 サイトカインの欠

損動物による肺炎感受性を以前の研究で検討した。その結果、IFN- γ や IL-4 の遺伝子改変動物では顕著でなかった生菌排除の障害が、IL-13 遺伝子改変動物で観察された。このため、この IL-13 の欠損に伴い宿主抵抗性が減弱する理由を検討する必要があると考え本研究を計画した。

2. 研究の目的

IL-13 の欠損で何故細菌感染症に対する宿

主抵抗性が変化するかを解明すること。

3. 研究の方法

野生型(BALB/c)とIL-13遺伝子欠損マウスに、肺炎球菌(臨床分離株)あるいはATCC18804(*C. albicans*標準株)を経静脈感染あるいは鼻腔より経気道感染を行い、肺内CFU量および肺懸濁液中のサイトカイン産生量、炎症細胞の動態、血清IgMの定量、affinity assayなどを行い比較検討した

4. 研究成果

肺炎球菌の低量投与による感染初期には、IL-13 欠損動物で感染抵抗性が減弱した。この際、感染初期の自然抗体である IgM 産生は IL-13 欠損動物の血清中で低値であり、感染抵抗性の減弱する理由の一つと考えられた。

肺炎球菌ないしはカンジダ標準株(高投与量)気道感染時には、感染後一日以内に IL-13 欠損動物で微生物の排除が野生型に比べて改善した。前述の IgM による宿主保護機構(低量投与)とは異なる機序を更に検討した。貪食細胞の機能を IL-13 が抑制することで宿主抵抗性が逆に障害されると考えられる結果が、in vivo と in vitro で得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

山本夏男、金光敬二、B-1B 細胞と呼吸器疾患、炎症と免疫、2010、63(377)-70(384)

[学会発表] (計12件)

① 阿部良伸、山本夏男 他、カンジダ属の気道感染時における、IL-13 に依存した宿主応答の解析、第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013 6月横浜

② 山本夏男、阿部良伸、金光敬二 他、AID と MyD88 に依存した、腹腔内 B1a 細胞移入による急性肺炎の改善効果、第 86 回日本感染症学会学術講演会、2012 4月長崎

③ Ishii Keiko、Yamamoto Natsuo、Kawakami Kazuyoshi et al. Role of Dectin-2 in the host defense against *S. pneumoniae* infection, 99th Annual Meeting of American Association of Immunologists, 2012 May Boston, USA

④ Yamamoto Natsuo、Abe Yoshinobu、Nakazawa Naomi、Kanemitsu Keiji、Innate protective responses of B1-like cells dependent on activation-induced cytidine deaminase (AID) and interleukin-13, 研究連携セミナー、2012 12月 福島医科大学内 福島市

⑤ Natsuo Yamamoto、SM Kerfoot、PW Askenase、Toshinori Nakayama et al. Novel protective role of IL-13 in sepsis and respiratory infection against

commensal microbes. The Japanese Society for Interferon and Cytokine Research, 2011 May, Osaka

⑥ Yamamoto Natsuo et al. Protective role of IL-13 in sepsis and respiratory infection against *S. pneumoniae*. 2011 The Japanese Society for Immunology, 2011 Nov. Chiba

⑦ Miyazato Akiko、Yamamoto Natsuo、Kawakami Kazuyoshi et al. Involvement of TLR9 signaling in mouse model of *Candida albicans* systemic infection. 2011 The Japanese Society for Immunology, 2011 Nov. Chiba

⑧ 山本夏男、中山俊憲、川上和義、賀来満夫、金光敬二、常在微生物による肺炎及び血流感染に対する IL-13 の宿主保護的な役割、第 22 回日本生体防御学会学術総会、2011 6月 那覇市(沖縄)

⑨ 山本夏男、金光敬二 他、血流感染時に宿主保護的に関わる IL-13 の役割、第 60 回東日本感染症学会、2011 10月 山形市

⑩ Yamamoto Natsuo et al. Protective roles of IL-13 in sepsis and acute airway infection with B-1a cell function. 48th Infectious Disease Society of America (IDSA) annual meeting 2010 Oct. Vancouver, Canada

⑪ Miura Saori、Yamamoto Natsuo、Kanemitsu Keiji et al. Protective roles of B-1a cells and IL-13 in sepsis and acute airway infection with *S. pneumoniae*. 第 36 回生体防御学会、2010 7月 仙台

⑫ 山本夏男、今福裕司、金光敬二 他、IL-13 に依存した B-1 細胞機能と液性因子による急性感染症感受性制御機構、第 84 回日本感染症学会総会、2010 4月 京都

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

Allergy and Clinical Immunology, Yale
University

[http://medicine.yale.edu/intmed/allergy/
people/philip_askenase_profile](http://medicine.yale.edu/intmed/allergy/people/philip_askenase_profile)

医学部医学科 感染制御医学講座、福島医科
大学研究者データベース

[http://www.fmu.ac.jp/kenkyu/Profiles/39/
/0003823/profile.html](http://www.fmu.ac.jp/kenkyu/Profiles/39/0003823/profile.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

()

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：