

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2006～2010
 課題番号：18073016
 研究課題名 寄生虫感染と宿主応答

研究課題名 Infection with parasites and landlord response

研究代表者

中西 憲司 (NAKANISHI KENJI)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：60172350

研究分野：免疫学、アレルギー学、寄生虫学
 科研費の分科・細目：医歯薬学・寄生虫学（含衛生動物学）

キーワード：L.major、Th1/Th2 応答、腸管寄生線虫、好塩基球、IL-18、IL-33

1. 研究計画の概要

既に、マクロファージに感染する *Leishmania major* (L.major) が Th1 応答で排除され、一方、腸管に寄生する線虫が Th2 応答で排除されることが明らかとなっている。そこで本研究では宿主応答に及ぼす IL-27 と IL-33 の影響と、好塩基球の Th2 応答に対する作用を解明する。

(1) BALB/c に L.major を感染させると Th2 優位の免疫応答が誘導されマウスは感染死する。本研究では IL-27 を投与することで Th1/Th2 バランスがどの様に変化するか、また宿主の防御力が向上するか等を解明する。
 (2) 好塩基球は腸管寄生線虫を感染させたマウスで増加する。本研究では、IL-33 の好塩基球に対する活性化作用と、好塩基球の有する Th2 応答に対する増強作用を解明する。

2. 研究の進捗状況

IL-27 の L.major 感染宿主に対する作用

(1) IL-27 を L.major 感染マウスに一週間連続投与すると、Th2 応答は抑制され、一方、Th1 応答は増強され、感染は著明に抑制された。更に、IL-27 を過剰発現させた Transgenic mouse は L.major 感染に対して抵抗性を示した。

(2) ①IL-33 の好塩基球に対する作用

IL-33 は好塩基球を直接刺激して IL-4、IL-13 の産生を誘導した。正常マウスに IL-33 を投与すると肺と腸上皮でムチン産生が誘導された。T/B 細胞を欠損したマウスに IL-33 を投与した場合も、正常マウスと同様のムチン産生が誘導された。各種 KO マウスを用いて検討した結果、IL-33 は ST2/MyD88 依存的に IL-13 の産生を誘導することが明らかとなった。

②好塩基球の Th2 細胞の誘導能

骨髄由来の好塩基球、あるいは脾臓由来の好塩基球は MHC クラス II 分子、CD80/86 分子を構成的に発現している。そして、好塩基球は抗原蛋白を取り込み MHC クラス II 分子に結合して T 細胞に提示する。更に抗原/抗原特異的 IgE 複合体は低濃度であっても効率よく好塩基球に取り込まれる。IgE 複合体を取り込んだ好塩基球は IL-4 を産生するとともに抗原蛋白由来のペプチドを MHC クラス II 分子に結合して T 細胞に抗原刺激と IL-4 刺激を与える。結果、T 細胞は Th2 細胞になる。即ち、好塩基球は抗原特異的 Th2 細胞を誘導する APC 細胞として極めて重要である。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。免疫学またアレルギー学的に最も重要と考えられる Th2 応答の誘導機序を解明できた。その他の予定もほぼ順調に達成されている。

4. 今後の研究の推進方策

腸管寄生虫に対する IgG1 と IgE の防御作用が解明がなされていないのでその研究を推進したい。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 48 件) すべて査読有

① Kosaka, H., Yoshimoto, T., Fujimoto, J. and Nakanishi, K. (2008) Interferon- γ is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. *Nat. Med.*, 14, 437-441.

② Kondo, Y., Yoshimoto, T., Yasuda, K., Futatsugi-Yumikura, S., Morimoto, M., Hayashi, N., Hoshino, T., Fujimoto, J. and

Nakanishi, K. (2008) Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int. Immunol.*, 20, 791-800.

③ Arizono, N., Nakanishi, K., Horii, T. and Tanabe, K. (2007) Progress in the molecular biology of malaria and the immunology of nematode infections. *Trends Parasitol.*, 23, 175-181.

④ Sawaki, J., Tsutsui, H., Hayashi, N., Yasuda, K., Akira, S., Tanizawa, T. and Nakanishi, K. (2007) Type 1 cytokine/chemokine production by mouse NK cells following activation on their TLR/MyD88-mediated pathways. *Int. Immunol.*, 19, 311-320.

⑤ Yoshimoto, T., Yoshimoto, T., Yasuda, K., Mizuguchi, J. and Nakanishi, K. (2007) IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation. *J. Immunol.*, 179, 4415-4423.

⑥ Terada, M., Tsutsui, H., Imai, Y., Yasuda, K., Mizutani, H., Yamanishi, K., Kubo, M., Matsui, K., Sano, H. and Nakanishi, K. (2006) Contribution of IL-18 to atopic dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 8816-8821.

⑦ Ishikawa, Y., Yoshimoto, T. and Nakanishi, K. (2006) Contribution of IL-18-induced innate T cell activation to airway inflammation with mucus hypersecretion and airway hyperresponsiveness. *Int. Immunol.*, 18, 847-855.

⑧ Omoto, Y., Tokime, K., Yamanaka, K., Habe, K., Morioka, T., Kurokawa, I., Tsutsui, H., Yamanishi, K., Nakanishi, K. and Mizutani, H. (2006) Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. *J. Immunol.*, 177, 8315-8319.

[学会発表] (計 102 件)

① Nakanishi, K. and Yoshimoto, T. (2008) Basophils induce and augment Th2 response. (シンポジウム) 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 12.1-3, 京都. (日本免疫学会総会・学術集会記録, 38, 2, 2008.)

② 中西憲司 (2007) Induction of Th2/IgE-independent allergic inflammation by IL-18. (招待講演) 第 20 回内藤コンファレンス「自然免疫の医学・生物学 [Ⅲ]」, 10.9-12. 神奈川. (抄録集, 53, 2007.)

③ Nakanishi, K. (2006) The role of IL-18 in intrinsic allergic diseases. (Symposium) RCAI-JSI International symposium of Immunology, 6.16-18, Yokohama.

④ Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K. (2006) IL-18 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type-2 innate immunity. 11th international congress of parasitology, 8.6-11, Glasgow, Scotland U.K.

⑤ Yoshimoto, T., Yoshimoto, T., Yasuda, K., Mizuguchi, J. and Nakanishi, K. (2006) IL-27 inhibits Th2 responses in vitro and in vivo by suppressing GATA-3 expression; demonstration of its protective role against Leishmaniasis. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 12.11-13, 大阪

[図書] (計 4 件)

[産業財産権]

○ 出願状況 (計 6 件)

① 名称: Th2 細胞誘導用組成物および Th2 型疾患の治療組成物、ならびにこれらの利用。

発明者: 中西憲司、善本知広

権利者: 兵庫医科大学

種類: 特許

番号: 特願 2008-281930

出願年月日: 2008 年 10 月 31 日

国内外の別: 国内

② 名称: 気管支喘息発症モデル動物およびその作製方法、並びにその利用

発明者: 中西憲司、善本知広

権利者: 科学技術振興機構

種類: 特許

番号: 特願 2006-124354

出願年月日: 2006 年 4 月 27 日

国内外の別: 国内