

令和元年6月11日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08762

研究課題名(和文) 代謝調節薬による T細胞依存的抗マラリア免疫亢進の機構解析

研究課題名(英文) Mechanisms of metformin-enhanced gamma delta T cell response during plasmodium infection.

研究代表者

都田 真奈 (MIYAKODA, Mana)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：30398151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：世界三大感染症の一つあるマラリア感染症では免疫が減弱され、免疫記憶ができにくいことが知られている。今のところ、抗マラリア免疫を増強する手段は明らかではない。本研究では、経口糖尿病治療薬メトホルミンの新たな効能として抗寄生虫防御免疫増強作用を発見し、その機序を解析した。マウスモデルを用いた研究により、メトホルミンは T細胞の糖代謝に影響を及ぼさないが、S6蛋白質のリン酸化を維持し、その増殖を促すことを明らかにした。これにより、メトホルミンの免疫細胞に対する新規的作用機序を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリア感染症に対して免疫記憶ができにくく、現在までに有効なワクチンはない。さらに耐性菌の出現することにより、開発した抗マラリア薬もすぐに使えなくなってしまう。このようなことから、マラリア原虫に対する免疫応答増強法の確立は、マラリア撲滅に向けた戦略の一つであると考えられる。本研究では、メトホルミンが T増殖を増強することを明らかにし、撲滅に一步近づけたと考えている。

研究成果の概要(英文)：We tried to investigate that the novel effects of metformin, anti-diabetic drug, on the immune responses against plasmodium parasites. Plasmodium infection is one of the severe infections in the world. The immune responses against plasmodium infection are impaired and enough immunological memory is not able to be established. It is important to research the way that enhance immune responses during plasmodium infection. In mouse malaria model, we found that metformin increased the number of gamma delta T cells. Metformin affect neither glycolysis nor mitochondrial respiration in gamma delta T cells although it has been reported that the drug regulates the metabolisms of hepatocytes and skeletal muscle cells. We found that phosphorylation on S6 protein is up-regulated in gamma delta T cells. Therefore, our findings indicated the novel mechanism of metformin on proliferation of gamma delta T cells.

研究分野：感染免疫学

キーワード：マラリア メトホルミン T細胞

1. 研究開始当初の背景

世界三大感染症の一つあるマラリア感染症では免疫が減弱され、免疫記憶ができにくいことが知られている。今のところ、抗マラリア免疫を増強する手段は明らかではない。本研究に先立ち、我々は、経口糖尿病治療薬メトホルミンの新たな効能として抗寄生虫防御免疫増強作用を発見し、特に T細胞の数を著しく増加させることを見出した。

2. 研究の目的

本研究では、『メトホルミンによるマラリア原虫排除亢進が、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の免疫抑制解除によるのではなく、T細胞の活性化に由来するのではないか』との仮説を立て、これを検証することとした。そのために、以下の2点を明らかにしようと試みた。【研究1】メトホルミンによる原虫排除亢進が T細胞依存的であるか。【研究2】メトホルミンはどのような機序で T細胞を増加させるか。

3. 研究の方法

本研究では、主に弱毒株マラリア原虫 *P. yoelii* 17XNL をマウスに感染後、感染率の測定や免疫応答を解析した。メトホルミン投与はヒトへの応用を考え、飲水に溶解した。

具体的方法【研究1】マウスから T細胞の除去するためにGL3抗体を継続的に投与した。T細胞除去マウスと非除去マウスの感染率を比較した。感染率は末梢血スメアールをエオシニングムザ染色し、顕微鏡下で感染細胞を計測した。【研究2】メトホルミン投与マウスと非投与マウスの脾細胞を回収し、細胞の増殖、アポトーシス、サイトカイン産生能、活性化・分化マーカーの発現、グルコースの取り込み、ミトコンドリア大きさ/量、細胞内シグナル伝達をフローサイトメトリーで比較した。

4. 研究成果

【研究1】 T細胞除去マウスでもメトホルミンの効果は見られたことから、メトホルミンによって増加した T細胞は原虫排除亢進には関与しないことがわかった。【研究2】メトホルミンは T細胞の活性化・分化、機能、糖代謝、ミトコンドリアの大きさ/量に影響を及ぼさないが、S6蛋白質のリン酸化を維持させることが明らかにした。これにより、メトホルミンの免疫細胞の増加メカニズムとしてS6蛋白質のリン酸化維持という新規の作用機序を明らかにすることができた (Miyakodaら、FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, 2018年 fimmu.2018.02942)

今後はメトホルミンの原虫排除促進機序として、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、抗体の関与、さらには免疫記憶へ影響を解析して行く予定である。将来的には、マラリアワクチンや治療における抗寄生虫防御免疫増強法の確立を目指したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

1. Nakamae S, Kimura D, Miyakoda M, Sukhbaatar O, Inoue SI, Yui K. Role of IL-10 in inhibiting protective immune responses against infection with heterologous Plasmodium parasites. *Parasitology international* 70, 5-15, 2019, doi: 10.1016/j.parint.2019.01.003. 査読有り

2. Miyakoda M, Bayarsaikhan G, Kimura D, Akbari M, Udono H, Yui K. Metformin Promotes the Protection of Mice Infected With Plasmodium yoelii Independently of gamma delta T Cell Expansion. FRONTIERS IN IMMUNOLOGY fimmu.2018. 02942 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02942. 査読有り
3. Maeda K, Yoneda M, Nakagawa T, Ikeda K, Higashi M, Nakagawa K, Miyakoda M, Yui K, Oda H, Inoue S, Ito T. Defects in centromeric/pericentromeric histone H2A T120 phosphorylation by hBUB1 cause chromosome missegregation producing multinucleated cells. Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms 23(10) 828-838 2018, doi: 10.1111/gtc.12630. 査読有り
4. Miyakoda M, Honma K, Kimura D, Akbari M, Kimura K, Matsuyama T, Yui K. Differential requirements for IRF4 in the clonal expansion and homeostatic proliferation of naive and memory murine CD8⁺ T cells. European journal of immunology 48(8) 1319-1328 2018, doi: 10.1002/eji.201747120. 査読有り
5. Akbari M, Kimura K, Bayarsaikhan G, Kimura D, Miyakoda M, Juriasingani S, Yuda M, Amino R, Yui K. Nonspecific CD8⁺ T Cells and Dendritic Cells/Macrophages Participate in Formation of CD8⁺ T Cell-Mediated Clusters against Malaria Liver-Stage Infection. Infection and immunity 86(4) 2018, doi: 10.1128/IAI.00717-17. 査読有り
6. Bayarsaikhan G, Miyakoda M, Yamamoto K, Kimura D, Akbari M, Yuda M, Yui K. Activation and exhaustion of antigen-specific CD8⁺ T cells occur in different splenic compartments during infection with Plasmodium berghei. Parasitology international 66(3) 227-235 2017, doi: 10.1016/j.parint.2017.01.022. 査読有り

〔学会発表〕(計5件)

1. 経口糖尿病治療薬メトホルミンによるマラリア免疫記憶増強のメカニズムの検討. 都田真奈, 木村大輔, 井上信一, Bayarsaikhan Ganchimeg, 木村一美, 鶴殿平一郎, 由井克之. 第88回日本寄生虫学会 2019年3月
2. 代謝調節薬メトホルミンによるマラリア原虫に対する防御免疫応答増強機構の解明. 都田真奈, 木村大輔, BAYARSAIKHAN Ganchimeg, 木村一美, 鶴殿平一郎, 由井克之. 第87回日本寄生虫学会大会 2018年2月
3. メトホルミンによるマラリア原虫排除亢進メカニズムの解明. 都田真奈, BAYARSAIKHAN Ganchimeg, 木村大輔, AKBARI Masoud, 木村一美, 鶴殿平一郎, 由井克之. 第86回日本寄生虫学会大会2017年5月
4. Metformin enhances immune responses against infection with malaria parasites. Miyakoda Mana, Bayarsaikhan Ganchimeg, Kimura Daisuke, Akbari Masoud, Kimura Kazumi, Udono Heiichiro, Yui Katsuyuki. International congress of Tropical medicine and malaria 2016年9月 オーストラリア
5. メトホルミンによるマラリア原虫感染に対する防御免疫亢進機構の解明. 都田真奈, BAYARSAIKHAN Ganchimeg, 木村大輔, AKBARI Masoud, 木村一美, 鶴殿平一郎, 由井克之. 日本インターフェロン・サイトカイン学会 2016年4月

〔図書〕(計1件)

1. マラリア原虫感染とT細胞反応、都田真奈，木村大輔、BioClinica 6(2) 134 137-137、2017年、北隆館

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/im/>

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：由井 克之

ローマ字氏名：YUI, Katsuyuki

研究協力者氏名：鵜殿 平一郎

ローマ字氏名：UDONO, Heiichiro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。