

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16229

研究課題名(和文) IL-17を介した肺炎球菌肺炎制御機構の解明

研究課題名(英文) Biological significance of IL-17 in host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection

研究代表者

赤堀 ゆきこ (Akahori, Yukiko)

国際医療福祉大学・成田保健医療学部・助教

研究者番号：80782961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肺炎球菌感染におけるIL-17AとIL-17Fの役割の解明を目的とした。本研究により、IL-17A欠損マウスが肺炎球菌感染に対し感受性が増加するのに対し、IL-17F欠損マウスは抵抗性であることが明らかになった。また、遺伝子発現の網羅的解析から、リポカリン産生がIL-17A欠損マウスでは増加するのに対し、IL-17F欠損マウスでは低下することが明らかになった。更に、感染マウスの肺組織から、IL-17産生細胞として自然リンパ球及びgdT細胞を同定した。以上から、IL-17AおよびIL-17Fは肺炎球菌感染に対し重要な役割を果たすが、逆作用もつことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究から肺炎球菌感染の臨床肺サンプルにおいて、IL-17Aの産生低下が肺炎球菌感染の重症化と関連していることや、病理知見においてIL-17A産生細胞の肺集積が認められていたが、IL-17の役割は不明であった。本研究により、IL-17AおよびIL-17Fの肺炎球菌肺炎における役割が明らかになった。興味深いことに、IL-17AとIL-17Fは逆の免疫作用をもつ。さらなるIL-17AおよびIL-17Fの機能解析を進めることで、肺炎球菌肺炎に対する新規治療法およびワクチン開発などにつながるものが期待される。

研究成果の概要(英文)：Interleukin-17 (IL-17) plays an essential role in host defense against pathogens. In the present study, we aimed to elucidate the role of IL-17A and IL-17F in host defense against *Streptococcus pneumoniae* (Sp) infection. We found that IL-17A-deficient mice were highly susceptible to Sp infection, whereas IL-17F-deficient mice showed increased resistance. Upon infection with Sp, lipocalin production was increased in IL-17A-deficient mice compared to WT mice, while the production was decreased in IL-17F-deficient mice. In Sp-infected mice, innate lymphoid cells and gdT cells were identified as the source of IL-17. These results suggest that IL-17A and IL-17F have distinct roles in host defense against Sp infection.

研究分野：感染免疫

キーワード：IL-17 肺炎球菌 肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による肺炎は、本邦を含む世界の感染症における重大な関心事項のひとつである。肺炎球菌は、ヒト上気道に常在する細菌で、通常、健常人には感染しないが、免疫力の弱い小児や高齢者では易感染性を示し肺炎を発症させる。実際の肺炎球菌肺炎患者の病理像では、自然免疫細胞である好中球に加え、IL-17A を産生する細胞の集積・浸潤が認められている。IL-17 は好中球の動員に關与する炎症性サイトカインであるが、肺炎球菌肺炎の病態形成における詳細な役割については不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、IL-17 の肺炎球菌感染における生体防御機構の解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 肺炎球菌肺炎と IL-17 との関連性の解析

野生型マウスに肺炎球菌を気管内投与により感染させ、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IL-17A、IL-17F 産生量をビーズアレイ法で測定した。Rorc-EGFP 改変マウスに肺炎球菌を経気管内投与により感染後、BALF および肺組織中の Rorc 陽性細胞群をフローサイトメトリーで解析した。

(2) 肺炎球菌肺炎の病態形成における IL-17 の役割の解析

野生型、IL-17A 欠損および IL-17F 欠損マウスに肺炎球菌を気管内投与により感染させ、体重および生存率を評価した。肺炎球菌感染後のマウス肺内の生菌数をコロニー形成ユニットアッセイ (CFU) で調べた。また、BALF 細胞及び肺組織を採取し、遺伝子発現量を定量 PCR で測定した。

(3) 肺炎球菌感染に対する IL-17 産生性責任細胞応答の解析

野生型マウスに肺炎球菌を経気管内投与により感染後、BALF および肺組織における IL-17 産生細胞をフローサイトメトリーにて調べた。Rorc-EGFP 改変マウスに肺炎球菌を同様に感染させ、BALF および肺組織中の Rorc 陽性細胞群を解析した。

4. 研究成果

(1) 肺炎球菌肺炎と IL-17 との関連性を明らかにするため、野生型マウスに気管内投与により肺炎球菌を感染させ、BALF 中の IL-17A、IL-17F の産生量を解析した。その結果、肺炎球菌感染の経過に伴い、IL-17A および IL-17F の産生量の増加が認められた。また、Rorc-EGFP 改変マウスに肺炎球菌を感染させ、感染後の BALF 及び肺組織細胞から Rorc 陽性細胞を解析した結果、経時的に Rorc 陽性細胞群が増加していることが観察された。

(2) 肺炎球菌肺炎の病態形成における IL-17 の役割を明らかにするため、野生型、IL-17A 欠損又は IL-17F 欠損マウスに肺炎球菌を経気的に感染させ体重および生存率を調べた。野生型マウスに比べ、IL-17A 欠損マウスは生存率の低下を示し、IL-17F 欠損マウスは有意な生存率の増加を示した。次に、肺炎球菌感染後の肺内生菌数を調べたところ、野生型に比べ、IL-17A 欠損マウスでは増加し、IL-17F 欠損マウスでは減少していた。肺炎球菌感染後の BALF 及び肺組織にお

ける遺伝子発現量を解析した結果、野生型と比べ IL-17A 欠損マウスではリポカリン (*lcn*) 産生の増加が認められたのに対し、IL-17F 欠損マウスでは *lcn* 産生の低下が認められた。また、野生型マウスと比べ IL-17A 欠損マウスでは β -Defensin-1 および β -Defensin-4 の低下、IL-17F 欠損マウスでは *Cxcl2*、*CCl2* および *CCL4* の低下が認められた。

(3) 肺炎球菌感染における IL-17 産生性責任細胞を同定するため、野生型マウスに肺炎球菌を感染させ、感染後の BALF および肺組織中の細胞を解析した結果、自然リンパ球 (ILC) および $\gamma\delta$ T 細胞からの IL-17 産生が認められた。また、*Rorc*-EGFP 改変マウスに同様に肺炎球菌を感染させ解析した結果、ILC、マクロファージおよび $\gamma\delta$ T 細胞が *Rorc* 陽性であることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 赤堀ゆきこ、西城忍	4. 巻 72
2. 論文標題 C型レクチン受容体と感染制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 103-108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rikio Yabe, Soo-Hyun Chung, Masanori A. Murayama, Sachiko Kubo, Kenji Shimizu, Yukiko Akahori, Takumi Maruhashi, Akimasa Seno, Tomonori Kaifu, Shinobu Saijo, Yoichiro Iwakura	4. 巻 12
2. 論文標題 TARM1 contributes to development of arthritis by activating dendritic cells through recognition of collagens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-20307-9	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 赤堀ゆきこ、矢部力朗、岩倉洋一郎、西城忍
2. 発表標題 C型レクチン受容体Dectin-1による肺炎球菌の認識とその生体防御応答
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢部力朗、小林睦月、赤堀ゆきこ、西城忍
2. 発表標題 Dectin-1/-2クラスターに存在するC型レクチン 受容体の病原真菌認識機構
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢部力朗、小林睦月、赤堀ゆきこ、西城忍
2. 発表標題 自然免疫センサーの真菌感染応答を制御する新たな仕組み
3. 学会等名 第3回グローバルプロミネント研究基幹シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rikio Yabe, Mutsuki Kobayashi, Yukiko Akahori, Shinobu Saijo
2. 発表標題 The innate immune DNA sensor STING controls cryptococcal meningitis
3. 学会等名 The 7th Global Network Forum on Infection and Immunity
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤堀ゆきこ、矢部力朗、横山隣、河野弥季、長沢光章、西城忍
2. 発表標題 Streptococcus pneumoniaeに対する宿主認識と感染免疫応答機構の解明
3. 学会等名 第66回日本医学検査学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Akahori, Rikio Yabe, Yoichiro Iwakura, Shinobu Saijo
2. 発表標題 Molecular mechanism of anti-pneumococcal immune responses by Dectin-1
3. 学会等名 International Cytokine and Interferon Society 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Akahori, Rikio Yabe, Yoichiro Iwakura, Shinobu Saijo
2. 発表標題 Dectin-1 mediates innate immune responses in Streptococcus pneumoniae infection
3. 学会等名 第46回日本免疫学会
4. 発表年 2017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