

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16644

研究課題名(和文) 劇症型溶連菌感染症におけるMincleを介した免疫応答に対する制御機構の解明

研究課題名(英文) Mincle-mediated immune response in severe invasive streptococcal infection

研究代表者

村田 憲治 (Murata, Kenji)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：70770642

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：<病原体側因子の検証> 劇症型溶連菌感染症の罹患率が小児では高くなく当院において入院症例はなかった。他施設に依頼し劇症型溶連菌感染症の菌株を提供してもらい菌株に含まれるMGDG、DGDGを抽出し、脂質の免疫細胞活性化の評価を行った。質量分析や核磁気共鳴による脂質の同定をする予定であったが、新たな菌株の取得ができず脂質の精製と同定には至らなかった。

<宿主側因子の検証> 劇症型溶連菌感染症の症例が当院ではいなかったため、宿主の遺伝子変異、特にMincleの遺伝子変異の検索は今の所できていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

劇症型溶連菌感染症は致死率の高い疾患であり治療戦略の開発には病態解明が必須である。今回我々は劇症型溶連菌感染症を惹起する溶連菌側因子と宿主側の探索を行った。菌体側因子としては、菌株により細胞膜に含まれる脂質の成分が異なりヒトの免疫応答に差を生じることが分かった。一方、宿主の遺伝子変異、特にMincleが溶連菌の細胞膜に含有される脂質を認識を担っているとの報告があるが、その遺伝子変異の検索は上記疾患の罹患率が低く今回の研究期間内に検体を得ることができなかったため今の所できていない。

研究成果の概要(英文)：We could not recruit patients of severe invasive streptococcal infection in our hospital. By obtaining streptococcal species from other hospitals, we extracted the lipid of MGDG and DGDG and evaluated activity. It was planned to specify lipids by MS and NMR, but we could not collect new species of streptococcus. We could not also collect patients samples, so the evaluation of the host could not be carried out.

研究分野：感染症

キーワード：自然免疫応答 激症型溶連菌感染症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

劇症型溶連菌感染症の発症メカニズムに関しては不明な点が多いが、A群溶血性連鎖球菌 (GAS) の宿主免疫回避の関与が報告されている。一方で、GASに対する感染防御に重要であると近年報告された自然免疫受容体のMincle (Macrophage inducible C-type lectin)を介した免疫応答に対するGASの免疫回避に関しては全く解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、申請者らがこれまでに開発した“Mincleリガンドの精製法”、“in vitroにおけるGAS感染実験”と、“単球由来樹状細胞刺激実験”、“iPS細胞の樹立と骨髄系細胞等への誘導”などを組み合わせ、劇症型GAS感染においてMincleを介した免疫応答がGASにより回避されているかどうかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

1. 宿主側因子：劇症型GAS感染症に罹患した患者のMincle遺伝子変異や自然免疫細胞におけるMincleの発現、またGAS感染に対する反応性を明らかにする。
2. 病原体側因子：劇症型GAS感染症患者由来の病原体におけるMincleアゴニスト・アントゴニストであるMGDG・DGDGの含有比を明らかにする。またそれぞれの脂質のメジャーな分子を同定し、Mincleに対する反応性を明らかにする。

## 4. 研究成果

< 宿主側因子の検証 > 劇症型溶連菌感染症の症例が当院ではいなかったため、宿主の遺伝子変異、特に Mincle の遺伝子変異の検索は今の所できていない。

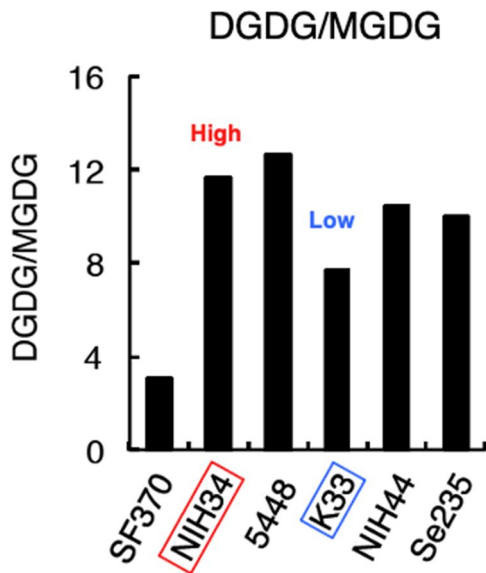
< 病原体側因子の検証 > 劇症型溶連菌感染症の罹患率が小児では高くなく当院において入院症例はなかった。他施設に依頼し劇症型溶連菌感染症の菌株を提供してもらい菌株に含まれる MGDG、DGDG を抽出し、脂質の免疫細胞活性化の評価を行った。質量分析や核磁気共鳴による脂質の同定をする予定であったが、新たな菌株の取得ができず脂質の精製と同定には至らなかった。

病原体側因子の検索として、協力施設から下記菌株を提供していただいた。

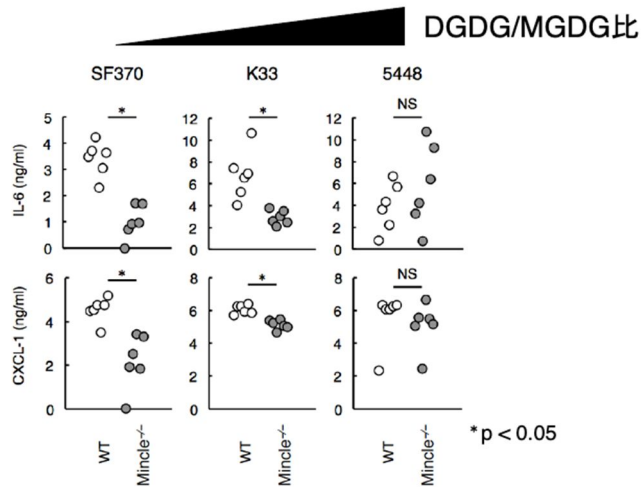
## strain differences

NIH	site of bacterial isolation	emm type	csrR	csrS	rgg	increased SLO production	CsrS/CsrR and Rgg amino acid sequence alternations
NIH44	blood	1+		mut	+	+	CsrS, delete Glu at aa 252, and Leu>Val at aa 253
Se235	pharyngitis	1+	+	+	+	-	WT sequence
NIH34	blood	3+	+		mut	+	Rgg, Ile>Phe at aa162
K33	pharyngitis	3+	+	+	+	-	WT sequence
SF370	skin lesion	1					
MGAS 5448		1					

各種菌株に含まれる免疫応答惹起する脂質を抽出してその含有量を測定した。

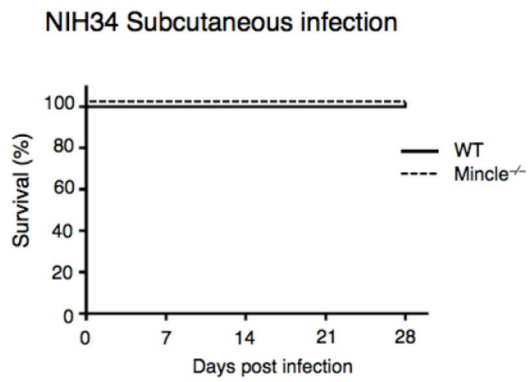


前記菌株の3種をマウスに投与し、血清採取して免疫応答惹起能の評価をした。



上記結果より菌株による宿主の免疫応答惹起能が異なることが考えられる。

特に、DGDG の含有量の多い NIH34 の皮下感染モデルでは高用量の菌でも感染は起きず DGDG の含有量の多い溶連菌は宿主の免疫応答を回避している可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takashi IMAI, Kenji MURATA, Kei NISHIYAMA, Shouichi OHGA
2. 発表標題 Involvement of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schonlein purpura nephritis
3. 学会等名 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------