

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08523

研究課題名（和文）肺炎球菌性肺炎においてSectm1aが好中球の肺への集積に及ぼす影響と機序の解明

研究課題名（英文）Effect of Secm1a on the neutrophil recruitment during pneumococcal pneumonia

研究代表者

鎌田 浩史（Kamata, Hirofumi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：60528545

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：肺炎球菌感染時に気道上皮が産生するSectm1aが肺への好中球の遊走に及ぼす影響を解明することを目的としている。本研究の特徴として、Secm1ノックアウトマウスを用いた解析を行うことで生体でのSectm1aの機能を明らかにしつつあることが挙げられる。特定のリンパ球サブセットにSectm1aが作用し、好中球の遊走を調整していることが分かり、その機序の解明を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最も市中肺炎のなかで頻度が高く、糖尿病や肺気腫など基礎疾患のある患者においてしばしば重症化する肺炎球菌肺炎の病態をより詳細に解明し、抗菌薬に加えた新たな治療薬、治療戦略の開発につなぐ研究である。

研究成果の概要（英文）：The aim of this project is to elucidate the mechanism through which neutrophils migrate into the lung, mediated by epithelial-derived Sectm1a. In this study, we use Secm1 knockout mice. We found that Sectm1a have significant effect on a specific lymphocyte subset, which regulates neutrophil migration. We are keeping on working to elucidate the more detailed mechanism of this effect.

研究分野：気道感染症免疫

キーワード：肺炎球菌肺炎

1. 研究開始当初の背景

肺炎球菌性肺炎は市中肺炎の原因菌として最も頻度が高く、高齢者や糖尿病、慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患を有する患者ではしばしば重症化する。気道を覆う気道上皮細胞は、その線毛や表面を覆う粘液により細菌に対して一次防御としてのバリア機能を担うことが広く知られているが、最近になり、気道上皮には Toll 様受容体や NOD 様受容体が豊富に存在し、自然免疫機構に大きく関与することが明らかになってきた (Mizgerd JP, N Engl J Med 2008;358:716-27)。

研究代表者はこれまでに、単離した肺気道上皮の遺伝子発現の網羅的解析を行い、肺炎球菌感染時に気道上皮が特異的に産生するサイトカインを複数同定した (Am J Respir Cell Mol Biol 2016; 55: 407-418)。さらに、それらのサイトカインのなかでも、Secreted and Transmembrane 1a (Sectm1a) が肺炎球菌感染時に気道上皮においてきわめて強く誘導されることを証明した (図 1)。

そして、肺炎球菌感染マウス肺から好中球を単離し、ex vivo でリコンビナント Sectm1a-Fc キメラ蛋白でこれらの単離された好中球を刺激し、好中球の各種サイトカインの産生を測定する実験系において、Sectm1a が好中球遊走に関わるケモカインの産生を調整することを報告している。

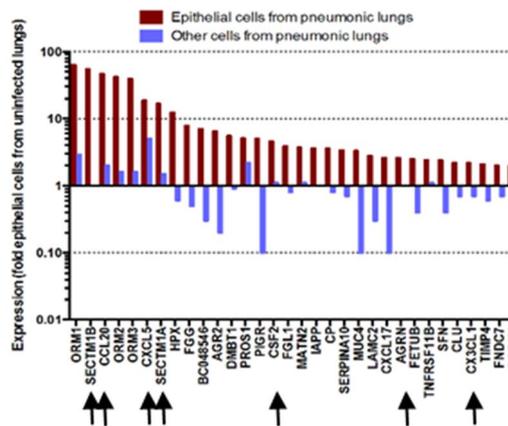


図 1 肺炎球菌感染によって気道上皮で特異的に強く発現する「Secreted Proteins」に分類される 32 遺伝子。矢印はサイトカイン。非感染マウスの気道上皮を基準とし、左から、感染により気道上皮で発現誘導が高い順に

2. 研究の目的

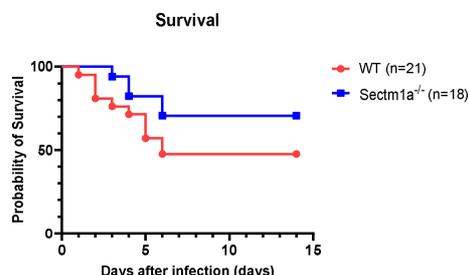
肺炎球菌性肺炎およびウイルス感染後二次性肺炎球菌性肺炎は、重症の急性肺傷害を引き起こし致命的となる。新型インフルエンザや昨今の COVID-19 の世界的流行に代表され、肺炎球菌が引き起こす急性肺傷害の病態解明は重要性が高まっている。感染自然免疫機構の研究では近年気道上皮細胞の関与が注目され、気道上皮細胞が放出するサイトカイン Secreted and transmembrane 1a (Sectm1a) の役割が新規に報告された。本研究は、肺炎球菌感染およびインフルエンザ感染後肺炎球菌二次感染モデルを用いて Sectm1a の感染自然免疫における役割を解明し、臨床的問題意義の高い肺炎球菌性肺炎の病態解明を目指す。

3. 研究の方法

私たちは既に、肺炎球菌感染の早期に気道上皮細胞産生性の Sectm1a が肺内 T 細胞に作用し、IL-17A 産生を介して好中球応答を抑制することを発見したほか (未発表)、インフルエンザ感染後二次性肺炎球菌性肺炎モデルの予備検討においても、Sectm1a が肺内 T 細胞を介して過剰な好中球応答とサイトカインストームによる重症肺傷害に関連することを裏付ける結果を得た。本研究ではマウス実験を主として、肺炎球菌感染およびウイルス感染後二次性細菌性肺炎における Sectm1a や T 細胞の機能および好中球応答を多面的に解析し、気道上皮細胞の Sectm1a を介した自然免疫機構への関与について明らかにする。

4. 研究成果

肺炎球菌感染モデルでは、野生型に比べ Sectm1a ノックアウト(KO)群で、気管支肺胞洗浄液・肺懸濁液内の細菌量が減少、好中球数は上昇し、肺病理所見では好中球性炎症と肺傷害が増悪しており免疫染色で裏付けられた。従って Sectm1a は、炎症と細菌排除を抑制し細菌感染への感受性を高めると考えられた。既報では、感染早期の好中球応答に肺内 T 細胞産生性 IL-17A の関与が報告され、Sectm1a KO 群は野生型に比べ肺内 IL-17A 産生 T 細胞及び IL-17A 蛋白量が増加しており、リコンビナント蛋白を用いた結合実験では Sectm1a の T 細胞への結合を確認した。以上より、肺炎球菌感染時に Sectm1a は、T 細胞産生性 IL-17A による好中球応答を抑制する役割が示唆され、実際に Sectm1a KO 群の生存率は高い傾向にあった。



Sectm1a KO マウスは当研究室で飼育および繁殖に成功しており、肺炎球菌株は侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離された臨床分離株 (KK0981) であり全ゲノム解析を施行済みである。In vitro 実験系において、IFNAR KO マウスの気道上皮細胞を用いた刺激実験を行い、Sectm1a の誘導因子

が1型 IFN であることの追証も行った。マウス肺内 T細胞の単離に成功しており、今後は感染前後で野生型 Sectm1a KO 群の肺内 T細胞を単離し、RNA sequence による網羅的解析を準備する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------