

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08833

研究課題名(和文) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の防御過程における炎症・抗炎症バランス制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of inflammatory and anti-inflammatory balance in the host defense process of severe invasive streptococcal infections

研究代表者

松村 隆之 (Matsumura, Takayuki)

国立感染症研究所・治療薬・ワクチン開発研究センター・室長

研究者番号：50434379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：劇症型溶血性レンサ球菌感染症は約30%が死亡する致死率の高い感染症であり、その大部分がA群レンサ球菌感染によって引き起こされる。好中球減少を代償するインターフェロン γ 産生未熟骨髓系細胞(IMCs)は、劇症型感染マウスにおいて宿主防御に寄与するが、その防御機構の詳細は不明であった。本研究では、劇症型A群レンサ球菌感染マウスモデルにおいて自然免疫細胞であるIMCsとIL-10産生細胞が感染防御過程において炎症と抗炎症のバランスを制御している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は約30%が死亡する致死率の高い感染症であり、メディア等では「人食いバクテリア」と称されている。国内年間報告数は、1999～2013年では100-200例前後を推移していたが、2014年に260例を超えてから増加の一途をたどり、2019年では約900例となった。したがって既存の抗生物質による治療に追加可能な新規治療法の開発が必要であると考えられる。本研究の成果は、劇症型感染マウスモデルにおいて、免疫細胞による炎症と抗炎症のバランス調節機構が感染防御をコントロールできる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：Severe invasive streptococcal infections are highly fatal, killing approximately 30% of patients, and are caused in large part by group A Streptococcus infections. Interferon γ -producing immature myeloid cells (IMCs), which compensate for neutropenia, contribute to host defense in mice infected with severe invasive Streptococcus isolates, however, the details of their defense mechanism are largely unknown. In this study, we show that two types of innate immune cells, IMCs and IL-10-producing cells, may regulate the balance between inflammation and anti-inflammation during the host defense process in a mouse model of severe invasive streptococcal infections.

研究分野：感染免疫学

キーワード：免疫学 細菌感染症

1. 研究開始当初の背景

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (感染症法: 五類感染症 < 全数把握疾患 >) は約 30% が死亡する致死率の高い感染症であり、メディア等では「人食いバクテリア」と称されている。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の大部分が A 群レンサ球菌 (Group A *Streptococcus*: GAS) である *Streptococcus pyogenes* の感染によって引き起こされる。国内年間報告数は、1999~2013 年では 100-200 例前後を推移していたが、2014 年に 260 例を超えてから増加の一途をたどり、2019 年には約 900 例となった。本感染症は病態の進行が急激かつ劇的で、数十時間以内に多臓器不全、軟部組織壊死などを引き起こし、患者をショック症状から死に至らしめる。細菌感染症における第一線の宿主防御担当細胞は好中球であり、骨髄より大量に血液中に動員され、感染部位に遊走した好中球は、菌を貪食して様々なエフェクター分子や蛋白分解酵素により抗菌防御を行う。しかし、劇症型感染においては末梢血好中球減少を伴う症例がしばしば認められ、好中球減少症を伴わない症例に比べて、予後不良であることが報告されている (Eriksson BK, *et al. Clin Infect Dis.* 1998)。このような劇症型 GAS 感染症において、好中球減少を補償する宿主免疫機構に関しては、未だ不明な点が多い。

我々は以前、劇症型 GAS 感染マウスモデルにおいて宿主防御能を有し、好中球減少を補償すると考えられる新規インターフェロン γ (IFN- γ) 産生未熟骨髄系細胞 (Interferon- γ -producing immature myeloid cells: γ IMCs) を発見したが、その防御機構には不明な点が多かった (Matsumura T, *et al. Nat Commun.* 2012; 3: 678.)。

近年、申請者らはヒト劇症型感染例の死亡例よりも生存例において IL-6 産生量が増大している (Yoshizawa S, Matsumura T, *et al. J Infect Chemother.* 2019; 25(5): 355-361.) ことや、マウス感染モデルにおいても劇症型感染の感染後期に血中 IL-6 産生量が増大し、その主要な産生細胞は γ IMCs であることを見出した。また、 γ IMCs において Toll 様受容体 2 による GAS の感知により IL-6 が誘導され、オートクラインおよびパラクラインによって、IL-6 が γ IMCs 上の Macrophage inducible C-type lectin (Mincle) が発現増強させることが IFN- γ 産生に必須であるといったシークエンシャル・センシング機構を見出した (Matsumura T*, *et al. Cell Rep.* 2019; 27(2): 561-571.e6. *corresponding author)。しかしながら、これまで GAS における Mincle リガンドは不明であったため、申請者らはその同定も試み、新規 Mincle リガンドとして、リポタイコ酸アンカーである monoglucosyldiacylglycerol (MGDG; アゴニスト) と diglucosyldiacylglycerol (DGDG; アンタゴニスト) を同定した (Imai T, Matsumura T, *et al. Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115(45): E10662-E10671.)。

さらに現在、 γ IMCs の一部が M2-like マクロファージや組織修復単球のマーカーである Ym1 を、それらの細胞以上に高発現しており、Mincle 依存的に抗炎症性サイトカインである IL-10 を産生することを明らかにしつつある。また、劇症型感染マウスモデルにおいて IL-10 中和抗体を投与すると、マウスは急速に死亡することから、IL-10 は宿主生存に必須であることが示されている。興味深いことに、 γ IMCs は他の M2 マーカーである Arg1 や Fizz1 については低発現であり、M2-like マクロファージや組織修復単球とは異なる。劇症型 GAS 感染の防御過程 (炎症、収束、修復) において、 γ IMCs は炎症性細胞 (Ym1⁺ γ IMCs) から抗炎症性細胞 (Ym1⁺ γ IMCs) へ分化、あるいは両者が別個に誘導され、バランスのとれた宿主防御反応に貢献している可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、劇症型 GAS 感染の防御過程 (炎症、収束、修復) において、 γ IMCs が炎症性細胞

(Ym1⁻ γ IMCs) から抗炎症性細胞 (Ym1⁺ γ IMCs) へ分化、あるいは両者が別個に誘導され、バランスのとれた宿主防御反応に貢献しているという仮説を検証することを目的とした。

3 . 研究の方法

本研究ではまず、劇症型 GAS 感染させた IL10-Venus mice を用いた IL-10 産生細胞のフローサイトメトリー解析を行った。また、同定された細胞の除去抗体を用いて、劇症型 GAS 感染マウスの IL-10 産生細胞を枯渇させた場合のマウス生存率を測定した。

4 . 研究成果

IL10-Venusマウスを用いてIL-10産生細胞をフローサイトメトリー解析により同定したところ、多種の細胞群で感染後期にかけて徐々にIL-10産生細胞が増加する様子が見られた。その中でも γ IMCs以上にIL-10を産生する細胞として自然免疫細胞の一種を同定した。細胞除去抗体により本IL-10産生細胞を欠如させた劇症型感染マウスは、IL-10中和抗体によりIL-10を欠如させた劇症型感染マウスと同様に、コントロールマウスと比べて急速に死亡することから、本IL-10産生細胞が産生するIL-10が劇症型感染の防御過程において特に重要な役割を担っていることが示唆された。以上のことから、劇症型A群レンサ球菌感染マウスモデルでは、自然免疫細胞である γ IMCsと本IL-10産生細胞が感染防御過程において炎症と抗炎症のバランスを制御している可能性が示された。これら2種類の自然免疫細胞機能の人為的制御法を確立することができれば、劇症型GAS感染症の治療法開発に新たな可能性を見出せると考えられる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Matsumura T, Nishiyama A, Aiko M, Ainai A, Ikebe T, Chiba J, Ato M, Takahashi Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 An anti-perfringolysin O monoclonal antibody cross-reactive with streptolysin O protects against streptococcal toxic shock syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-020-05264-2	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 -

1. 著者名 Matsumura T, Takahashi Y.	4. 巻 2
2. 論文標題 The role of myeloid cells in prevention and control of group A streptococcal infections	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosafety and Health	6. 最初と最後の頁 130 ~ 134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bsheal.2020.05.006	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6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿戸 学, 松村 隆之
2. 発表標題 本邦の細菌感染症に対する抗体医薬の現状と未来
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村隆之, 吉澤定子, 池辺忠義, 山崎晶, 阿戸学
2. 発表標題 劇症型A群レンサ球菌感染制御におけるシークエンシャル・センシング機構の役割
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉澤 定子, 松村 隆之, 池辺 忠義, 舘田 一博, 阿戸 学
2. 発表標題 宿主サイトカイン応答からの考察
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿戸 学, 松村 隆之, 池辺 忠義
2. 発表標題 劇症化病態の解明に向けて
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿戸 学, 松村 隆之
2. 発表標題 感染制御における抗体医薬の現状と未来
3. 学会等名 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsumura T, Nishiyama A, Ainai A, Ikebe T, Chiba J, Ato M, Takahashi Y.
2. 発表標題 An anti-PF0 monoclonal antibody cross-reactive with SLO protects against STSS
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021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
---------	---------