

クラミジア・トラコマチス肺粘膜感染マウスモデルにおける NKT 細胞の役割

濱田 利徳¹⁾²⁾, 石井 一成¹⁾, 伊藤 竜太¹⁾,
大西 克樹¹⁾, 仇 斌¹⁾, 副島 利紀¹⁾,
岩崎 昭憲²⁾, 廣松 賢治¹⁾

¹⁾福岡大学医学部微生物・免疫学教室

²⁾福岡大学医学部呼吸器・乳腺内分泌・小児外科学教室

要旨：偏性細胞内寄生性細菌であるクラミジアは性感染症，トラコーマ，肺炎の主要な原因菌であり，最近では動脈硬化との関連も疑われている．これらのクラミジアは子宮頸部等の生殖器や肺などの粘膜を感染の場とする．従って，クラミジアに対する有効な免疫制御法の開発には，クラミジアの宿主免疫系からのエスケープ機構の解明に加えて，自然免疫系，獲得免疫系を含めた粘膜免疫系の場の特徴を理解することが肝要である．NKT (natural killer T) 細胞は自然免疫系，獲得免疫系の橋渡しをする T 細胞群で，CD1d 分子により抗原提示，活性化され，様々の感染免疫や，自己免疫などの免疫制御に関係している．本研究で我々は，細胞内寄生性細菌クラミジア・トラコマチの経気管肺感染モデルを確立し，肺粘膜部位における NKT 細胞のクラミジア感染防御機構における役割を明らかにした．肺感染モデルでは，野生型マウスにおいて感染後の著しい体重減少が見られ，NKT 細胞欠損マウスでは体重減少は軽度であった．また，感染肺の経時的 IFU アッセイでも，野生型マウスにおいて NKT 欠損マウスより感染性クラミジア (EB 基本小体) を多く認めた．また，野生型マウスでは，NKT 欠損マウスに比べて顕著な好中球・炎症性マクロファージの肺への浸潤を認めた．肺組織におけるサイトカインおよびケモカインの real time RT-PCR による検討で，野生型マウスにおいて iNKT 欠損マウスよりも高度の MIP-2, TNF α , CCL2 の発現増加を認め，このことが上記炎症性細胞の顕著な肺内への集合のメカニズムと考えられた．感染肺からの好中球内には感染性クラミジア基本小体の存在が IFU 法により確認され，クラミジアが好中球を増殖の場としていることが明らかとなった．クラミジア感染肺内の炎症性マクロファージの検討では，iNKT 細胞欠損マウスではマクロファージ上の MHC クラス II 分子が強発現しており Th1 系のサイトカイン (IFN γ) による活性化マクロファージが強く誘導されていることが示唆された．一方，野生型マウスの肺組織の ELISA では，Th2 系サイトカインである IL-4 および IL-13 の産生が iNKT 細胞欠損マウスと比べて有意に増加していた．さらに，野生型マウスでは，これらの IL-4 や IL-13 により誘導される代替活性化マクロファージ (alternatively activated macrophage : aaM ϕ) のマーカータンパク質である Arginase-1 の著しい mRNA レベルでの発現増加を real time RT-PCR で認めた．以上の結果より，野生型マウスでは，クラミジア肺感染後 iNKT 細胞が MIP2, CCL2 等のケモカインや Th2 サイトカインである IL-4, IL-13 産生することにより，顕著な好中球浸潤によるクラミジアの増殖や，Th2 免疫応答の誘導に基づく aaM ϕ の増加を惹起することによりクラミジア感染抵抗性が減弱している可能性が強く示唆された．

キーワード：NKT 細胞，CD1d 分子，クラミジア・トラコマチス，肺粘膜免疫，マクロファージ