

平成 29年度 科研費学内奨励金研究計画書

| | |
|--|--|
| 研究課題名 | Fas依存的な炎症応答による新規ヘルパーT細胞の誘導と細菌感染防御における役割 |
| 研究目的 | 細胞のFasシグナル系が炎症応答を惹起することが知られている。しかし、これが実際の細菌感染防御で果たす役割は不明である。申請者はマクロファージのFasシグナルが、細菌感染で炎症性サイトカインIL-1 β を産生し、これが抗原特異的な新規ヘルパーT細胞を誘導することを見出した。本研究では、Fasシグナルを介した炎症応答のメカニズムと、それによって誘導される新規ヘルパーT細胞の詳細な誘導機序と、実際の細菌感染防御における役割を明らかにする。 |
| <p>研究の概要および期待される成果</p> <p>(1)研究概要</p> <p>(2)研究経過</p> <p>(3)研究計画・方法・成果</p> <p>必要経費を含め、当該研究の特色や新規または独創性等を具体的に記入してください。</p> | <p>[研究の概要]</p> <p>我々の生体は病原体の侵入を感知すると、炎症性サイトカインを産生し免疫応答を始動する。病原体の感知には主にマクロファージなどの細胞表面に存在する認識受容体(Toll様受容体)や細胞質内で異物を感知するNOD様受容体などが作動する。これに加えて申請者らは、従来、細胞のアポトーシス誘導に重要なFasシグナル経路が細菌感染で活性化し、炎症性サイトカインIL-1βを産生することを見出した。しかし、Fas依存的な炎症応答の詳細なメカニズムや、その炎症が最終的にどのような宿主防御機構を誘導するのかについては不明である。</p> <p>申請者らはこれまでの研究で、Fas依存的な炎症応答で産生されるIL-1βが、宿主のT細胞を活性化し、抗原特異的なヘルパーT細胞からIL-17産生を誘導することを明らかにした。このIL-17は、宿主の細菌感染防御に重要な役割を担うことが知られているサイトカインであり、Fas依存的な炎症応答が実際の細菌感染防御で効果を持つ可能性を示唆している。</p> <p>そこでFas依存的な炎症応答で誘導されるIL-17産生性T細胞について、さらに詳細な解析を行なったところ、このT細胞はIL-17と同時にIFN-γを産生する新規ヘルパーT細胞である可能性が示唆された。これは、Fas依存的な炎症応答が新しいヘルパーT細胞を誘導することで、新規免疫機構を誘導している可能性を示唆しているものである。そこで本研究では、Fas依存的な炎症応答や、その炎症による新規ヘルパーT細胞の詳細な誘導メカニズムを解明する。</p> <p>[研究経過]</p> <p>細菌感染に対する生体防御機構を起動するには、感染初期に適切な炎症を惹起し、獲得免疫を誘導することが重要である。細菌感染に対応して炎症性サイトカイン産生を誘導するメカニズムとしては、マクロファージなどの貪食系細胞に存在するToll様受容体やNOD様受容体などのパターン認識受容体が重要な役割を果たす。これに加えて申請者は、細胞のアポトーシス誘導に重要なFasシグナル系が、細菌感染でマクロファージからの炎症性サイトカインIL-1β産生を誘導するメカニズムを解明した。しかし、このFasシグナルを介した炎症応答が実際の細菌感染防御でどのように機能しているのか、その詳細な役割は未だ不明であった。そこで申請者は、細胞内寄生性細菌リステリア感染に対するFas依存的な炎症応答の役割について生体レベルで検討を行った。その結果、Fas依存的に産生される炎症性サイトカインIL-1βがリステリア抗原特異的にIL-17およびIFN-γを同時に産生する新規ヘルパーT細胞を誘導することを独自に見出した。</p> <p>[研究計画・方法]</p> <p>マクロファージからのFasシグナルを介した炎症性サイトカイン産生メカニズムを解明するため、マクロファージを培養し、FasL刺激を行なった後、培養上清中のサイトカイン濃度を測定する。この際、シグナル経路に関わる分子の阻害剤を添加し、その影響を観察する。必要経費としては、培養液、サイトカイン測定用ELISAキット、阻害剤、実験に関わる器具の消耗品購入費用が必要となる。</p> <p>さらに、IL-1βによるT細胞活性化メカニズムを詳細に解明するため、マウス脾臓よりT細胞を回収し、IL-1βなどのサイトカインを添加し、Th17/Th1細胞の誘導を観察する。この際、Th17/Th1細胞誘導のシグナル経路を詳細に解明するため、阻害剤を用いて検討を行う。必要経費としては、T細胞分離試薬、培養液、レコンビナントサイトカイン、阻害剤、実験に関わる器具の消耗品購入費用が必要となる。</p> <p>[期待される成果]</p> <p>本研究は、従来知られる炎症応答マシーナリー(TLRやNOD様受容体)に加えて、Fasシグナルを介した新しい炎症・免疫応答の重要性を生体レベルで明らかにするものである。本研究成果は、効果的な細菌感染防御免疫を誘導する上でのFasの役割と、それによって誘導される新規ヘルパーT細胞の役割を明らかにするものである。そのため、ワクチン開発における新規アジュバントのターゲット探索や真に防御効果を有するT細胞の探索に基礎的な知見を与えることが期待できる。</p> |
| 研究期間 | 予算配賦決定通知日 ～ 平成 30年 3月23日 ※H30年3月23日までの期間で設定 |