

マラリア原虫感染防御における $\gamma\delta$ T細胞を介した樹状細胞活性化は感染初期に重要である

井上 信一

杏林大学医学部感染症学講座

マラリアは、ハマダラカによって媒介される寄生虫疾患であり、全世界で年間約2億人の罹患者と60万人近い死亡者を出し、エイズや結核と並び世界三大感染症の一つとされている¹⁾。マラリア根絶のためにワクチンの開発が待望されているものの、現在のところ有効なワクチンの開発成功に至っていない。この現状を打破するためには、マラリア原虫が感染した際の宿主防御免疫機構を詳細に解明することが重要となる。これまでに、マラリア患者の末梢血や脾臓中で自然免疫様リンパ球の一つである $\gamma\delta$ T細胞が増加しているとの報告があることから、 $\gamma\delta$ T細胞とマラリアの関連性が示唆されてきた。しかし、この $\gamma\delta$ T細胞がマラリア病態の抑制もしくは促進に働くのかについては明らかにされていなかった。これまでに我々は、マウスマラリアモデルを駆使して、マラリア防御免疫機構における $\gamma\delta$ T細胞の役割の詳細を解明してきた。野生型マウスに弱毒株マラリア原虫 *Plasmodium berghei* XAT を感染すると、マウスは原虫排除に成功した。一方、 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスに感染すると、マウスは高原虫血症となり全個体が死亡した。この結果から、*P. b.* XATに対する感染防御には $\gamma\delta$ T細胞が重要であることが明らかとなった²⁾。感染後の $\gamma\delta$ T細胞にはCD40Ligand (CD40L) 発現がみられることと、 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスであってもアゴニスト抗CD40抗体の投与で*P. b.* XATが排除されるようになることから、 $\gamma\delta$ T細胞によるCD40シグナルを介した樹状細胞活性化の亢進が*P. b.* XATに対する防御免疫の成立に必要であると推測された。しかし、抗CD40抗体投与が実際に樹状細胞活性化を亢進するのか、また*P. b.* XATに対する防御免疫の成立につながる樹状細胞活性化のタイミングはいつなのかについては検証されていなかった。そこで、今回の受賞論文では、これらの不明点についての解明を試みた。まず、*P. b.* XAT感染4日目の $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスに抗CD40抗体を投与し、感染5日目に脾臓の樹状細胞に活性化亢進がみられるかを調べたところ、コントロールと比較して樹状細胞の

活性化マーカーの発現が強く上昇していた。したがって、抗CD40抗体投与により樹状細胞活性化が亢進することで*P. b.* XATに対する防御免疫が成立することが分かった。さらに、防御免疫成立に結びつく樹状細胞活性化のタイミングを知るため、感染0~17日目のいずれかのタイミングで抗CD40抗体を1回投与した。その結果、3~10日目の投与において原虫排除が確認された。以上の結果から、*P. b.* XAT感染後のCD40L-CD40シグナルを介した樹状細胞活性化は感染初期の限定した期間において重要であり、それがマラリア防御免疫の成立に働くことを明らかにした(図を参照)³⁾。今回の報告のように、マラリア初感染におけるCD40L-CD40シグナルは樹状細胞の活性化を亢進することがわかったが、マラリア免疫記憶に与える影響についても今後検討が必要である。

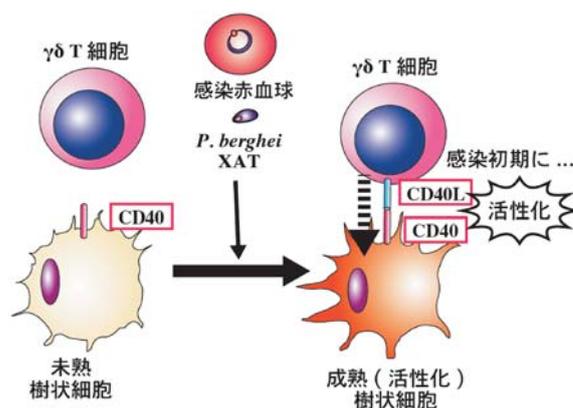


図. マラリア原虫感染初期において、 $\gamma\delta$ T細胞はCD40L-CD40シグナルを介して樹状細胞の活性化を促進することにより、防御免疫機能を亢進する

参考文献

- 1) Inoue, S. -I. et al.: *Front. Immunol.*, **4**: 258 (2013)
- 2) Inoue, S. -I. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**(30): 12129-12134 (2012)
- 3) Inoue, S. -I. et al.: *FEBS Lett.*, **588**(13): 2147-2153 (2014)

謝辞

今回の受賞対象論文のための実験や執筆に際して、ご指導いただいた小林富美恵教授と感染症学教室の皆様には、心より御礼申し上げます。