

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 鯉田 篤英

### 論文題目

**Thymic stromal lymphopoietin contributes to protection of mice from *Strongyloides venezuelensis* infection by CD4<sup>+</sup> T cell-dependent and -independent pathways**

### 論文内容の要旨

現在、世界中で10億人以上が蠕虫に感染しており、慢性的な貧血や栄養失調、治療費の増加、労働時間の損失など発展途上国では医学的、経済的にも重要な問題である。蠕虫に関する免疫機構を調べることはこれらの問題解決に有用であると考えられる。

*Strongyloides venezuelensis* (*Sv*)は経皮的にげっ歯類に感染し血流に乗って肺へ到達し、その後、気道、食道を経由して小腸で成虫となり産卵する腸内寄生線虫である。*Sv*に感染した動物は2型免疫応答を誘発し、活性化したII型ヘルパーT細胞(Th2)は、IgG1やIgEなどの抗体産生を誘導するIL-4、腸粘膜肥満細胞の増殖や分化を刺激するIL-3やIL-9などのTh2サイトカインを産生し*Sv*の排除に作用する。最近の研究では、上皮細胞由来のサイトカインが2型免疫応答の誘導に寄与することが示されており、その1つにThymic stromal lymphopoietin (TSLP)がある。TSLPは上皮細胞や線維芽細胞などから産生され、抗原提示細胞を活性化することにより2型免疫応答を誘導する。線虫感染に対する免疫応答におけるTSLPの役割についてはいくつかの報告があるが、その影響は線虫の種によって異なり、*Sv*感染マウスにおけるTSLPの役割に関する報告はない。本研究では、TSLP受容体欠損マウス(*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウス)を用いて*Sv*感染マウスにおけるTSLPの役割を調べた。

*Sv*感染後の腸管内の成虫数と糞便1g中の虫卵数(EPG)を調べた結果、*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスでは感染7日目で成虫数が、感染7日目から9日目でEPGが増加しており、TSLPは*Sv*感染に対する免疫応答に重要な役割を果たすことが示唆された。次に、*Sv*の感染経路である皮膚、肺、小腸において、上皮細胞由来サイトカインであるTSLP、IL-25、IL-33とTSLPRのmRNA発現を調べた。*Sv*が各臓器を通過する時期と同期して皮膚では感染6時間後、肺では3日目、小腸では5日目と6日目に*Tslp*の発現上昇が見られたことから、*Sv*が通過した臓器ではTSLPが誘導されることが分かった。そこで、生体内のどの臓器でTSLPが*Sv*排除に作用するのかを確認するため、肺と小腸の各部位で感染後の虫数を経時的に調べた。肺での虫数は感染3日目でわずかに*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスのほうが多く、小腸では4、5日目に著しく多かった。つまり、*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスは感染早期から抵抗性が低く、特に小腸においてより顕著であ

った。このことからTSLPは*Sv*感染に対する自然免疫に関与している可能性が示唆された。そこで自然免疫に関係の深いサイトカインのmRNA発現を感染3日目から5日目の小腸において調べたが、有意差を認めなかった。一方で肥満細胞と好塩基球の活性化マーカーである*Mcpt1*、*Mcpt2*、*Mcpt8*の発現が*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスでは低いという結果が得られた。つまり、TSLPを介する*Sv*抵抗性においては肥満細胞や好塩基球が重要である可能性が示唆された。

腸粘膜肥満細胞の誘導にTh2細胞が重要であることから、TSLPシグナル伝達欠如とTh2誘導の関係を調べるため、*Sv*感染後の腸間膜リンパ節のCD4陽性T細胞をin vitroで刺激し上清中のサイトカイン量をELISAで測定した。IL-4、IL-13、IL-3は*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスにおいてWTと比較し感染後5日目と7日目で有意に低かったが9日目では差がなかった。このことからTSLPは感染後7日目以内という比較的早期のTh2誘導に必要であることがわかった。最後に*Sv*感染の前後で抗CD4抗体を投与しCD4陽性T細胞を除去したところ、WTマウスも*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスも対照群と比較して虫卵数と成虫数ともに増加したが、抗CD4抗体投与群で比較すると*Cr1f2*<sup>-/-</sup>マウスはWTマウスに比べてはるかに数が多かった。このことからTSLPはCD4陽性T細胞を介する経路のみでなく、介さない経路でもマウスの*Sv*感染に対する免疫に関与することが示された。

まとめると、TSLPは*Sv*感染の初期においてTh2細胞を誘導し肥満細胞を活性化することが明らかとなった。またCD4陽性T細胞を完全に抑制してもTSLP受容体の有無で*Sv*抵抗性に差があることからTSLPはTh2の誘導のみでなく、CD4非依存性の経路にも作用し*Sv*感染に対する抵抗性に寄与することが考えられた。