

## 論文審査の結果の要旨

太田 陽子

---

申請者氏名

骨髄の造血幹細胞から血流に乗って様々な組織へ移動したマクロファージは組織マクロファージへと分化し、各組織に特色のある機能を担う。リーシュマニア症の原因となるリーシュマニア原虫は、マクロファージに感染し、分裂・増殖する。マクロファージは生体内に広く分布しているにもかかわらず、原虫感染はすべての組織で見られるわけではなく、また、同じ皮膚でも、原虫の侵入部位により異なる免疫応答が起こることが近年報告されているが、組織ごとの感染のメカニズムは已然不明である。本論文は、異なる組織のマクロファージの原虫感受性が異なるため、組織ごとに原虫感染の成否が異なるという仮説を基にマクロファージの原虫への感受性に関わる要因について解析し、リーシュマニア症発症における関与について考察しており、下記の以下の3章で構成されている。

第1章では、感染が見られない組織由来のマクロファージとして肺胞マクロファージを、また、原虫感染モデルとして広く用いられている腹腔マクロファージを原虫感受性のマクロファージをモデルとし、原虫感受性を *in vitro* 原虫感染実験で調べたところ、感染のみられない肺由来のマクロファージと原虫感受性マクロファージとの原虫感受性が異なり、原虫が感染する組織と感染しない組織では、それぞれの組織に分布するマクロファージ自身の原虫感受性が違う可能性が示された。

第2章では、マクロファージの殺原虫活性を亢進するサイトカインであるインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) およびインターロイキン12 (IL-12) に着目し、原虫易感染性である腹腔マクロファージのリーシュマニア原虫感染性に対する IFN- $\gamma$  および IL-12 の関与を検討した。マクロファージに、IFN- $\gamma$  と IL-12 の一方であるいは同時に処理した後、原虫を感染させた。感染4時間後では、IFN- $\gamma$  と IL-12 の両方 (IFN- $\gamma$ /IL-12) で処理したマクロファージでは、未処理のものに比べ、原虫感染率および細胞内原虫数が有意に低下した。IFN- $\gamma$  または IL-12 単独で処理したマクロファージはこれらの原虫抵抗性を示さなかった。感染72時間後には、IFN- $\gamma$ /IL-12 あるいは IFN- $\gamma$  で処理したマクロファージにおいて、感染率および細胞内原虫数が未処理のものに比べ有意に低下したが、その効果は、IFN- $\gamma$  単独処理より IFN- $\gamma$ /IL-12 処理の方が高かった。これらの効果は、感染と同時にサイトカイン処理をしても認められなかった。以上の結果より、IFN- $\gamma$ /IL-12 の前処理によってマクロファージは原虫感染初期に原虫抵抗性を獲得することが示唆された。また、感染後期の主要な殺原虫因子である一酸化窒素 (NO) は、感染4時間後では、ほとんど産生されておらず、感染初期の

原虫抵抗性には NO 以外の要因が原虫抵抗性を付与していることが示唆された。しかし、感染 72 時間後には、IFN- $\gamma$ /IL-12 で処理したマクロファージで、高い NO 産生が見られ、感染抵抗性との関連が示唆された。

第 3 章では、マクロファージの原虫感受性に感染初期に強く関与している要因として、マクロファージの原虫レセプターに着目し、原虫側リガンドとして gp63 や lipophosphoglycan が報告されている原虫レセプターのひとつである補体レセプター (CR3) 発現量の (i) 原虫感受性との関係、(ii) IFN- $\gamma$ /IL-12 処理による変動の 2 点について解析した。(i) 抗 CR3 抗体を用いたフローサイトメトリーによる解析から、肺胞マクロファージでは CR3 の発現頻度が低く、腹腔マクロファージでは高く、両細胞間の原虫感受性の違いに CR3 が関与している可能性が示された。(ii) IFN- $\gamma$ /IL-12 処理により抵抗性を誘導された腹腔マクロファージにおいては、CR3 の発現は減少しておらず、IFN- $\gamma$ /IL-12 処理による抵抗性の誘導には、CR3 以外のレセプターか、原虫接着後の感染プロセスにおけるマクロファージ活性化が関わっていると考えられた。

以上のように、本論文は、組織マクロファージによって原虫感受性が違うこと、易感染性マクロファージの感染感受性は、感染前の IFN- $\gamma$ /IL12 への暴露により、感染初期に修飾されることを明らかにし、さらに、これらの感染初期の原虫感染抵抗性には、原虫レセプターを介した制御がありうることを提言しており、本論文の成果は、原虫の組織侵入・病変形成のメカニズムの解明および感染阻止免疫法の開発に有益な情報を提供しているもので、医学および獣医学の学術上貢献するところが少なくない。よって、審査員一同は、本論文が博士 (農学) の学位論文として、価値あるものと認めた。