

要 約

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	田 中 拓
主 論 文 題 名				
Sectm1a Depletion Promotes Neutrophil Recruitment during Pneumococcal Pneumonia (肺炎球菌性肺炎において上皮細胞に発現するSectm1aと好中球遊走の関連に関する研究)				
(内 容 の 要 旨)				
気道上皮細胞 (airway epithelial cells : AECs) は細菌性肺炎において、ムチン産生・線毛運動による物理的なクリアランスの役割のみならず、病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) を介した免疫反応のメディエーターとして重要な役割を果たしている。Secreted and transmembrane 1a (Sectm1a) は、マウス肺炎球菌感染モデルを用いた実験において、感染初期のAECで特異的に発現していることが示された新規性の高い遺伝子であるが、その機能は十分に解明されていない。本研究は主にin vivoマウスモデルを使用し、血清型3肺炎球菌性肺炎時のSectm1aの機能を明らかにすることを目的とした。 既報から、I型インターフェロン (IFN) 経路にSectm1aが関与していることが示唆されており、本研究ではマウスおよびヒトAECsを用いたin vitro実験により、I型IFNがSectm1a発現を直接誘導することを示した。マウス肺炎球菌感染モデルはSectm1a^{-/-}マウスを用いて行い、Sectm1aの枯渇により肺炎球菌感染初期段階での生存率が改善され、肺内の細菌クリアランスは促進した。同様に、Sectm1a の枯渇により肺内γδT 細胞数が増加し、これらの細胞による IL-17A 産生が促進され、肺炎球菌に対する肺内好中球応答が強化されることを観察できた。特に、単離された肺 γδT 細胞における IL-17A 産生は、ex vivo では Sectm1a によって直接抑制され、γδT 細胞の新規の制御因子として示唆された。さらに、Sectm1a の枯渇により、in vivo で γδT細胞の組織常在および活性化マーカーが変化することを認め、AEC 由来の Sectm1a が生体内γδT 細胞の表現型と関連していることが示された。 本研究では、肺炎球菌感染モデルにおいて、I 型 IFNが AEC 由来の Sectm1a を介して免疫応答の重要な役割を果たしている可能性が示唆され、Sectm1a シグナル伝達が肺炎球菌性肺炎中の γδT細胞の機能を直接変化させることで過剰な好中球炎症を調節し、細菌排除に影響を与えることを示唆した。本研究は初めて、Sectm1aのリンパ球に対する機能を明らかにしただけでなく、γδT 細胞の新規制御因子として示唆するものであった。I 型IFN・Sectm1a 経路は細菌性肺炎における急性の免疫応答に対して修飾するための、潜在的な標的となる可能性を、本研究で実証することができた。				