

**研究助成 2022 – 感染症領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	長崎大学病院呼吸器内科
<b>氏 名</b>	岩永 直樹
<b>研 究 テーマ</b>	肺組織常在型リンパ球の活性化による肺非結核性抗酸菌症の制御
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 （図表、写真等の貼付を含む）</li> </ul>	
<p><b>【研究の目的】</b>本邦を含む先進国では肺結核症の罹患率は減少を辿っているが、<u>肺非結核性抗酸菌症（肺 MAC 症）の罹患率及び死亡率は上昇の一途である。</u>近年肺結核症における粘膜免疫に関する報告が相次いでいるが、結核菌と同じ抗酸菌に属する肺 MAC 症は、新興感染症であるが故に、クリニックから大学病院のような三次医療機関にわたり広く遭遇する難治性疾患にも関わらず、その基礎的知見は極めて限られている。現状有望な治療選択肢が極めて少ない現況を鑑みると、新規治療法の探索は喫緊の課題でもある。本研究の目的は、<u>肺 MAC 症において、肺組織常在型リンパ球 (Th17 cells) に着目した免疫学的背景を明らかにすることで、その活性化による新規治療法の可能性を探索すること</u>である。</p> <p><b>【研究手法】</b>申請者の既報に従って MAC 菌の死菌を作成し、C57BL/6 7 週齢マウスに、皮下あるいは経気道投与で免疫し、ナイーブマウスと比較した。プライミングワクチン接種した 1 週間後にブースト接種し、trained immunity の影響が消失したと考えられる、更に 2 週間後に、<math>1.0 \times 10^5</math> CFU <i>Mycobacterium avium</i> (ATCC 700737) の経気管内投与で安定的に気道感染を起こした。感染 2 週後、4 週後、12 週後に肺内生菌数を評価した。感染 2 週間後の肺から total RNA を抽出し、各種サイトカイン・ケモカインを real time RT-PCR 法で評価した。更に感染 2 週間後の肺を collagenase と DNase で digestion した後、マクロファージや好中球を主として炎症細胞の組成を flow cytometry で評価した。</p> <p><b>【研究成果】</b><u>経気道免疫マウスは、ナイーブ及び皮下免疫マウスと比較して、感染 2 週 (p &lt;0.05) 、4 週 (p &lt;0.01) 、12 週後 (p &lt;0.01) の肺内生菌数が有意に減少傾向であった</u> (Kruskal Wallis test followed by Dunn's multiple comparisons test) 。経気道免疫マウスのみにて、感染 2 週後の肺内好中球が有意に減少し (p &lt;0.05) 、肺内マクロファージが有意に増加していた (vs 皮下免疫マウス p &lt;0.01, vs ナーブマウス p &lt;0.001, One-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparisons test) 。また感染 2 週間後の mRNA 発現を比較すると、<i>Ifng</i> は有意差を認めず、<b><i>Tnfa</i> の発現が経気道免疫マウスで有意に upregulate</b> されていた (vs 皮下免疫マウス p &lt;0.05, vs ナーブマウス p &lt;0.01, One-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparisons test) 。また、<u>組織常在型リンパ球を示唆する CD4+CD69+ cells が経気道免疫マウスの肺内でのみ、有意に増多</u>していた (vs 皮下免疫マウス p &lt;0.01, vs ナーブマウス p &lt;0.001, One-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparisons test) 。最後に、感染 2 週後より、<b>100ug IL-22:Fc を週に 2 回の腹腔内投与を 4 週間実施後に肺内生菌数を検証したところ、対照群に比較して、治療群において肺内生菌数の有意な減少</b>を認めた (p &lt;0.05 Mann-Whitney U test) 。以上より、<b>MAC 死菌の経気道免疫により組織常在型リンパ球を肺内に惹起し、感染予防に働くこと、IL-22:Fc が肺 MAC 症治療に有用である可能性が示唆</b>された。</p>	

## 研究助成 2022 – 感染症領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	長崎大学病院呼吸器内科
氏 名	岩永 直樹
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年6月	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会. 岩永直樹, 伊藤裕也, 吉田将孝, 武田和明, 井手昇太郎, 高園貴弘, 泉川公一, 柳原克紀, 迎 寛. 組織常在型リンパ球に着目した肺非結核性抗酸菌症の制御
2	2024年5月	American Thoracic Society 2024 International conference, USA; Naoki Iwanaga, Hiroki Ashizawa, Yuya Ito, Tatsuro Hirayama, Masataka Yoshida, Kazuaki Takeda, Shotaro Ide, Takahiro Takazono, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Hiroshi Mukae, Exertion of lung TRM CD4+T cells might ameliorate pulmonary nontuberculous mycobacterial disease.
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿予定 / 2025年4月	Mucosal immunology
2		
3		
4		
5		
6		