

# 研究情報

## *Histophilus somni* 高分子量免疫グロブリン結合タンパク質によるマクロファージ・単球異物取り込み機能の抑制

HOSHINOO Kaori

細菌・寄生虫病研究チーム 研究員 星野尾 歌織

*Histophilus somni*は牛に髄膜脳脊髄炎や肺炎など様々な疾病を引き起こす病原細菌です。これらの疾病は日和見感染症や複合感染症としての発症が多いとされていますが、髄膜脳脊髄炎の場合は死亡率が極めて高く、経済的損失は少なくありません。現在、不活化ワクチンによりこれらの疾病は発生が減少しつつありますが、副反応や効果の面でワクチンにはまだ改善の余地が残されています。*H. somni*は病原因子もはっきりと特定されておらず、疾病の発病機構も未だ十分には解明されていません。私たちは*H. somni*の何がどのように機能して疾病を引き起こすのか解明し、新たな防除技術の開発に役立てることを目的に、研究を進めています。

*H. somni*は莢膜や線毛などの構造を持たないため、宿主と直接相互作用する病原因子としては菌体表面タンパク質が重要と考えられます。そこで私たちは菌体表面タンパク質の一つ、高分子量免疫グロブリン結合タンパク質IbpAに注目しました。IbpAの推定アミノ酸配列上には、他の病原細菌の病原タンパク質との相同性や、病原性に関連する可能性のあるモチーフの存在が確認されています。また健康牛生殖器由来株の中には*ibpA*遺伝子欠失株が認められることから、IbpAは何らかの病原学的な役割を果たしている可能性が高いと考えました。

そこで、IbpAの病原因子としての機能を解明するため、*ibpA*遺伝子を保有する牛肺炎由来の2336株より*ibpA*遺伝子破壊株2336.A1株を作出し、その表現型の変化、特に免疫細胞に対する作用について比較しました。

その結果、2336株接種時に認められるマクロファ

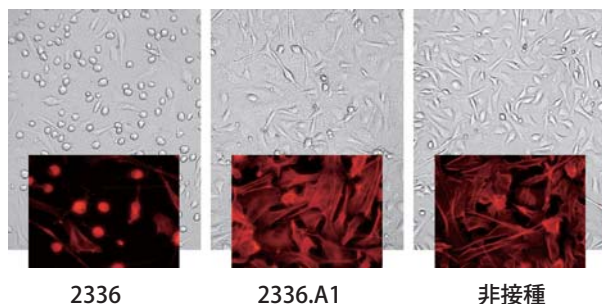


図1. FBM-17細胞(ウシマクロファージ系細胞株)への細胞毒性(倒立顕微鏡観察像、ファロイジン染色像)  
野生株2336接種細胞では細胞の円形化、アクチン線維束の形成障害が認められるが、*ibpA*遺伝子破壊株2336.A1接種細胞は非接種対照と同様である。

ージ系細胞の円形化とアクチン線維束の形成障害が2336.A1株接種細胞では起こらないこと(図1)、2336株または2336.A1株をJ774.1細胞(マウスマクロファージ系細胞株)およびウシ末梢血由来単球に接種した後、異物取り込み作用によるマイクロビーズの取り込み率を比較すると、2336株を接種した細胞でのみ異物取り込み機能の抑制が認められること(図2)が分かりました。これらの結果から、IbpAは単球/マクロファージ系細胞の細胞骨格形成を障害することにより、これらの細胞の異物取り込み機能を抑制することが明らかとなりました。

単球/マクロファージは病原体感染の初期段階で働く免疫担当細胞であり、その機能を抑制することは、*H. somni*そのものだけでなく、他の病原体の感染成立を容易にすることにつながります。今回明らかとなったIbpAの機能は日和見・複合感染症としての*H. somni*感染症の発病機構を解明する上でも、重要な知見であると言えます。

一方、組換えIbpAフラグメントによる能動免疫は、牛において*H. somni*の呼吸器感染に対する免疫防御能を付与することが既に確認されており、IbpAは防御抗原としても有効であると言えます。

巨大分子であるIbpAの中で、実際に単球/マクロファージの機能抑制への関与が特定された領域を欠失させて、抗原誘導能を残したままIbpAの病原作用を失わせることができれば、より効果の高い*H. somni*のワクチン開発等、本疾病の新たな防除技術の開発に応用することが可能であろうと考えています。

掲載誌: Hoshinoo K. et al., (2009) Microb. Pathog. 46(5), 2009, 273-282.

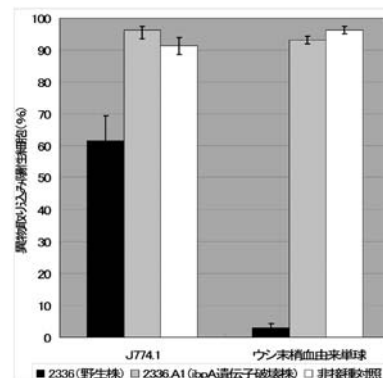


図2. 菌接種後の異物取り込み陽性細胞の割合(%)  
野生株2336接種細胞でのみ異物取り込み機能が有意に抑制される。