

CCL28 modulates neutrophil responses during infection with mucosal pathogens

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 (cSIMVa) 特命教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校 小児科学教授 Manuela Raffatellu 先生の研究チームは、粘膜 T 細胞や B 細胞の恒常性を維持するケモカインである CCL28 は、特に細菌性大腸炎および細菌性肺感染症時の好中球の遊走・蓄積と好中球応答の活性化を亢進させることにより、粘膜病原体に対する免疫反応に重要な役割を果たしており、病原体の排除を促進することを見出しました。この結果により、本拠点での粘膜ワクチン開発に向けて腸管免疫における液性免疫の誘導・制御に向けた新規モダリティの創出にもつながることが期待されます。

本研究成果は、2024年8月28日に、学術誌 eLife. 2024 Aug 28;13:e78206. doi: 10.7554/eLife.78206. で公開されています。

■研究の概要：

CCL28 は粘膜関連上皮ケモカインとして知られ、消化器系、呼吸器系、生殖系などの粘膜組織で恒常的に産生されています。CCL28 はその恒常的な機能が最も研究されていますが、炎症状態でも誘導されるため、二重機能ケモカインと考えられています。CCL28 は喘息から潰瘍性大腸炎まで、そして感染に対する免疫応答において、炎症性疾患における重要なケモカインであることが示唆されています。今回は、CCL28 欠損 (Ccl28^{-/-}) マウスを用いて、感染に対する粘膜応答における CCL28 の機能とその基礎メカニズムを検証しました。

ケモカイン CCL28 は粘膜組織で高発現していますが、感染時の役割は十分に理解されていません。CCL28 欠損 (Ccl28^{-/-}) マウスにおける機能的影響を 2 つの感染症モデル (サルモネラによる腸感染とアシネトバクターによる肺感染) 間で検討し、CCL28 が、サルモネラによる腸感染やアシネトバクターによる肺感染時に、

好中球の蓄積と活性化に重要な役割を果たすことが明らかになりました。感染した粘膜から分離された好中球は、表面に CCL28 受容体である CCR3 および、程度は低いものの CCR10 を発現していました。サルモネラ腸感染には非常に感受性が高かったものの、通常致死的なアシネトバクター肺感染に対しては非常に抵抗性を示しました。特に、CCL28 欠損マウスでは、サルモネラ感染時の死亡率が高く、腸内でのサルモネラの増殖と臓器外への拡散が増加していることが観察されました。また、CCL28 は好中球の蓄積と活性化に寄与し、特にその受容体である CCR3 を介して中心的な役割を果たしています (図 1)。一方で、アシネトバクター感染モデルでは、CCL28 欠損マウスは野生型マウスよりも長く生存する傾向があります。これは、CCL28 が特定の肺感染症において宿主にとって有害である可能性を示唆しています (図 2)。CCL28 は、サルモネラによる腸内感染における役割と同様に、アシネトバクター肺炎の際の肺の炎症と好中球の蓄積に寄与していることが分かりました。

この研究は、CCL28 が病原体による感染時に中心

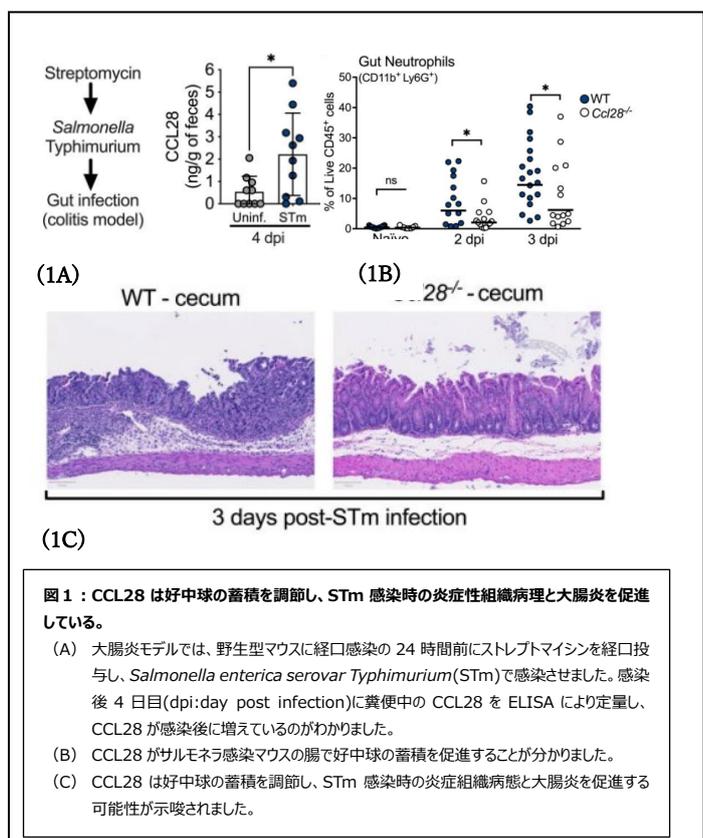


図 1 : CCL28 は好中球の蓄積を調節し、Stm 感染時の炎症性組織病理と大腸炎を促進している。

- (A) 大腸炎モデルでは、野生型マウスに経口感染の 24 時間前にストレプトマイシンを経口投与し、*Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* (STm) で感染させました。感染後 4 日目 (dpi: day post infection) に糞便中の CCL28 を ELISA により定量し、CCL28 が感染後に増えているのがわかりました。
- (B) CCL28 がサルモネラ感染マウスの腸で好中球の蓄積を促進することがわかりました。
- (C) CCL28 は好中球の蓄積を調節し、STm 感染時の炎症組織病理態と大腸炎を促進する可能性が示唆されました。

的な役割を果たし、好中球の機能を調節する新たな治療法の開発につながる可能性があることを示唆しています。

■ 研究助成

This work was supported by the NIH (Public Health Service Grants AI121928) to MR, by a pilot project award from the NIAID Mucosal Immunology Studies Team (MIST) to APL, and by a grant from the InnovaUNAM of the National Autonomous University of Mexico (UNAM) and Alianza UCMX of the University of California, to APL and MR. RRG was partly supported by a fellowship from the Max Kade Foundation and by a fellowship from the Crohn's and Colitis Foundation. MHL was partly supported by NIH training grant T32 DK007202 and by NIH F32 AI169989. ND was supported by NIH training grant NIH 5T32HD087978-05 and NIH NIAID grant 1-U01-AI124316. GTW was supported by NIH training grant T32AI007036. KM was partly supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) Grants 2019/14833-0 and 2018/22042-0. RCD, SR-R, and VAS-H were supported by a Grad School Fellowship from CONACyT. MR and VN were supported by Public Health Service Grant AI145325. Work in JLM-M lab was supported by CONACyT-FOSISS grant A3-S-36875 and UNAM-DGAPA-PAPIIT Program grant IN213020.

Work in MR lab was also supported by NIH Grants AI126277, AI154644, AI096528, AMED SCARDA 「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 千葉シナジーキャンパス (千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点) (JP223fa627003), and by the Chiba University-UCSD Center for Mucosal Immunology, Allergy, and Vaccines, and by an Investigator in the Pathogenesis of Infectious Disease Award from the Burroughs Wellcome Fund.

■ 論文情報

タイトル : CCL28 modulates neutrophil responses during infection with mucosal pathogens

著者 : Gregory T Walker, Araceli Perez-Lopez, Steven Silva, Michael H Lee, Elisabet Bjånes, Nicholas Dillon, Stephanie L Brandt, Romana R Gerner, Karine Melchior, Grant J Norton, Felix A Argueta, Frenchesca Dela Pena, Lauren Park, Victor A Sosa-Hernandez, Rodrigo Cervantes-Diaz, Sandra Romero-Ramirez, Monica Cartelle Gestal, Jose L Maravillas-Montero, Sean-Paul Nuccio, Victor Nizet, Manuela Raffatellu

雑誌名 : eLife. 2024 Aug 28;13:e78206.

DOI : 10.7554/eLife.78206

■ 本リリースに関するお問い合わせ先

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 (cSIMVa) 広報 [渡部祐司 csimva-pr@chiba-u.jp](mailto:csimva-pr@chiba-u.jp)

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 (cSIMVa) URA 大江洋子

