

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	笠原 一規
Intranasal priming of newborn mice with microbial extracts increases opsonic factors and mature CD11c <sup>+</sup> cells in the airway 新生児マウス鼻腔への微生物抽出液の投与は 気道中のオプソニン量及び、 成熟CD11c <sup>+</sup> 細胞を増加させる			

### 論文内容の要旨

離乳直後のマウス鼻腔内に微生物抽出液(MME: mixture of microbial extracts)を暴露することで、肺炎球菌気管内感染に対し、重要な防御因子である好中球(PMN)の浸潤抑制にも関わらず、マクロファージ(M $\phi$ )優位な炎症応答と平均生存日数の有意な増加が認められる。今回申請者は、MME 暴露新生児マウスでの好中球(PMN)浸潤抑制を補う気道内自然抵抗因子の解析を試みた。

本研究では、離乳直後の SPF C57Black マウスを直ちに無菌飼育環境に移し、一日間隔で鼻腔内に多種微生物混合抽出液(MME)を15回暴露し、最終暴露から 10 日後に気管内へ肺炎球菌致死量を接種し、感染前後における気道内の細胞性・液性自然抵抗因子を PBS 暴露対照群と比較検討した。

MME 鼻腔内暴露マウスの気道では、サーファクタント(SP-A, SP-D)、スカベンジャー受容体(MARCO)発現 M $\phi$ 、及び MHC class II 分子発現樹状細胞の増加を認めた。感染後にこれら因子は、対照群に比していずれも有意に増加した。MME 暴露マウスの気管支肺胞洗浄液(BALF)にはオプソニン活性が高く、M $\phi$  の肺炎球菌貪食能・細胞内殺菌能を有意に亢進させた。特異抗体を用いた吸収試験において、BALF からの SP-A, SP-D の吸収は、M $\phi$  の抗菌活性を他の因子(C3, MBL-A)吸収に比して有意に低下させた。MME 暴露マウスでは、感染後の肺内で MHC class II 発現成熟樹状細胞数が有意に増加し、感染前に暴露マウスから採集した樹状細胞は連鎖球菌刺激により、制御性サイトカイン(IL-10, TGF- $\beta$ )の顕著な産生が認められた。

これらの解析結果から、生後直ぐから環境微生物暴露刺激を受けたマウスにおける肺炎球菌抵抗性亢進には、細胞性(成熟樹状細胞、スカベンジャー M $\phi$ )及び可溶性因子(SP-A, SP-D)の増加が関連すること、さらに、成熟樹状細胞が感染後の PMN 浸潤制御に関与する可能性も推測された。

以上の結果から、出生直後からの微生物抗原持続刺激は、オプソニン高産生により M $\phi$  の肺炎球菌に対する抗菌活性を亢進させることで、好中球浸潤抑制を代償するものと考えられた。