

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	腸内細菌代謝産物によるパイエル板貪食細胞の抗原取り込み促進作用の解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	中西 勝宏
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	中西 勝宏

講演題目
腸内細菌代謝産物によるパイエル板貪食細胞の抗原取り込み促進作用の解析
研究の目的、成果及び今後の展望
腸管は腸内細菌や食物、病原体等の様々な抗原に常に暴露されている組織であり、病原微生物が宿主に感染する際の主要な侵入経路となっている。腸管での獲得免疫の誘導に重要な二次リンパ組織としてパイエル板が存在する。腸管管腔内抗原は、パイエル板の上皮層に点在する M 細胞からトランスサイトシスを介した組織内への抗原の輸送、M 細胞直下に存在する CX3CR1 陽性の貪食細胞による抗原取り込みにより開始されるが、貪食細胞による抗原取り込みを制御する因子は同定されていない。一方、小腸絨毛に存在する CX3CR1+貪食細胞は、GPR31 が腸内細菌由来のピルビン酸・乳酸の刺激を受けることで樹状突起を伸長し、抗原を取り込むことが明らかにされている。これまでに、パイエル板 CX3CR1+貪食細胞のうち、抗原取り込み能の高い細胞集団である LysoDC に GPR31 が高発現しており、GPR31 シグナルは LysoDC の M 細胞ポケット内への樹状突起伸長および抗原取り込みを促進することを明らかにしている。本研究では、GPR31 シグナルがパイエル板貪食細胞における抗原の捕捉およびその後の免疫応答に果たす役割を解析した。 M 細胞ポケット内へ伸長した LysoDC の樹状突起について二光子顕微鏡を用いて詳細に解析したところ、伸長した樹状突起の一部でバルーン様構造の形成が見られた。野生型マウスではピルビン酸の投与によりバルーン様の樹状突起を伸長する CX3CR1⁺ 細胞数の増加が見られた。一方、GPR31 欠損マウスの CX3CR1⁺ 細胞ではピルビン酸投与によるバルーン様樹状突起の増加は見られなかった。 <i>Listeria monocytogenes</i> (Lm) EGDe 株は、マウス腸管ではパイエル板の M 細胞から選択的に感染する。ピルビン酸-GPR31 シグナル依存的な LysoDC による抗原取り込みの増加が、パイエル板における獲得免疫誘導に与える影響を明らかにするため、Lm EGDe 株を経口感染させた際の抗原特異的な T 細胞応答について検討した。GPR31 欠損マウスではパイエル板、小腸絨毛における Lm 特異的な Th1 細胞の減少が認められた。Lm 感染時における感染防御について解析するため、Lm EGDe 株を経口投与して免疫応答を誘導した後、小腸絨毛に感染する強毒株の Lm 10403S 株を経口感染させたところ、野生型マウスではピルビン酸の経口投与により、体重減少および生存率が改善したのに対し、GPR31 欠損マウスではピルビン酸投与にかかわらず、体重および生存率の低下が認められた。 以上より、ピルビン酸-GPR31 シグナルは LysoDC による病原性細菌の捕食およびパイエル板における獲得免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことが示唆された。