

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

研 究 テーマ	免疫寛容誘導成立における腸管マクロファージの機能				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部免疫微生物学分野・准教授	氏名	大橋 若奈
	研究協力者	所属・職名	薬学部免疫微生物学分野・教授	氏名	梅本 英司
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部免疫微生物学分野・准教授	氏名	大橋 若奈

講演題目
免疫寛容誘導成立における腸管マクロファージの機能
研究の目的、成果及び今後の展望
ヒトやマウスの腸管には、多種多様な微生物が定着し大腸内細菌叢を構築している。近年の研究の進展により、肥満や生活習慣病病態または炎症性腸疾患などの自己免疫系疾患患者の腸内細菌叢は健常人と異なった構成へと変化していくことが示されるようになり、腸内細菌叢の破綻と疾患病態との関わりが示唆されるようになってきた。このことより、人の健康維持において腸内細菌叢を健全な状態で保つことは重要な課題であることが示唆される。 胎児期の腸管は基本的には無菌であるとされ、出生と共に菌の定着が開始する。出生直後は分娩様式を反映した菌の定着を経て、主に食事成分の影響を受けて菌構成はダイナミックに変化し、固形食を食べる時期にかけて成人と似たような構成へと収束する。このダイナミックな変化は腸管に生息する共生微生物に対する免疫寛容の成立に重要であるとされ、何らかの抗原取り込み機構が存在すると考えられる。 小腸粘膜固有層には管腔へ樹状突起を伸長し、抗原の取り込みを担うCX3CR1陽性マクロファージが存在する。本研究では、この腸管マクロファージによる抗原取り込みの共生微生物に対する免疫寛容誘導における役割を解析することを目的とした。 成体マウスにおいては、小腸粘膜において抗原の取り込みを担うCX3CR1陽性マクロファージは、粘膜固有層に存在し上皮細胞の間をぬうように樹状突起を管腔へ伸長し抗原を捕捉するが、この抗原捕捉機構が幼少期において成立しているかは定かではない。そこで、まずCX3CR1-EGFPレポーターマウスを用いて幼齢期小腸を採材し、共焦点レーザー顕微鏡によってCX3CR1陽性マクロファージの樹状突起伸長を検証した。その結果、幼齢期においてもCX3CR1陽性マクロファージの管腔への樹状突起伸長が観察された。成体においてはCX3CR1陽性マクロファージの樹状突起伸長は、GPR31依存的な様式によって行われることから、GPR31欠損マウスを用いた解析を進め、幼齢期におけるCX3CR1陽性マクロファージの樹状突起伸長もGPR31依存的であることを見出した。一方で、免疫寛容の成立に重要に機能する制御性T細胞のCD4陽性T細胞における割合は野生型、GPR31欠損マウスで大きな違いは認められなかった。以上より、幼齢期の制御性T細胞を介した免疫寛容機構の誘導にはGPR31-CX3CR1陽性マクロファージ以外の機構の存在が考えられ、この誘導機構を明らかにすることはアレルギー等の自己免疫疾患の制御に向けた重要な戦略基盤となると示唆される。