

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
	研究協力者	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
腸内細菌由来代謝分子を介したパイエル板貪食細胞による抗原提示および T 細胞誘導の促進
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。パイエル板では、抗原は M 細胞を介して輸送されるが、M 細胞直下に存在する貪食細胞による抗原捕捉および抗原提示を制御する機構は不明な点が多い。これまでに、腸内細菌由来代謝分子であるピルビン酸・乳酸を感知する G タンパク質共役型受容体 GPR31 が、抗原取り込み能の高いパイエル板貪食細胞集団である LysoDC 上に高発現し、ピルビン酸-GPR31 シグナルが LysoDC から M 細胞への樹状突起伸長、および抗原捕捉を促進することを明らかにしている。本研究では、LysoDC による抗原提示における GPR31 シグナルの寄与について検討した。 本研究では、モデル抗原としてリステリア菌 (<i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Lm</i>) を用いた。マウス腸管において、<i>Lm</i> はパイエル板 M 細胞から選択的に侵入するため、<i>Lm</i> を経口感染させることで小腸絨毛の GPR31 シグナルの影響を排除して、パイエル板における GPR31 シグナルの役割を解析できる。<i>Lm</i> 経口感染時における LysoDC の RNA-seq 解析を行ったところ、GPR31 欠損マウスで、プロテアーゼやプロトンポンプといった抗原プロセッシングに関する遺伝子の発現が減少した。<i>Lm</i> 感染マウスの LysoDC をセルソーターにより単離し、pH インジケーター標識 <i>Lm</i> もしくは卵白アルブミン (OVA) と <i>in vitro</i> で共培養したところ、GPR31 欠損マウスの LysoDC でファゴソームの酸性化能と OVA 抗原のクロスプレゼンテーション能の低下が見られた。また、GPR31 欠損マウスの LysoDC は T 細胞領域への遊走を誘導するケモカインである CCL19 に対する走化性が低下し、<i>Lm</i> 感染 2 日後におけるパイエル板 T 細胞領域への集積が低化した。紫色光の照射により蛍光が緑から赤に変換するタンパク質 KikGR を発現するマウスを用いて T 細胞の移動を解析したところ、GPR31 欠損マウスでは <i>Lm</i> 経口感染後において、パイエル板（誘導組織）から小腸粘膜固有層（実行組織）への活性化 T 細胞の移動が減少した。また、GPR31 欠損マウスではパイエル板、小腸絨毛における <i>Lm</i> 特異的な Th1 細胞、および細胞傷害性 T 細胞の減少が認められた。 以上より、ピルビン酸-GPR31 シグナルは LysoDC において、抗原の捕捉だけでなく、抗原プロセッシングや抗原提示、T 細胞領域への遊走を促進することで効率的な獲得免疫の誘導に寄与することが示された。