

平成 29 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		樹状細胞サブセットによる腸管免疫制御における自然リンパ球の役割
新規・継続の別		新規・継続
研究代表者	所属	和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部
	職名・氏名	教授・改正 恒康
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部
	職名・氏名	准教授・邊見 弘明
	所属	和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部
	職名・氏名	助教・佐々木 泉
	所属	和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部
	職名・氏名	特別研究員・福田 有里
	所属	和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部
	職名・氏名	大学院生・折茂 貴是
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・澤 新一郎
研究目的 (300 字程度)		腸管免疫は、腸炎はもちろん全身性の自己免疫疾患や炎症性疾患の病態制御にも重要であり、種々の免疫担当細胞の相互作用によりその恒常性が維持されているがその機構はまだよくわかっていない。ケモカイン受容体 XCR1 を発現する樹状細胞サブセット (XCR1+DC) および XCR1 とそのリガンド XCL1 は腸管 T 細胞集団の維持に重要である (Sci Rep 6:23505,2016) が、XCL1 の産生細胞としては、腸管 T 細胞ばかりでなく、I 型自然リンパ球 (ILC1) も重要と考えられる。本研究では、XCR1+DC による腸管免疫制御に ILC1 を中心とした自然リンパ球がどのように関与しているのか明らかにする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		XCR1+DC を恒常的に欠失するマウス (XCR1 を発現する細胞においてのみジフテリア毒素 A サブユニットが発現し、細胞死を誘導するように遺伝子改変したマウス、以下 XCR1-DTA マウスとする)、および XCR1 あるいは XCL1 の遺伝子を欠損するマウスでは、脾臓の T 細胞は正常であったが、腸管粘膜固有層、腸管上皮の T 細胞は減少していた。このことから、XCR1+DC および XCL1 と XCR1 の相互作用が特に腸管において T 細胞集団の維持に必須であることが示唆された。そこで、野生型マウスで XCL1 の発現を検討したところ、脾臓の T 細胞に比較して、腸管粘膜固有層や腸管上皮の T 細胞において有意に高いことがわかった。また、XCR1-DTA マウス由来の CD4T 細胞と野生型マウス由来の CD4T 細胞の遺伝子発現プロファイルについて、Nanostring 解析にて比較検討したところ、XCR1-DTA マウス由来の CD4T 細胞において XCL1 の発現が顕著に低値を示した。この結果から、XCR1-DTA マウスにおいて腸管だ

	けで T 細胞が減少している原因として、腸管 T 細胞における、XCL1 の高い発現が重要であり、その高発現の維持に XCR1+DC が関与していることが考えられた。 また、データベース検索により、XCL1 の発現は ILC1 において腸管 T 細胞よりも非常に（約 10 倍程度）高いことがわかってきたが、これまで ILC1 については検討しておらず、その挙動についてはわかっていない。ILC1 は、腸管粘膜固有層では、リンパ球以外の細胞分画に、NKP46+RORγt-CD127(IL-7R)+細胞として検出される。しかし、ILC1 は非常に少ない（リンパ球以外の細胞分画の約 0.5%）細胞集団であり、その検出には熟練した研究者の助力が必要である。そこで、澤新一郎先生に、細胞調整方法、検出方法についてご教示いただいた。
成果	【学会報告】 なし
	【論文発表】 なし
	【新聞報道】 なし