

平成 30 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 ・ <span style="border: 1px solid black;">継続</span>	
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	大学院生・折茂 貴是
	職名・氏名	大学院生・小笹 俊哉
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・澤 新一郎
概要 (100～150 字程度)	<p>腸管免疫は、様々な免疫担当細胞の相互作用によって制御されている。樹状細胞サブセットを欠失するマウスなどユニークな実験系を用いて、腸管免疫制御における、ILC1 を中心とした自然リンパ球の挙動、役割を明らかにする。</p>	
研究目的 (300 字程度)	<p>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) は、腸管 T 細胞における、XCR1 のリガンド XCL1 の高発現を維持しながら、腸管 T 細胞集団を維持し、腸炎の増悪を制御していることがわかってきた (Sci Rep 6:23505,2016)。XCL1 の発現は、腸管 T 細胞よりも ILC1 において約 10 倍高いが、XCR1+DC の欠失により ILC1 がどのように影響を受けるのか、ILC1 がどのように XCR1+DC による腸管免疫制御に関与しているのかについてはまだわかっていない。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。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>まず、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 (DTA) 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、すなわち XCR1+DC を恒常的に欠失するマウス (XCR1-DTA マウス) の腸管において、ILC の解析を行った。</p> <p>小腸において、CD3-B220- 集団のうち、NK 細胞は ROR<math>\gamma</math>T-CD127-NKp46+として、ILC1 は ROR<math>\gamma</math>T-CD127+NKp46+として検出される。NK、ILC1 は、XCR1-DTA マウスにおいてもコントロールマウスと同程度に存在していた。一方、CD3-B220-集団には ILC3 が存在し、NKp46+ILC3 は ROR<math>\gamma</math>T+CD127+NKp46+と</p>	

	<p>して、lymphoid tissue-inducer (LTi)-like ILC3 は ROR<math>\gamma</math>T+CD127+NKp46-として検出される。これらの ILC3 も XCR1-DTA マウスではコントロールマウスと同程度に存在していた。今後、組織分布について解析を進める。</p> <p>また、XCR1+DC が関与する可能性のある腸管免疫応答を惹起する免疫アジュバントとして、コレラ毒素 (CT) に着目した。CT はコレラ症の病因毒素であるが、強力な粘膜免疫応答増強作用を有している。本研究室では、CT の B サブユニット (CTB) がリポ多糖 (LPS) と相乗的にマウス腹腔マクロファージを活性化し、炎症性サイトカイン IL-1<math>\beta</math>の産生を誘導すること、そしてこの誘導に、NLRP3 およびピリンインフラマソームが関与することを明らかにしている (Int Immuno 2019)。CT を抗原 (卵白アルブミン) と共に経口投与することにより、腸管上皮内にて抗原特異的な CD8T 細胞応答が惹起された。そして XCR1-DTA マウスにおいてこの CD8T 細胞応答が障害されること、すなわち、XCR1+DC が、CT による抗原特異的な CD8T 細胞応答の誘導に必須であることを見出した。この系において、ILC1 がどのような挙動を示すか、また、どのように関与するか解析を進める。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b></p> <p>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと  改正恒康、邊見弘明、小笹俊哉 皮膚科医に知っていただきたい樹状細胞の機能的および病理的意義 第 117 回日本日本皮膚科学会総会 広島 2018 年 5 月 31 日—6 月 3 日。  T. Kaisho Immune regulation by a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1. 15th International Symposium on Dendritic Cells. Aachen, Germany June 12, 2018.  T. Kaisho Current overview of functions and development of dendritic cells. 第 47 回日本免疫学会総会 福岡 2018 年 12 月 10-12 日</p> <p><b>【論文発表】</b></p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと  T. Orimo, I. Sasaki, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda-Ohta, T. Ohta, M. Morinaka, M. Kitauchi, T. Yamaguchi, Y. Sato, T. Tanaka, K. Hoshino, K. I. Katayama, S. Fukuda, K. Miyake, M. Yamamoto, T. Satoh, K. Furukawa, E. Kuroda, K. J. Ishii, K. Takeda, *T. Kaisho. Cholera toxin B induces interleukine-1<math>\square</math> production from resident peritoneal macrophages through pyrin as well as NLRP3 inflammasome. Int Immunol, early online. doi: 10.1093/intimm/dxz004. IF 5.189</p> <p><b>【新聞報道】</b></p> <p>2019 年 2 月 21 日紀伊民報、2019 年 2 月 28 日読売新聞。</p>