

令和 6 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		炎症性疾患における IL-6 アンプと腸内細菌の機能解析		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	慶應義塾大学 薬学部 生化学講座	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・長谷 耕二		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属			
	職名・氏名			
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	研究所長 教授・村上 正晃		
概要 (100～150 字程度)		本研究では、共生細菌の腸管 M 細胞を介した取り込みが、神経病原性 $\gamma \delta$ T17 細胞の発生に不可欠であることを明らかにした。パイエル板で誘導される $\gamma \delta$ T17 細胞が脊髄に移動し自己免疫性炎症を増悪させる機序に着目し、将来的には IL-6 アンプやゲートウェイ反射などの炎症増幅経路との関連も検討していく。		
研究目的 (300 字程度)		自己免疫性中枢神経疾患の病態発症には、免疫細胞の活性化が深く関与している。中でも IL-17 を産生する $\gamma \delta$ T17 細胞は、免疫監視や組織恒常性維持に寄与する一方、疾患発症時には強い炎症惹起能を示すことが報告されている。本研究では、腸管に存在する M 細胞による共生細菌の取り込みが、パイエル板における神経病原性 $\gamma \delta$ T17 細胞の誘導に必須であることを明らかにすることを目的とした。無菌マウスや M 細胞欠損マウスを用いたモデル実験により、腸内環境と自己免疫性炎症との新たな関連を明らかにすることを試みた。なお、本研究では村上正晃教授と直接の共同研究は行っていないが、今後、IL-6 アンプやゲートウェイ反射といった炎症制御ネットワークとの統合的理解に向けた検討が期待される。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		IL-17 を産生する $\gamma \delta$ T 細胞 ($\gamma \delta$ T17 細胞) は、さまざまな組織において免疫監視や恒常性維持に寄与する一方、自己免疫疾患の発症時には炎症促進的に機能する。特に、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルでは、 $\gamma \delta$ T17 細胞が病態増悪に関与することが知られているが、その誘導機構や抗原特異性には不明な点が多い。本研究では、小腸のパイエル板 (PPs) に存在する M 細胞が、腸内共生細菌の取り込みを通じて、神経病原性 $\gamma \delta$ T17 細胞の発生に寄与することを明らかにした。		

	M 細胞欠損マウスでは EAE の症状が軽減され、脊髄内の $\gamma \delta$ T17 細胞が減少していたのに対し、TH17 細胞の浸潤には変化が見られなかった。このことから、M 細胞は TH17 細胞ではなく、$\gamma \delta$ T17 細胞のパイエル板での誘導に特異的に関与することが示唆された。また、細胞追跡実験により、パイエル板で誘導された $\gamma \delta$ T 細胞が疾患発症時に脊髄へ移動することが確認され、その移動が EAE の病態を悪化させることが示された。 さらに、シングルセル RNA シーケンシングおよび TCR クローン解析により、M 細胞依存的な腸内細菌の取り込みが、$V\gamma 6^+V\delta 1^+$ $\gamma \delta$ T17 細胞の選択的増殖を引き起こすことが示された。無菌マウスではこれらの細胞群がほぼ消失していたが、Lactobacillus 属の定着によって再誘導されたことから、TCR 抗原認識が $V\gamma 6^+V\delta 1^+$ $\gamma \delta$ T17 細胞の誘導に不可欠である可能性が示された。 以上の成果から、腸内共生細菌と中枢神経系炎症の間において、パイエル板 M 細胞が病的連関を担う重要な橋渡し機構であることが示された。現時点では、村上正晃教授の提唱する IL-6 アンプやゲートウェイ反射といった炎症増幅ネットワークとの直接的な解析は行っていないが、今後、腸管免疫応答と神経炎症とのクロストークを統合的に理解する上で、これらの概念が新たな視座を提供するものと考えられる。 本研究は、腸内環境の制御による中枢神経系自己免疫疾患の予防や治療法開発への応用に向けた重要な知見を提供するものである。								
成果	<table><tr><td>【学会発表】</td></tr><tr><td>第 1 回日本サイトカイン学会年会（JCS2024）（2024 年 7 月 26 日、札幌）</td></tr><tr><td>【論文発表】</td></tr><tr><td>該当なし</td></tr><tr><td>【新聞報道】</td></tr><tr><td>該当なし</td></tr><tr><td>【学位取得者】</td></tr><tr><td>該当なし</td></tr></table>	【学会発表】	第 1 回日本サイトカイン学会年会（JCS2024）（2024 年 7 月 26 日、札幌）	【論文発表】	該当なし	【新聞報道】	該当なし	【学位取得者】	該当なし
【学会発表】									
第 1 回日本サイトカイン学会年会（JCS2024）（2024 年 7 月 26 日、札幌）									
【論文発表】									
該当なし									
【新聞報道】									
該当なし									
【学位取得者】									
該当なし									