

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659175

研究課題名(和文) IgM自然抗体に対する受容体による病原体排除機構

研究課題名(英文) Pathogen eradication mediated by receptor for IgM natural antibody

研究代表者

本多 伸一郎 (HONDA, Shinichiro)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：60360640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：生体が生来有するIgM自然抗体は様々な病原体成分を認識して病原体排除に寄与する。免疫細胞上のIgM受容体であるFc γ 1R(CD351)を欠損したマウスではLipopolysaccharide(LPS)投与に対する炎症性サイトカイン産生が減少し、マウスは敗血症性ショックを回避して生存率が改善することを見いだした。また、LPSに対する炎症性サイトカイン産生にはFc γ 1R(CD351)を高発現する境界領域B細胞が大きく関与していることを明らかにし、Fc γ 1R(CD351)が境界領域B細胞からの炎症性サイトカイン産生を直接亢進させ、全身性の炎症応答を亢進させていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Natural IgM antibody recognizes various pathogen components and contributes to eradication of pathogens. We found that mice lacking IgM Fc receptor, Fc γ 1R(CD351), showed reduced inflammatory cytokines production against lipopolysaccharide (LPS) and improved survival against septic shock. We also found that marginal zone B cells (MZBs), highly expressing Fc γ 1R, largely contribute inflammatory cytokines production against LPS. Thus, Fc γ 1R regulates inflammatory cytokine production from MZB, leading to the regulation of systemic inflammatory responses during LPS-induced septic shock.

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：Fc受容体 自然抗体 敗血症

1. 研究開始当初の背景

抗原に感作されていない生体が保有する自然抗体の大部分はIgMによって占められており、様々な病原体成分を認識することによって病原体排除の初期段階において重要な働きをしている (*Binder et al., Springer Semin Immunol. 2005*)。IgM自然抗体の作用はその強力な補体活性化能によるものであると考えられている。一方、申請者らのグループはIgMに対するFc受容体、Fc α / μ R (CD351)を同定し、Fc α / μ RがIgMを介した抗原の細胞内取り込みや抗体産生応答に関与することを明らかにしてきた (*Shibuya et al., Nat. Immunol., 2000, Cho and Honda et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2006, Honda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009*)。

申請者はFc α / μ R遺伝子欠損マウスでは盲腸結紮後穿孔による腹膜炎に対して炎症性サイトカインの産生が減弱し、生存率が低下することを見いだした。この現象は腹膜炎誘導の数時間後から認められることから、IgM自然抗体がFc α / μ Rを介して炎症性サイトカイン産生を始めとした病原体排除機構を惹起するという仮説を立てた。

2. 研究の目的

申請者は本研究によりIgM自然抗体による補体経路非依存性の、Fc α / μ Rを介した新しい病原体排除機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス敗血症性ショックにおけるFc α / μ Rの関与の検討

敗血症性ショックのモデルであるLipopolysaccharide (LPS)の静脈内投与にお

いてマウスは過剰な炎症応答によるサイトカインストームから死に至る。野生型マウスおよびFc α / μ R遺伝子欠損マウスに対してLPSを投与し、敗血症性ショックにおけるFc α / μ Rの関与を検討した。

(2) 境界領域B細胞の関与の検討

Fc α / μ RはB細胞の中でも特に境界領域B細胞(marginal zone B cells, MZB)に強く発現していることを明らかにしている(*Honda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009*)。LPS投与後のマウスからMZBを単離し定量的RT-PCR法を用いて炎症性サイトカイン産生を検討した。

(3) MZB特異的CD351欠損マウスの解析

CD19欠損マウス由来骨髄と野生型またはFc α / μ R遺伝子欠損マウス由来骨髄を混合し、放射線照射後の野生型マウスへ移植して骨髄キメラマウスを作製した。CD19欠損骨髄細胞からはMZBが分化しないためMZBは混合した骨髄からのみ分化し、MZB特異的Fc α / μ R遺伝子欠損マウスが作成可能となる。野生型マウスおよびMZB特異的Fc α / μ R欠損マウスに対してLPS投与し、炎症性サイトカイン産生、および生存率を検討した。

4. 研究成果

(1) マウス敗血症性ショックにおけるFc α / μ Rの関与の検討

Fc α / μ R遺伝子欠損マウスではLPS投与後の炎症性サイトカイン産生が低下し、敗血症性ショックを回避して生存することを見いだした。

(2) 境界領域B細胞の関与の検討

LPS投与後のマウスから単離したMZBについて定量的RT-PCR法を用いて炎症性サイトカイン産生を検討したところ、予期し

なかったことに MZB はマクロファージに匹敵するほどの産生量を示し、その産生は Fc α / μ R 遺伝子欠損マウスにおいて著明に低下していた。

(3) MZB 特異的 CD351 欠損マウスの解析

野生型マウスおよび MZB 特異的 Fc α / μ R 欠損マウスに対して LPS 投与し、炎症性サイトカイン産生、および生存率を検討したところ、MZB 特異的 Fc α / μ R 欠損マウスでは炎症性サイトカイン産生が減少し、マウスは敗血症性ショックを回避して生存率が改善することを見いだした。

以上の結果は MZB に発現する Fc α / μ R が LPS に対する炎症性サイトカイン産生を制御し、全身性炎症応答を制御していることを示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Yoshizawa Y, Honda S, Shibuya A. Involvement of Fc α / μ R (CD351) in autoantibody production. *Mol Immunol*, 57(2):216-219, 2013 査読有
DOI: 10.1016/j.molimm.2013.10.002

Takagaki K, Satoh K, Honda S, Shibuya A. Molecular characterization of the dimer formation of Fc α / μ receptor (CD351). *Mol Immunol*, 56(1-2):23-27, 2013 査読有
DOI: 10.1016/j.molimm.2013.04.003

Arai S, Maehara N, Iwamura Y, Honda S, Nakashima K, Kai T, Ogishi M, Morita K, Kurokawa J, Mori M, Motoi Y, Miyake K, Matsushita N, Yamamura K, Ohara O, Shibuya A, Wakeland E K, Li Q-Z, Miyazaki T. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain the immunoglobulin M immune complex on follicular dendritic cells. *Cell Reports*, 3:1-12, 2013 査読有
DOI: 10.1016/j.celrep.2013.03.006

Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shoji M, Okoshi Y, Nakano-Yokomizo T, Ohkohchi N, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Nagata S, Shibuya A. Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. *J Exp Med*, 209(8):1493-1503, 2012 査読有

DOI:10.1084/jem.20120096

[学会発表](計6件)

Totsuka N, Kim YG, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Involvement of CD300a in the pathogenesis of DSS-induced colitis. 第42回日本免疫学会総会・学術集会 幕張メッセ(千葉)2013.12.13

Honda S, Yoshizawa Y, Sato K, Fujimoto M, Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Fc α / μ R (CD351) regulates inflammatory responses of marginal zone B cells against experimental septic shock. 第42回日本免疫学会総会・学術集会 幕張メッセ(千葉)2013.12.12

Arai S, Honda S, Shibuya A, Li Q-Z, Miyazaki T. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain IgM immune complex on follicular dendritic cells. 第42回日本免疫学会総会・学術集会 幕張メッセ(千葉)2013.12.11

Honda S, Satoh K, Matsuoka Y, Matsushita T, Fujimoto M, Shibuya A. Fc α / μ R (CD351) regulates inflammatory responses of marginal zone B cells against experimental septic shock. 15th International Congress of Immunology. Mico Milano Congressi, Milan, Italy 2013.8.23

Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Nagata S, Shibuya A. Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. 第41回日本免疫学会国際シンポジウム 神戸国際会議場(兵庫)41th International Symposium of Japanese Society of immunology, Kobe.)2012.12.6

Sato K, Usui K, Honda S, Yoshizawa Y, Shibuya A. Follicular dendritic cells (FDC) internalized IgM-coated antigen via Fc receptor for IgA/IgM (Fc α / μ R; CD351). 第41回日本免疫学会 神戸国際会議場(兵庫)2012.12.5

[図書](計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.tulips.tsukuba.ac.jp/dspace/simple-search?query=%E6%9C%AC%E5%A4%9A+%E4%BC%B8%E4%B8%80%E9%83%8E> (つくばリポジトリ)

<http://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000001684>

(TRIOS)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

本多 伸一郎 (HONDA, SHINICHIRO)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：60360640

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし