

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22531

研究課題名(和文)新規中皮細胞が制御する体腔免疫系

研究課題名(英文)Identification of novel stromal cell type regulating body cavity immunity

研究代表者

岡部 泰賢 (Okabe, Yasutaka)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授(常勤)

研究者番号：50522124

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：腹腔内臓器の大網は、腹腔内の感染の波及を防ぐ機能があり、『腹部の警察官』と例えられる。特に大網に存在する『大網乳斑』と呼ばれる二次リンパ組織に類似した白血球凝集体構造は、腹腔内に侵入した細菌に対する感染防御に中心的な役割を担う。しかし大網乳斑が形成される仕組みは理解されていない。本研究では、大網乳斑に存在する新しいストローマ細胞を同定し、この細胞の性質を詳細に解析した。その結果、このストローマ細胞は血中からのリンパ球のリクルートを制御し、大網乳斑の形成に重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腹腔内の病原体侵入の監視・応答を担う大網乳斑に特異的に存在する新しいストローマ細胞が同定されたとともに、これまでほとんど明らかにされてこなかった大網乳斑の形成メカニズムの一端が解明された。これらの知見は、腹腔内感染症および致死性の敗血症のメカニズムの理解や治療法の開発へ繋がる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Lymphoid clusters in visceral adipose tissue omentum, known as milky spots, play a central role in the immunological defense in the abdomen, whereas the mechanism regulating milky spot development and maturation are poorly understood. In this study, we identified a subset of fibroblastic reticular cells (FRCs) that are uniquely present in omental milky spots. These FRCs were characterized by the expression of retinoic acid converting enzyme, Aldh1a2, and endothelial cell marker, Tie2, in addition to canonical FRC-associated genes. Diphtheria toxin-mediated ablation of Aldh1a2+ FRCs resulted in the alteration in milky spot structure with a significant reduction in size and cellularity. Mechanistically, Aldh1a2+ FRCs regulated the display of chemokine CXCL12 on high endothelial venules (HEVs), which recruit blood-borne lymphocytes from circulation. We further found that Aldh1a2+ FRCs are required for the maintenance of peritoneal lymphocyte composition. These

研究分野：免疫学

キーワード：大網乳斑 ストローマ細胞 レチノイン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

胃、肝臓、腸管、すい臓などの内臓を収納する腹腔は、身体の中で最も大きな体腔である。腹腔は本来、無菌的な空間だが、腸穿孔(腸に穴があく)や腹部外傷などの原因により腹腔内に細菌が侵入し感染が広がると、致死性の敗血症などの重篤な病態が引き起こされる。

腹腔内臓器の大網には、『大網乳斑』と呼ばれる二次リンパ組織に類似した白血球凝集体構造が形成され、腹腔内の免疫応答に中心的な役割を担う。しかし大網乳斑が形成される仕組みは理解されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、大網乳斑が形成されるメカニズムを明らかにすることを目的とし、特に大網乳斑形成を制御するストローマ細胞の同定を行った。

## 3. 研究の方法

マウスの大網組織から細胞を単離し、フローサイトメトリーにより大網乳斑を構成する細胞について詳細な解析を行った。

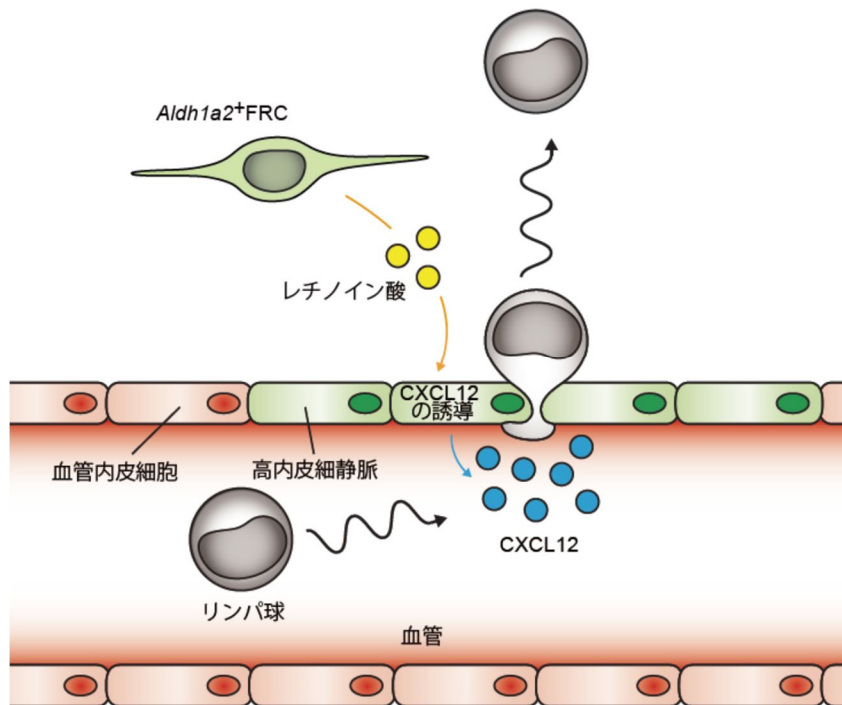
## 4. 研究成果

マウスの大網乳斑に存在するストローマ細胞について解析を行った結果、CD45 陰性、CD140a 及び CD105 陽性の細胞画分に非常に強いレチノイン酸合成活性を示す細胞を同定した。細胞表面マーカーの解析から、この細胞は細網繊維芽細胞 (Fibroblastic reticular cell) と呼ばれるリンパ組織構造を支える細胞種に特徴的な遺伝子発現パターンを示すことを見出した。一方でこの細胞は大網乳斑に特異的であり、リンパ節などの他のリンパ器官を構成するストローマ細胞画分には同様の表現型を示す細胞は存在しなかった。

RNA-seq による網羅的な遺伝子発現解析から、レチノイン酸合成酵素 Aldh1a2 がこのストローマ細胞では高発現することを見出した。そこで本細胞を Aldh1a2+ FRC と名付けた。遺伝学的手法を用いて Aldh1a2+ FRC をマウスの生体内から除去すると、大網乳斑の構造が著しく縮小することを見出した。大網乳斑は腹腔内に存在する白血球を供給することが示唆されている。そこで Aldh1a2+ FRC を除去後、腹腔内の白血球数を測定したところ、リンパ球数が有為に減少することを見出した。以上の結果から、Aldh1a2+ FRC は大網乳斑および腹腔のリンパ球の維持に必須であると結論した。

前述の結果は、Aldh1a2+ FRC が血中から大網乳斑へのリンパ球のリクルートメントを誘導する可能性を示唆していた。そこで GFP を発現する脾臓リンパ球を血中に移植し、大網乳斑へのリクルートメントを評価したところ、Aldh1a2+ FRC を除去すると大網乳斑へのリンパ球のリクルートメントが有為に減少することを見出した。一方、他のリンパ器官へのリクルートメントについては差がみられなかった。以上の結果から、Aldh1a2+ FRC は血中から大網乳斑へのリンパ

球リクルートメントを制御すると結論した。また、*Aldh1a2*<sup>+</sup>FRC から産生されるレチノイン酸が High endothelial venule (HEV) と呼ばれるリンパ球の浸潤を制御する特殊な血管内皮細胞に作用し、HEV が産生するケモカイン CXCL12 の発現・局在を制御することを明らかにした。



図、本研究で同定したストローマ細胞 (*Aldh1a2*<sup>+</sup>FRC) は、高内皮細静脈と呼ばれる特殊な血管構造を経由した大網乳斑へのリンパ球のリクルートを制御する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshihara Tomomi, Okabe Yasutaka	4. 巻 220
2. 論文標題 Aldh1a2+ fibroblastic reticular cells regulate lymphocyte recruitment in omental milky spots	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20221813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20221813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yasutaka Okabe	4. 巻 434
2. 論文標題 Immune Niche Within the Peritoneal Cavity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Topics of Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 123-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-86016-5_6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yasutaka Okabe
2. 発表標題 Regulation of Body Cavity Immunity
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasutaka Okabe
2. 発表標題 Macrophage Plasticity in Homeostasis and Diseases
3. 学会等名 第83回日本血液学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡部泰賢
2. 発表標題 免疫の『場』としての脂肪組織
3. 学会等名 第40回 日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部泰賢
2. 発表標題 境界から細胞社会を見る
3. 学会等名 第6回 個体の中の細胞社会学ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 新庄記子、岡部泰賢	4. 発行年 2021年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 4
3. 書名 炎症と免疫	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関