

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591184
 研究課題名（和文） 腸管免疫と腸内細菌との新たな相互作用システムの検討
 研究課題名（英文） Mutual interaction of enteric bacteria and immune cells of the gut

研究代表者
 松本 哲哉（MATSUMOTO TETSUYA）
 東京医科大学・医学部・教授
 研究者番号：10256688

研究成果の概要：

本研究では消化管粘膜免疫における CD1d および NKT 細胞の役割について検討を行った。CD1d ノックアウトマウスを無菌化して経口的に大腸菌や黄色ブドウ球菌を接種後、腸管内の菌数の変化を調べたところ、野生型マウスに比べて腸管内の急激な菌数の増加が認められた。腸管の電顕像において CD1d ノックアウトマウスはパネート細胞内の分泌顆粒が減少していることが明らかとなり、NKT 細胞がデフェンシンなどの抗菌物質の分泌に影響を与え、腸管の粘膜免疫に重要な役割を果たしていることが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：感染症学 消化管免疫 腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

消化管の中には多数の常在菌が存在し、粘膜面では免疫システムが防御機構としての役割を果たしている。CD1 が生体内の中では特に消化管上皮に強く発現されることが明らかとなっており、消化管粘膜免疫への関与が示唆されている。CD1 は NKT 細胞に抗原提示を行う上で必須の

リガンドであることから、CD1 を介した NKT 細胞の作用が重要であると考えられるが、実際の働きについては未解決の部分が多い。

2. 研究の目的

本研究では消化管粘膜免疫における CD1 および NKT 細胞の役割について明らかに

することを主たる目的としている。特に近年、NKT細胞は感染症の領域においても宿主側の感染防御に重要な役割を果たしていることがさまざまな報告で示されていることから、常在菌叢を含めた腸内細菌とCD1およびNKT細胞の相互作用を主眼として研究を行った。

3. 研究の方法

1) 経口接種した菌の腸管内の増殖の検討

無菌状態のCD1d ノックアウトマウスおよびBALB/cの無菌マウスを用いて、グラム陰性菌の代表として大腸菌、さらにグラム陽性菌として黄色ブドウ球菌を経口的に接種後、経時的にマウスの消化管を部位別に調べ、菌の増殖の推移を比較検討した。

2) 菌投与後の消化管粘膜免疫反応の検討

上記の2種類のマウスを用いて、菌接種後の消化管内用液中の抗菌物質の測定や、空腸、回腸、盲腸、大腸の各部位について病理学的な検討を行った。

4. 研究成果

無菌化したCD1d ノックアウトマウスに経口的に大腸菌を接種後、腸管内の菌数の変化を調べたところ、野生型マウスに比べ、CD1d ノックアウトマウスの腸管内で急激な菌数の増加が認められた。またこの現象は大腸菌だけでなく黄色ブドウ球菌でも同様の傾向であった。腸管の病理学的な検討を行ったところ、顕像においてCD1d ノックアウトマウスは野生型コントロールマウスに比べ、パネート細胞内の分泌顆粒が減少していることが明らかとなった。これによりNKT細胞がデフェンシンなどの抗菌物質の分泌に影響を与え、腸管の粘膜免疫に重要な役割を果たしていることが示唆された。

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1件)

Edward E.S. Nieuwenhuis*, Tetsuya Matsumoto*, Dicky Lindenbergh, Rob Willemsen, Arthur Kaser, Ytje Simons-Oosterhuis, Sylvia Brugman, Keizo Yamaguchi, Hiroki Ishikawa, Yuji Aiba, Yasuhiro Koga, Janneke Samsom, Kenshiro Oshima, Mami Kikuchi, Johanna C. Escher, Masahira Hattori, Andrew B. Onderdonk, Richard S. Blumberg (*: contributed

equally to this study.) CD1d-dependent regulation of bacterial colonization in the intestine. Journal of Clinical Investigation. 2009 (in print). (査読有)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本哲哉 (MATSUMOTO TETSUTYA)
東京医科大学・医学部・教授
10256688

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

古賀泰裕 (KOGA YASUHIRO)
東海大学・医学部・教授
601702221

