

平成 26 年 4 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790536

研究課題名(和文)腸管炎症に関与する新規腸管内自然免疫細胞の機能解析

研究課題名(英文)Analysis of mechanisms by which CX3CR1high myeloid cells regulate gut homeostasis

研究代表者

香山 尚子(Kayama, Hisako)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40548814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：申請者はこれまでに、腸管粘膜固有層特異的に局在するCX3CR1highCD11b+CD11c+ 細胞が細胞接着分子ICAM1/VCAM1を高発現しエフェクターT細胞と結合する一方、IL-10/Stat3シグナル依存的にCD80/86の発現が低下することによりT細胞の増殖を誘導しないことにより腸管炎症を抑制することを明らかにし、制御性ミエロイド細胞(Mreg細胞)と名付けた。また、申請者らが同定したMreg細胞はFoxp3+ Treg細胞と同様に腸炎モデルマウスへの投与が治療効果を示すことが明らかとなっている。

研究成果の概要(英文)：We have identified that CX3CR1high CD11b+ CD11c+ myeloid cells (regulatory myeloid cells: Mreg cells) preferentially interacted with effector T cells via high expression of ICAM-1/VCAM, but it did not activate effector T cells owing to the IL-10/Stat3-dependent suppression of CD80 and CD86 expression. In addition, our study showed that the severity of intestinal inflammation was improved by administration of wild-type Mreg cells in LysM-cre; Stat3flox/flox mice with Mreg cells lacking suppressive activity. These findings indicate the possibility that the impaired Mreg function is responsible for onset or/and progression of IBD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：腸管免疫 自然免疫

1. 研究開始当初の背景

大腸や小腸の粘膜に炎症を引き起こす慢性炎症性腸疾患は、近年、我が国において急激に増加している難治性の自己免疫疾患の一つである。これまでに、獲得免疫系におけるTh1/Th2 バランスの破綻によるT細胞の機能異常や、ヘルパーT細胞の新しいpopulationとして同定されたTh17の活性化が慢性炎症性腸疾患の病態に深く関わっていることが解明されている。腸管粘膜固有層内は、腸内常在細菌や食餌抗原に常時曝されている場所である。そこで、腸管内においては抑制性の免疫反応を誘導するメカニズムが存在し、エフェクターT細胞の活性化を抑制することで恒常性が維持されている。腸管内における抑制性免疫応答機構の中心的役割を担う制御性T細胞の分化において腸内細菌の構成成分polysaccharideが関与すること、また、腸管粘膜固有層内のCD103⁺樹状細胞やマクロファージが制御性T細胞の分化を誘導することでエフェクターT細胞の応答を制御し、炎症性腸疾患の発症を抑制することが明らかとなっている。近年、自然免疫機構の活性制御が獲得免疫系の異常で起こる自己免疫疾患の誘発に関与していることが報告されており、炎症性腸疾患の新規治療法開発においては自然免疫系を中心とした発症原因究明の必要性が示唆される。そこで、本申請者は現在治療法の確立していない慢性炎症性腸疾患の画期的治療薬および治療法の確立に貢献できる基礎基盤の提供を目的とし、新規の腸管粘膜固有層内ミエロイド細胞サブセットによるT細胞活性化制御機構の解明を試みた。

2. 研究の目的

慢性炎症性腸疾患は、我が国で急激に増加している難治性疾患であり病因の究明および効果的治療法の開発が望まれている。これまでに、腸管粘膜固有層内ではいくつかの自然免疫系細胞サブセットが同定されており、それらの細胞群が多様なメカニズムにより腸内常在細菌や病原性外来抗原に対する腸管内免疫応答を制御することで炎症性腸疾患の病態と深く関与することが報告されている。しかし、腸管免疫系の恒常性維持機構において、自身が直接的にT細胞活性化を抑制する自然免疫細胞の存在は明らかになっていなかった。本研究では、腸管内においてT細胞増殖活性を制御する新規の自然免疫細胞サブセットの同定及び作用機序の解明を試みた。

3. 研究の方法

申請者は、大腸粘膜固有層内の自然免疫細胞のサブセットを明らかにするため、フローサイトメトリーにより種々の表面抗原の発現解析を行った。その結果、腸管粘膜固有層内のみ存在するサブセットCD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}が同定された。機能解析の一步として腸管炎症における作用を解析したところ、CD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}

細胞がCD4⁺CD45RB^{high}T細胞を免疫不全(SCID)マウスに移入することにより発症する腸管炎症を抑制することを示唆する結果を得た。本研究においては、炎症性腸疾患の発症機構解明および治療法開発に有用であることが示唆される『腸管特有のCD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}細胞』に注目し、その腸管炎症抑制機構の解明を試みた。T細胞依存的な腸管炎症抑制機構の解明のため、まず、CD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}細胞、マクロファージ、CD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{neg}樹状細胞、CD11c⁺CD11b⁻樹状細胞といった腸管自然免疫細胞サブセットを回収しDNAマイクロアレイ解析を行いCD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}細胞特異的に発現する遺伝子群を明らかにした。さらに、CD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}細胞特異的遺伝子の多くが転写因子Stat3および抗炎症性サイトカインIL-10依存的遺伝子であったことより、ミエロイド細胞特異的Stat3欠損マウスおよびIL-10欠損マウスにおけるCD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}細胞の機能解析を行った。

4. 研究成果

申請研究において、腸管粘膜固有層特異的に局在するCD11c⁺CD11b⁺CX₃CR1^{high}細胞がエフェクターT細胞の増殖を抑制することにより腸管炎症を抑制することを明らかにし、制御性ミエロイド細胞(M_{reg}細胞)と名付けた。また、申請者らが同定したM_{reg}細胞はFoxp3⁺T_{reg}細胞と同様に腸炎モデルマウスへの投与が治療効果を示すことが明らかとなった。CX₃CR1^{high}M_{reg}細胞は、細胞接着分子ICAM-1/VCAM-1を高発現することでT細胞と優位に結合する一方、IL-10/Stat3シグナル依存的にCD80/CD86の発現が抑制されているため結合したエフェクターT細胞に増殖刺激が誘導されず、腸管炎症抑制に機能していることを明らかにした。今後の研究においては、IBDの画期的治療薬および治療法の確立に貢献できる基礎基盤の提供を目的とし、CX₃CR1^{high}M_{reg}細胞の分化機構を明らかにするとともに*in vitro*におけるCX₃CR1^{high}M_{reg}様細胞の分化誘導条件の確立を目指す。

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)

Kayama H, Ueda Y, Sawa Y, Jeon SG, Ma JS, Okumura R, Kubo A, Ishii M, Okazaki T, Murakami M, Yamamoto M, Yagita H, Takeda K. Intestinal CX3C chemokine receptor 1^{high} (CX3CR1^{high}) myeloid cells prevent T-cell-dependent colitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109 (13): 5010-5 (2012). 査読有 doi: 10.1073/pnas

〔学会発表〕(計 4 件)

- (1) 香山尚子
日本臨床免疫学会
制御性ミエロイド細胞による炎症性腸疾患
抑制機構
東京、日本
9月27-29日 2012
- (2) 香山尚子
日本インターフェロン・サイトカイン学会
腸管粘膜固有層における制御性ミエロイド
細胞依存的な獲得免疫系制御機構
神戸・日本
6月21日-22日、2012
- (3) Hisako Kayama
日本免疫学会
Regulatory myeloid cells prevent T cell
dependent colitis in lamina propria
千葉、日本
11月27-29日、2011年
- (4) Hisako Kayama
International Congress of Mucosal
Immunology
Intestinal Gr-1highCD11b+CD11c+ cells
prevent T cell dependent colitis
Paris, France
July 5-9, 2011

〔図書〕(計 10 件)

- (1) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：制御性ミエロイド細胞
誌名：炎症と免疫
巻：21
号：4
項：273-278
年：2013
- (2) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：消化管疾患と自然免疫研究の進歩
誌名：日本消化器学会雑誌
巻：110
号：5
項：741-752
年：2013
- (3) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：自然免疫細胞による腸管粘膜免疫系の
制御
誌名：医学のあゆみ
巻：246
号：11
項：954-959
年：2013
- (4) 著者：香山尚子・西村潤一・竹田潔
題名：自然免疫細胞による腸管免疫制御
誌名：細胞工学
巻：32

号：12
項：1205-1210
年：2013

(5) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：制御性ミエロイド(Mreg)細胞による腸
管炎症制御
誌名：細胞工学
巻：31
号：11
項：1215-1219
年：2012

(6) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：腸管粘膜における制御性ミエロイド細
胞
誌名：実験医学
巻：30
号：20
項：3292-3295
年：2012

(7) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：腸内細菌と免疫細胞サブセット
誌名：免疫学 Update
項：117-124
年：2012

(8) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：腸管マクロファージによる炎症制御
誌名：細胞工学
巻：30
号：4
項：361-365
年：2011

(9) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：自然免疫系による炎症性腸疾患制御の
分子メカニズム
誌名：実験医学
巻：29
号：10
項：1641-1646 2011
年：2011

(10) 著者：香山尚子・竹田潔
題名：自然免疫とはなんですか? IBD の視
点から
誌名：IBD Research
巻：5
号：4
項：285-288
年：2011

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

香山 尚子 (Kayama Hisako)
大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学
助教
研究者番号：40548814

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：