

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870849

研究課題名(和文) 腸管寄生蠕虫感染におけるM細胞を介した新規粘膜免疫システムの解明

研究課題名(英文) Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminth infections

研究代表者

下川 周子(Shimokawa, Chikako)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60708569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は肥満細胞が増加したマウスでは腸管寄生線虫に強い抵抗力を持つことや、感染時には2型自然リンパ球(ILC2)が増えることを発見した。ILC2は感染初期の寄生虫感染に対する防御を担う自然免疫系の細胞であり、その活性化にはインターロイキン-33(IL-33)が必要である。詳細な解析を行うと、寄生虫感染により生じる腸管上皮細胞の損傷に伴い放出されるアデノシン三リン酸(ATP)に反応して活性化された肥満細胞がIL-33を産生することでILC2を活性化していることが分かった。これらの結果は、「寄生虫に対する自然免疫の発動を担う」という肥満細胞の新たな機能を明確に示すものである。

研究成果の概要(英文)：Mast cells are important for eradication of intestinal nematodes; however, their precise mechanisms of action have remained elusive. We found that Spi-B-deficient mice had increased numbers of mast cells and rapidly expelled the *Heligmosomoides polygyrus* (Hp). This was accompanied by induction of interleukin-13 (IL-13)-producing group 2 innate lymphoid cells (ILC2) and goblet cell hyperplasia. Immediately after Hp infection, mast cells were rapidly activated to produce IL-33 in response to ATP released from apoptotic intestinal epithelial cells. In vivo inhibition of the P2X7 ATP receptor rendered the Spi-B-deficient mice susceptible to Hp, concomitant with elimination of mast cell activation and IL-13-producing ILC2 induction. These results uncover a previously unknown role for mast cells in innate immunity in that activation of mast cells by ATP orchestrates the development of a protective type 2 immune response, in part by producing IL-33, which contributes to ILC2 activation.

研究分野：感染免疫学

キーワード：肥満細胞 感染免疫 寄生虫 腸管免疫

1. 研究開始当初の背景

腸管寄生蠕虫は、粘膜付近で特殊な免疫応答を誘導し、自らの寄生適応のため宿主免疫を抑制すると同時に、アレルギー反応など雄大な免疫応答をも抑制することが示唆されている。しかし、腸管という場の複雑さも手伝い、この特徴的な免疫応答がどのように誘導されるかは分かっていない。

2. 研究の目的

本研究では小腸パイエル板に存在する特殊な腸管上皮細胞である M 細胞に着目し、粘膜を起点として感染する寄生虫感染に与える M 細胞の影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

M細胞のマスター転写因子である Spi-B を欠損させたマウスに腸管寄生蠕虫である *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) を感染させることで解析を行った。

4. 研究成果

Spi-B を欠損させたマウスに Hp を感染させると、野生型マウスと比べ虫卵が排出されるより前に虫体が排出され、感染抵抗性を示した。M 細胞の関与を調べるために骨髓キメラマウスを作製し Hp を感染させると、この抵抗性は骨髓系の細胞に依存し、M 細胞には非依存であることが明らかになった。そこで、骨髓由来の細胞を網羅的に解析すると、肥満細胞を除去した場合のみ感染感受性へと変化したことから、Spi-B 欠損マウスで認められた Hp 感染に対する抵抗性は肥満細胞によるものであった。次に、感染時に 2 型自然免疫リンパ球 (ILC2) の増加が認められたことから、ILC2 を活性化させる IL-33 を測定したところ Spi-B 欠損マウスでは IL-33 の有意な増加が認められた。これまで腸管上皮細胞から産生されると考えられていた IL-33 だったが、野生型、Spi-B 欠損マウスの上皮細胞から産生される IL-33 の量に差は認められなかったことから肥満細胞が産生している可能性を考え実験を行ったところ、肥満細胞も IL-33 を産生することが明らかになった。

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 5 件)

Shimokawa C, Senba M, Kobayashi S, Kikuchi M, Obi S, Olia A, Hamano S, Hisaeda H.

(筆) Intestinal inflammation-mediated clearance of amebic parasites is

dependent on IFN- γ .

(赤痢アメーバ感染による腸管の炎症は IFN- γ 依存的に起きる)

Journal of Immunology, 200(3):1101-1109., 2018, (査読有り)

Shimokawa C, Kanaya T, Hachisuka M, Ishiwata K, Hisaeda H, Kurashima Y, Kiyono H, Yoshimoto T, Kaisho T, Ohno H.

(筆) Mast Cells Are Crucial for Induction of Group 2 Innate Lymphoid Cells and Clearance of Helminth Infections.

(肥満細胞は 2 型自然免疫リンパ球を誘導し腸管寄生蠕虫の排除に重要な役割をもつ)

Immunity, 46(5):863-874., 2017, (査読有り)

Taniguchi T, Miyauchi E, Nakamura S, Hirai M, Suzue K, Imai T, Nomura T, Handa T, Okada H, Shimokawa C, Onishi R, Olia A, Hirata J, Tomita H, Ohno H, Horii T, Hisaeda H.,

(他) *Plasmodium berghei* ANKA causes intestinal malaria associated with dysbiosis.

(マラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA 株は、腸内細菌叢の異常に関連した腸炎を引き起こす)

Scientific Reports, 6:17248., 2016, (査読有り)

Okada H, Suzue K, Imai T, Taniguchi T, Shimokawa C, Onishi R, Hirata J, Hisaeda H.

(他) A transient resistance to blood-stage malaria in interferon- γ -deficient mice through

impaired production of the host cells preferred by malaria parasites.

(IFN- γ 欠損マウスで見られる赤内型マラリアに対する一時的な耐性)

Frontiers in Microbiology, 6:600., 2015, (査読有り)

Imai T, Ishida H, Suzue K, Taniguchi T, Okada H, Shimokawa C, Hisaeda H.

(他) Cytotoxic activities of CD8⁺ T cells collaborate with macrophages to protect against blood-stage murine malaria.

(赤内型マラリアに対する抵抗性はマクロファージと活性化 CD8 陽性 T 細胞とが協調しておこる)

doi: 10.7554/eLife. 04232, 2015, (査読有り)

[学会発表](計 8 件)

Chikako Shimokawa, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.,

(筆) Suppression of type 1 diabetes in mice infected with an intestinal nematode.

第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台, 12 月 12-14 日, 2017

Chikako Shimokawa, Tamotsu Kato, Noriyasu Ohshima, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.,

(筆) Prevention of autoimmunity by CD8 Treg induced in a helminthic infection.

第 10 回寄生虫感染免疫研究会, 徳島, 2 月 9-10 日, 2017

Chikako Shimokawa, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.

(筆) Suppression of type 1 diabetes in mice infected with an intestinal nematode.

第 45 回日本免疫学会学術集会, 沖縄, 12 月 5-7 日, 2016

Chikako Shimokawa and Hajime Hisaeda.

(筆) Suppression of type 1 diabetes in mice infected with an intestinal nematode.

第 9 回寄生虫感染免疫研究会, 鹿児島, 2 月 11-12 日 2016

Chikako Shimokawa, Takashi Kanaya, Yosuke Kurashima, Hiroshi Kiyono, Tsuneyasu Kaisho, Hiroshi Ohno.

(筆) Mast cells are crucial for group 2 innate lymphoid cells in helminthic infection.

第 44 回日本免疫学会学術集会, 札幌, 11 月 18-20 日, 2015

Chikako Shimokawa, Takashi Kanaya, Tsuneyasu Kaisho, Hiroshi Ohno.

(筆) Crucial roles of Ets family transcription factor Spi-B in granulocyte differentiation.

第 67 回日本細胞生物学会, 東京, 6 月 30 日-7 月 2 日, 2015

Chikako Shimokawa, Takashi Kanaya, Yosuke Kurashima, Hiroshi Kiyono, Tsuneyasu Kaisho, Hiroshi Ohno.

(筆) Resistance to a helminthic infection is dependent on mast cell activation mediated by ATP in Spi-B-deficient mice.

GI Research Academy 2015, 東京, 6 月 12 日, 2015

Chikako Shimokawa, Takashi Kanaya, Kenji Ishiwata, Yosuke Kurashima, Hiroshi Kiyono, Tsuneyasu Kaisho, Hiroshi Ohno.

(筆) Resistance to a helminthic infection is dependent on mast cell activation mediated by ATP in

Spi-B-deficient mice through P2X7 receptor.

第8回寄生虫感染免疫研究会, 大阪, 2月27-28日 2015

〔図書〕(計 1 件)

下川周子

(医学のあゆみ 粘膜免疫Update, 医歯薬出版株式会社, Vol.253 No.5, PP.429-434, 2015)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 制御性T細胞増強剤並びにそれを含む医薬及び食品組成物

発明者: 久枝一、下川周子、和泉孝志、大嶋紀安、大野博司、加藤完

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 94949

出願年月日: 平成29年5月11日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 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

1、肥満細胞の新たな機能を発見

http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170517_1/

6. 研究組織

(1)研究代表者

下川 周子 (Shimokawa, Chikako)

群馬大学大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 60708569

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()