

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		消化管粘膜バリアーにおける樹状細胞・マクロファージ主導の監視機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Dendritic cell- and macrophage-dependent maintenance of the intestinal mucosal barrier system			
研究氏代表名者	カナ CC	姓)ホンダ	名)ケンヤ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	本田	賢也	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Honda	Kenya	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学 大学院 医学系研究科・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>腸管樹状細胞には、活性型樹状細胞集団と抑制型樹状細胞集団が存在するというエビデンスが報告されているが、おのおのの集団におけるシグナル制御メカニズムの解析は、その単離の困難さが障害となっている。そこで、腸管樹状細胞を機能的に細分化し、シグナル伝達機構を明らかにし、炎症性腸疾患との関わりを検討することを目的として研究を推進した。まず、様々な抗体を用いた FACS 解析及び免疫組織染色→Sorting→機能解析、というサイクルを繰り返し、新たに CD70 が活性化型と抑制型樹状細胞を区別するバイオマーカーとして利用できることが明らかになった。CD70 は、消化管粘膜固有層特異的に存在する樹状細胞集団の一部において高発現しており、他の臓器にはそのような細胞を認めなかった。更に CD70 陽性粘膜固有層樹状細胞は、細胞外 ATP の受容体である P2X や P2Y 受容体を高発現しており、実際 ATP 刺激に対して、IL6, IL23p19 等の炎症性サイトカインとともに、TGFβ 活性化に関わる Integrin-αV, -β8 を強く発現するようになることを見出した。またその際、共培養したナイーブ CD4 T 細胞を TH17 細胞へと分化させることもわかった。即ち CD70 陽性粘膜固有層樹状細胞は、IL17 を高産生する TH17 細胞を強く誘導する“活性化型樹状細胞”であると考えられた。これらを論文として発表した(Nature. 455:808-12, 2008)。</p> <p>一方 CD70 陰性粘膜固有層樹状細胞は、制御性 T 細胞を誘導しやすい、“抑制型樹状細胞”であると考えられるデータも得られた。すなわち、免疫抑制性サイトカインである IL-10 遺伝子領域に YFP (Venus) を knock-in したマウスを作製し、詳細に検討したところ、消化管粘膜の多くの制御性 T 細胞が Venus 陽性であり、CD70 陰性粘膜固有層樹状細胞がその分化に関与していることを示唆するデータを得た。CD70 陰性粘膜固有層樹状細胞の内、こういった樹状細胞が、こういった分子メカニズムで制御性 T 細胞を誘導しているのかを更に検討し、腸内細菌の刺激が重要であるというデータを得た。</p>					
キーワード FA	腸内細菌	樹状細胞	粘膜固有層	Th17	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation.							
	著者名 ^{GA}	Atarashi K. (他8名), Honda K, Takeda K.	雑誌名 ^{GC}	Nature					
	ページ ^{GF}	808~812	発行年 ^{GE}	2	0	0	8	巻号 ^{GD}	455
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Interleukin (IL)-17-producing CD41 T lymphocytes (TH17 cells) constitute a subset of T-helper cells involved in host defence and several immune disorders. An intriguing feature of TH17 cells is their selective and constitutive presence in the intestinal lamina propria. We obtained results indicating that adenosine 5' -triphosphate (ATP) that can be derived from commensal bacteria activates a unique subset of lamina propria dendritic cells, CD70^{high}CD11c^{low} cells, leading to the differentiation of TH17 cells. Indeed, germ-free mice exhibited much lower concentrations of luminal ATP, accompanied by fewer lamina propria TH17 cells, compared to specific-pathogen-free mice. Furthermore, administration of ATP into these germ-free mice resulted in a marked increase in the number of lamina propria TH17 cells. A CD70^{high}CD11c^{low} subset of the lamina propria dendritic cells expressed TH17-prone molecules, such as IL-6, IL-23p19 and transforming-growth-factor- β -activating integrin- α V and - β 8, in response to ATP stimulation, and preferentially induced TH17 differentiation of co-cultured naive CD41 T cells. The critical role of ATP was further underscored by the observation that administration of ATP exacerbated a T-cell-mediated colitis model with enhanced TH17 differentiation. These observations highlight the importance of commensal bacteria and ATP for TH17 differentiation in health and disease, and offer an explanation of why TH17 cells specifically present in the intestinal lamina propria. We reported these observations in Nature, 455, 808-12, 2008.

In addition, we have recently constructed a mouse with fluorescent protein Venus knocked-in the IL-10 gene region to make a germ-free model. Analyzing this new animal model, we obtained the finding that a multitude of "IL-10 producing regulatory T cells (IL-10 + Treg cells)" exist in the intestine. Further, we found that the differentiation into IL-10 + Treg cells requires specific intestinal bacteria that activate lamina propria CD70^{low} dendritic cells (yet to be published).