

## 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		粘膜免疫に重要な特殊上皮細胞、M細胞の発生生物学			
研究テーマ (欧文) AZ		Cell differentiation mechanism of intestinal M cell			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) ハセ	名) コウジ	研究期間 B	2010～ 2012 年
	漢字 CB	長谷	耕二	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Hase	Koji	研究機関名	独立行政法人理化学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		独立行政法人理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・客員主幹研究員			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>体外環境との境界をなす消化管粘膜上皮は、大量の異物抗原に常に曝されている。パイエル板を覆う上皮領域には、M細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞が点在しており、積極的に腸内抗原を取り込み、腸管免疫監視に主要な役割を担うと考えられる。これまで、M細胞特異的な機能発現や細胞分化のメカニズムはほとんど解明されていなかった。そこで本研究では、申請者が明らかにした種々のM細胞マーカーとRANKLによるM細胞誘導系を組み合わせることにより、これまでほとんど明らかにされていないM細胞分化の分子メカニズムを明らかにし、M細胞の生理的意義を明らかにすることを目的とする。</p> <p>先行研究に基づき、マウスにRANKLを投与後、マウス小腸絨毛上皮におけるM細胞マーカーMarcks11、Anxa5、CCL9およびGP2の発現動態を解析した結果、Marcks11の発現は投与1日目、CCL9およびAnxa5は投与後2日、GP2はRANKL投与3日目というように、各M細胞マーカーは異なる発現動態を示すことが判明した。これより、RANKL投与によりM細胞の分化を経時的に追跡できることがわかった。RANKL投与直後に発現誘導される転写因子に着目したところ、Etsファミリー分子であるSpi-Bが誘導されることが分かった。Spi-B欠損マウスではパイエル板のGP2陽性M細胞が消失し、またRANKL投与後のM細胞の誘導も起こらないことから、M細胞の分化に重要な役割を果たすことを明らかとした。さらにSpi-B欠損マウスではM細胞が存在しないため、ネズミチフス菌 (<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium) に対する抗原特異的T細胞応答が低下することを明らかにした。以上の結果は、Spi-Bを介するM細胞の分化誘導は適切な粘膜免疫応答の誘導に重要であることを示している。</p>					
キーワード FA	M細胞	細胞分化	粘膜免疫	Spi-B	

(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 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 <sup>EZ</sup>

Intestinal microfold cells (M cells) are an enigmatic lineage of intestinal epithelial cells that initiate mucosal immune responses through the uptake and transcytosis of luminal antigens. The mechanisms of M-cell differentiation are poorly understood, as the rarity of these cells has hampered analysis. Exogenous administration of the cytokine RANKL can synchronously activate M-cell differentiation in mice. Here we show the Ets transcription factor Spi-B was induced early during M-cell differentiation. Absence of Spi-B silenced the expression of various M-cell markers and prevented the differentiation of M cells in mice. The activation of T cells via an oral route was substantially impaired in the intestine of Spi-B-deficient (*Spib*<sup>-/-</sup>) mice. Our study demonstrates that commitment to the intestinal M-cell lineage requires Spi-B as a candidate master regulator.