

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		マウス腸管上皮-リンパ球間細胞ネットワークの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Cellular crosstalk between lymphocytes and the epithelium of mouse intestine			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)	名)	研究期間 B	2012 ~ 2013年
	漢字 CB	澤	新一郎	報告年度 YR	2014年
	ローマ字 CZ	Sawa	Shinichiro	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学大学院医学系研究科 免疫学・助教			
概要 EA (600字~800字程度にまとめて下さい。)					
<p>本研究計画で作製を進めていた RORgt-DTREGFP マウス系統の樹立が当初計画より遅れたため、同研究目的達成のため、やや異なる観点から研究を進めた。まず、RORgt-EGFP レポーターマウスを利用し、小腸粘膜固有層に存在する RORgt 陽性自然リンパ球を単離後、DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析をすすめた。その結果、RORgt 陽性自然リンパ球には従来報告通り IL-22 や Csf2 (GM-CSF) 等の Th17 関連炎症性サイトカインが強く発現するとともに、Tnfsf11 (RANKL), Lta, Ltb 等の TNF ファミリーサイトカインを強く発現していた。RANKL は腸管上皮に作用し、抗原取込みに機能特化した M 細胞分化を誘導することが知られている。自然リンパ球-腸管上皮間クロストークを解明する本研究の主旨に則り、腸管内での RANK および RANKL 発現細胞の同定を進める目的で、RANK-EGFP レポーターマウスを作製した。その結果、RANK は腸管において上皮細胞のみに特異的に発現していることが明らかとなった。また、腸管二次リンパ組織であるパイエル板では RANK 発現上皮細胞の直下に RANKL 陽性 MadCAM 陽性 gp38 陽性の間葉系ストロマ細胞が集簇していることが明らかとなった。さらに、これら間葉系ストロマ細胞特異的に RANKL を欠損するマウスおよび上皮細胞特異的に RANK を欠損するマウスを作製し、パイエル板における M 細胞の消失を確認することができた。一方、RORgt 陽性自然リンパ球特異的に RANKL を欠損するマウスでは M 細胞数の消失が認められなかったことから、RORgt 陽性自然リンパ球由来 RANKL は M 細胞分化に寄与しない事が明らかとなった。M 細胞を欠損するマウスではパイエル板のサイズが減少するだけでなく、糞便中の IgA 量の減少傾向が認められた。以上から、間葉系ストロマ細胞由来 RANKL が M 細胞分化を誘導し、腸管免疫恒常性を維持することが示唆された。</p>					
キーワード FA	RORgt 陽性自然リンパ球	RANKL	M 細胞	間葉系ストロマ細胞	

(以下は記入しないで下さい。)

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下さい。）									
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}	
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

Mammalian intestine hosts numerous bacteria and deploys large number of immune cells. It is evident that a continuous dialogue between lamina propria immune cells and luminal microbes is critical for the maintenance of intestinal homeostasis. Intestinal epithelium is a single-layered cell sheet that borders numerous microbes in the lumen. Appropriate development and maintenance of epithelium is crucial for host defense and for preventing excess immune response that supposed to cause inflammatory bowel diseases. The epithelial layer is a rigid wall that equips gates that sample luminal microbes and antigens. Microfold cell (M cell) is one type of the epithelial cells specialized for bacterial transcytosis. In the absence of gut microbiota, the maturation of gut immune system is severely impaired: smaller Peyer's patches and less IgA⁺ cells. Previous reports show that TNF family cytokine RANKL is indispensable for M cell development in the Peyer's patch. However, the precise producer of RANKL in the Peyer's patch has been undetermined. Recently, we obtained evidence that one type of mesenchymal cells express RANKL and that the deficiency of RANKL in those mesenchymal cells resulted in the lack of M cell as well as reduction of Peyer's patch size, which is consistent with the data obtained in M cell deficient Villin-Cre RANK flox/delta mice. These results suggest that the proper development and activation of mesenchymal cell induces the development of epithelium and the gut immunity.