

ID No.	3045
研究課題名	小腸自然免疫レセプターの機能解析
研究代表者	辻 典子 (産業技術総合研究所・上級主任研究員)
研究組織	
受入教員	三宅 健介 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	福井 竜太郎 (東京大学医科学研究所・助教)

研究報告書

インターロイキン(IL)-18は自然免疫と炎症応答に重要な役割を果たすインフラマソームの活性化により生理活性を有する分子が生成することが知られている。本研究で我々は、IL-18遺伝子欠損マウスの小腸粘膜固有層(Lamina propria; LP)においてCD3⁺T細胞が著しく減少することを観察した (Figure. 1)。また、乳酸菌 (*Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris* C60) の加熱死菌体 (HK-C60) の経口投与によりCD3⁺T細胞の比率が顕著に回復することを確認した。このことから、粘膜免疫の誘導器官である小腸パイエル板 (Peyre's Patches; PP) に常在する樹状細胞 (DC) が乳酸菌により活性化を受けた結果、IL-18KO マウスにおいてLP中T細胞が増加するとの仮説を立てた。検証の結果、HK-C60の連続投与 (HK-C60を含有する餌の2週間給餌) により、IL-18KOマウスのPP中に常在しTLR3を強発現するCD11b^{low}CD8α⁺DCが、対照群 (乳酸菌を含まないコントロール餌) と比較して活性化されていることを確認した。またHK-C60群はIFN-γ⁺およびIL-10⁺CD4陽性細胞をPP中で増加させた。これまでの研究から、HK-C60はDCを活性化してIFN-βの産生を誘導するとともに、TLR2、TLR9を介したIL-10産生を顕著に促進する特徴が明らかとなっている。また、このようなDCの活性化を通じてHK-C60はIL-10産生性CD4⁺T細胞の分化と増殖を促進している。

これらの発見は、IL-18が小腸T細胞群の増殖あるいは機能成熟に極めて重要であることを示すとともに、乳酸菌C60株が小腸PPのTLR3発現DCを活性化し、IL-18非存在下においてもCD4⁺T細胞ポピュレーションを構築し得るという新たなメカニズムの提唱に繋がることが期待される。

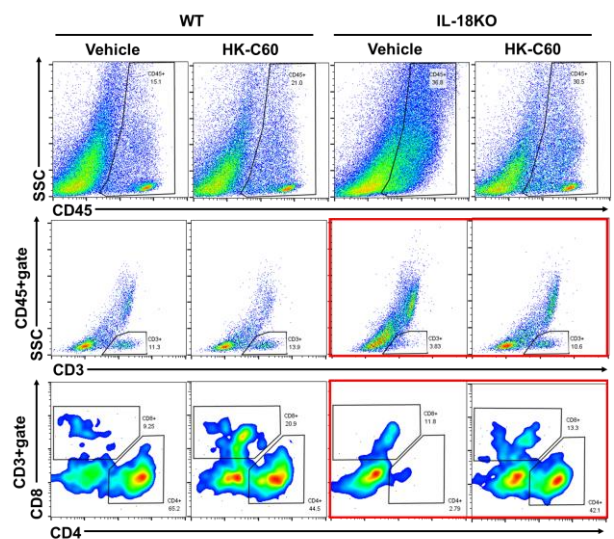


Figure 1. HK-C60はIL-18KOマウスで小腸粘膜固有層中のT細胞を増加させる。IL-18KOマウスでは、HK-C60の経口投与により、CD3⁺T細胞が大幅に増加した (中段、赤枠)。また、このうち、CD4⁺T細胞が大部分を占めていた (下段、赤枠)。