

ID No.	305
研究課題名	粘膜系記憶 T 細胞の誘導・維持機構の解明
研究代表者	高橋 一郎 (広島大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	清野 宏 (東京大学医科学研究所・教授) 幸 義和 (東京大学医科学研究所・助教) 後藤 義幸 (東京大学医科学研究所・特任研究員) 倉島 洋介 (東京大学医科学研究所・特別研究員) 徳原 大介 (東京大学医科学研究所・客員研究員)
研究報告書	
小職らは環境細菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> による粘膜常在マクロファージ (Mφ) を起点とした粘膜恒常性炎症(粘膜系記憶 T 細胞)の誘導・維持の機構解明をめざした。 小職らは過去 3 年間、①メタゲノム解析の結果から腸管粘膜における免疫応答発動の端緒となる大腸粘膜常在 Mφには平素より特定の環境細菌(特にプロテオバクテリア門の環境細菌種)が寡占的に共生していること、②左記環境細菌のうち <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> を Mφ細胞株 RAW264.7 に感染させると抗炎症性サイトカイン IL-10 産生が亢進すること、③無菌マウスに同菌を経口感染しノトビオートマウスを作製すると、大腸常在 Mφにおける IL-10 の産生亢進に加えて Foxp3⁺ 制御性 T 細胞応答の亢進が観察されること、④<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> を最少必須栄養培地において培養した上清濃縮画分においても、RAW264.7 ならびに骨髄由来 Mφ (BM-Mφ) において IL-10 産生亢進作用がみられること、⑤MALDI-TOF/MS 解析から、同培養上清に含まれる主要タンパク質は機能未知 smIt2713 遺伝子相同産物であること、⑥smIt2713 遺伝子相同産物は MyD88 依存性に IL-10 を産生すること、また⑦同菌株の BM-Mφへの試験管内感染実験から当該環境細菌の BM-Mφ内共生には MyD88 分子などの病原体認識受容体関連自然免疫系シグナル伝達分子が必須であることを明らかにした。 以上の事から <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> をはじめとしたこれまで顧みられることのなかった環境細菌の細胞内部共生が、粘膜の生理的恒常性炎症(粘膜への記憶 T 細胞をはじめとした多数のエフェクターリンパ球の生理的浸潤)の成立に寄与し、生体の免疫学的ホメオスタシスの構築維持に関与していることが強く示唆された。	
成果発表 <論文>	
1. Kurashima Y, Amiya T, Nochi T, et al. (2012) Extracellular ATP mediates mast cell dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. Nature Communications. 3:1034. Doi: 10.1038/ncomms2023.	