

ID No.	3024
研究課題名	腸管自然免疫レセプターを介した I 型インターフェロン産生の作用機序の解明
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 研究分担者	三宅 健介 (東京大学医科学研究所・教授) 神谷 知憲 (産業技術総合研究所・テクニカルスタッフ) 福井 竜太郎 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告 乳酸菌 dsRNA を認識して IFN-β を産生する腸管の樹状細胞を明らかにするため、小腸の主要な免疫器官であるパイエル板から「CD11c^{high}CD11b^{low}CD8α⁺ DCs」と「CD11c^{high}CD11b⁺CD8α⁻ DCs」の 2 つのサブセットを単離した。特に CD11c^{high}CD11b^{low}CD8α⁺ DCs はタンパク質レベルで CD103 と TLR3 を高発現しており、in vitro 共培養実験系において乳酸菌を認識し、Naive T 細胞を IFN-γ 産生 Th1 細胞へと分化誘導する樹状細胞であることを明らかにした。 乳酸菌と共培養した際の TLR3 を介した Th1 分化誘導のメカニズムを明らかにするため、パイエル板由来樹状細胞サブセットにおける、Th1 分化誘導にかかわる遺伝子発現を解析した。上記 2 つの樹状細胞画分をセルソーターにより各 5x10⁴ 分画し、乳酸菌と 6 時間共培養後の細胞試料を用いて定量的 PCR を行ったところ、IFN-β は CD11c^{high}CD11b^{low}CD8α⁺ DCs において高く発現していた。また、TLR シグナルが関係する Type I IFN の発現は、IFN 制御因子である IRF の発現を増強し結果的に IL-12 産生に寄与するとされることから、Irf1、Irf3 及び Irf7 の発現を確認したところ、Irf1 及び Irf7 について CD11c^{high}CD11b^{low}CD8α⁺ DCs の方が高く発現していた。Irf3 については両方で発現の差はみられなかった。Il-12p35 及び Il-12p40 の発現については、特に Il-12p35 の発現が低く、その検出感度から両者の差を観るには至らなかった。以上の結果より、CD11c^{high}CD11b^{low}CD8α⁺ DCs は、IFN-β の発現が高く、また、その制御因子の発現も高いことから、定常状態において乳酸菌を積極的に取り込み、Tlr3 のシグナルを介して Th1 分化誘導を積極的に行っていることが予想された。 今後は、Ifnar1 KO マウスの樹状細胞を用いて同様の試験を行うとともに、これらの樹状細胞と乳酸菌を in vitro 共培養し、乳酸菌が与える遺伝子発現の影響を確認する。さらに、CD103 陽性である CD11c^{high}CD11b^{low}CD8α⁺ DCs はレチノイン酸や TGF-β を産生することにより制御性 T 細胞を誘導すると報告されているため、これら樹状細胞を用いて乳酸菌が与える制御性 T 細胞への影響も確認していく予定である。	