

ID No.	3031
研究課題名	腸管免疫ホメオスタシスの維持における代謝物トランスポーターの役割の解析
研究代表者	長谷 耕二 （慶應義塾大学・教授）
研究組織 受入教員 研究分担者	渡会 浩志 （東京大学医科学研究所・特任准教授） 高橋 大輔 （慶應義塾大学・助教） 山田 恭央 （慶應義塾大学・大学院生） 廣田 雅人 （慶應義塾大学・大学院生） 丹羽 みずほ （慶應義塾大学・大学院生） 松木 優典 （慶應義塾大学・学部学生）
研究報告書	
腸内細菌由来の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸）は免疫系や上皮系細胞の分化や機能を調節している。これらの腸内代謝物や抗原がどのように生体内に吸収され、生物活性を発揮するかについては不明な点が多く残されている。さらに、ある種の腸内細菌が自己免疫疾患などの全身性疾患を誘導する作用機序についても不明である。そこで、本研究では腸上皮における有機酸のゲートキーパーとしてこれらのトランスポーターが腸管免疫系の恒常性維持に果たす役割を明らかにするとともに、炎症性腸疾患の病態形成におけるトランスポーター欠失の影響を調べる。さらに、腸内細菌による自己免疫疾患誘導機序について解析することを目的としている。昨年度は腸内細菌由来の代謝物の輸送を担うジカルボン酸トランスポーターSlc13a2遺伝子欠損マウスを作出し、DSS大腸炎に対する感受性を解析した。その結果、Slc13a2遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比べて大腸炎が悪化する傾向が認められた。さらに、ジカルボン酸であるコハク酸の受容体であるGpr91の遺伝子欠損マウスの作出を試みた。本遺伝子を標的とするガイドRNA 2種類（開始コドンを含むエクソン領域の両端を認識）を作製し、in vitro系評価系において有効性を確認した後、受精卵にインジェクションした。その結果、それぞれの遺伝子エクソン全体を欠失する遺伝子改変マウスの樹立に成功した。現在、Gpr91欠損マウスの表現型を解析中である。続いてさらにプロジェクトを発展させ、腸内細菌が自己免疫疾患の発症に果たす役割を解析した。腸内細菌の存在は多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脊髄炎（EAE）の発症を促進した。そのメカニズムとして、腸内細菌由来の抗原が取り込まれることでパイエル板にて誘導される炎症性T細胞を同定した。現在、本細胞がEAEの発症に果たす役割を検証中である。	