

## 海外留学助成 2017 – 生活習慣病領域 –

# 成果報告書 <概要>

<b>施設・所属</b>	コロンビア大学医学部メディカルセンター微生物免疫学教室
<b>氏名</b>	川野 義長
<b>研究テーマ</b>	メタボリックシンドローム発症機序における Commensal Microbe-Gut Macrophage-Th17 細胞の役割

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

<研究目的>

当該研究の目的は、メタボリックシンドローム発症の上流メカニズムとして、常在細菌叢・腸管マクロファージ-Th17 細胞経路に着目し、その病態生理学的役割を明らかにする事である。

<研究手法>

メタボリックシンドロームの上流メカニズムとして腸内細菌叢の変化に伴う腸管バリア機能障害が注目されている。留学先の研究室では、これまでに常在細菌叢の 1 種である Segmented Filamentous Bacteria (SFB) という特定の腸内細菌が、宿主腸管において特定の腸管免疫細胞 Th17 細胞を誘導する事を報告してきた(Ivaylo.I, Cell.2009)。Th17 細胞は、腸管感染症、関節リウマチや乾癬といった疾患領域において炎症性 Th17 細胞 (Pathogenic Th17)としての側面が着目されてきた一方で、SFB が誘導する腸管に常在する Th17 細胞 (Commensal Th17)は非炎症性細胞として働くことが知られており、Th17 細胞由来の IL-17A や IL-22、および IL-10 が腸管バリア機能を強化する可能性が報告されている。即ち、SFB 誘導性の Commensal Th17 細胞経路を強化する事が、新規のメタボリックシンドロームの治療標的になる可能性がある。

直近において当研究室では、SFB が腸管上皮細胞に直接作用して Endocytosis を介して上皮内に抗原が取り込まれることを Science 誌に報告してきた(Leandro AP. Science.2019)。しかし腸管上皮に取り込まれた SFB 抗原が、その後、どの様に抗原提示細胞に感知されて Commensal Th17 細胞を誘導するのか、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。抗原提示の候補細胞として CD11c 陽性細胞特に腸管マクロファージや腸管樹状細胞が想定され、現在、腸管マクロファージ・樹状細胞における抗原提示関連分子の 1 つ MHC class II に着目し、各抗原提示細胞特異的 MHC II 欠損マウスを作製して、その機能解析を開始した。

<研究成果>

現時点で樹状細胞特異的に MHC class2 を欠損させたマウスおよび腸管マクロファージ特異的に MHC class2 を発現させたマウスにおいて、腸管の Commensal Th17 細胞の誘導が正常に行われている事を確認した。この事から、SFB による Commensal Th17 細胞の誘導においては、Pathogenic Th17 細胞の誘導機構とは異なり、樹状細胞ではなく腸管マクロファージが重要である可能性が示唆される。現在、マクロファージ特異的 MHC class II 欠損マウスを作製し、さらに詳細な解析を進めている。今後、これらの基礎的知見をふまえ、メタボリックシンドロームの最上流メカニズムの 1 つとし、腸管バリア機能維持における、SFB-Macrophage-Th17 経路の役割に関して研究を進めていく。

