IBD制御を見据えた食餌鉄依存的な制御性ミエロイド細胞の分化および活性化制御機構の解明



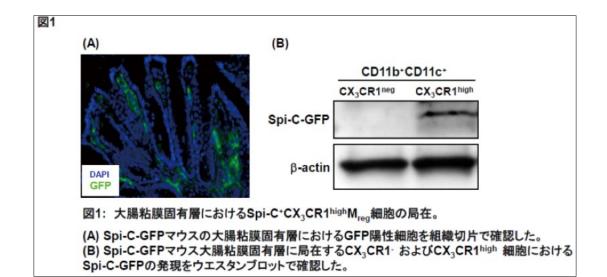
大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学助教 香山 尚子

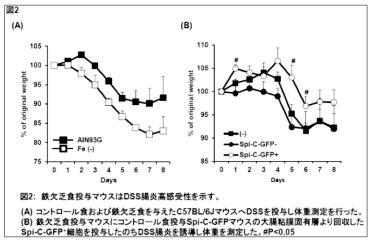
【目 的】

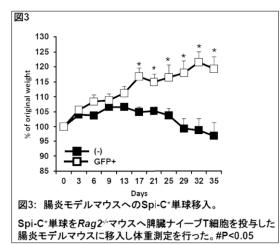
クローン病および潰瘍性大腸炎といった慢性炎症性腸疾患(IBD)は我が国で急激に増加している難治性疾患であり、病因の究明および効果的治療法の開発が望まれている。これまでに、Th1/Th2バランスの破錠によるT細胞の機能異常や、Th17細胞の活性化がIBDの病態に深く関わっていることが解明されている。しかし、根本的な原因解明・有効な治療薬の開発には至っていない。近年、自然免疫系の活性異常がIBDをはじめとする炎症性疾患の発症に深く関与することが報告されている。マウス腸管粘膜固有層ではいくつかの自然免疫細胞サブセットが同定されるとともに、それらの細胞が多様なメカニズムにより腸内常在細菌や病原性細菌に対する免疫応答を制御することで腸管免疫系の恒常性維持に寄与することが明らかとなっている。申請者はこれまでに、腸管粘膜特異的に局在する自然免疫細胞であるCX3CR1highCD11b+CD11c+制御性ミエロイド(Mreg)細胞を同定するとともに、その活性異常がマウスの腸炎発症に深く関与することを明らかにしている。本申請研究では、制御性ミエロイド細胞の分化誘導機構を明らかにするとともに、得られた知見を基にIBDに対する新規治療法開発の基礎基盤提供を目指し検証を行った。

【結果】

申請者はこれまでに、腸管粘膜固有層特異的に局在するCX3CR1highMreg 細胞がエフェクター T細胞の 増殖を抑制することにより腸管炎症を抑制することを明らかにしている。DNAマイクロアレイ解析に より腸管自然免疫細胞においてCX3CR1highMreg 細胞特異的に転写因子Spi-Cが高発現していることが明 らかとなった。また、Spi-C-GFPマウスの解析からもCX3CR1ʰighMreg 細胞においてSpi-Cが発現すること が示された(図1)。近年、鉄依存的なSpi-Cの発現誘導機構が報告されたことより、食餌鉄依存的な Spi-Cの発現がMreg細胞の分化および生存維持に機能することで腸管免疫系の恒常性維持に寄与するか を解析した。その結果、食餌鉄の欠乏によりCX3CR1ʰighMreg 細胞が減少するとともにDSS腸炎に対する 感受性が高まることが明らかとなった(図2A)。さらに、鉄欠乏食投与マウスにコントロール食投与マ ウスより回収したCX3CR1highMreg 細胞を移入するとDSS腸炎抵抗性を示すことが明らとなった(図2B)。 これにより、食餌鉄依存的なCX3CR1highMreg 細胞維持機構が腸管免疫系の恒常性維持において重要な役 割を果たすことが示唆された。また、Spi-C-GFPマウスの解析により血中単球の一部にSpi-Cを発現す る集団が存在することを見出した。そこで、 $Spi-C^+$ 単球を $Rag2^-$ マウスへ脾臓ナイーブT細胞を投与し た腸炎モデルマウスに移入したところ腸管炎症に伴う体重減少が劇的に抑制された(図3)。これらの 結果より、末梢血中のSpi-C+単球が腸管組織に動員され、食餌由来の鉄によりSpi-Cの発現が上昇する ことでCX3CR1ʰighMreg 細胞の分化もしくは生存が維持されることが腸管恒常性の維持につながることが 示唆された。







【今後の展望】

今後の研究では、Spi-C欠損マウス(CD11b-cre; Spi-C^{flox/flox} Lys-M-cre; Spi-C^{flox/flox})の解析を通して 腸管恒常性維持機構におけるSpi-C依存的CX $_3$ CR1 high Mreg 細胞の重要性を明らかにする。また、食餌鉄 がMreg 細胞の分化・生存に関与する際の詳細な分子機構についてSpi-Cの発現制御を中心に解明を試みる。さらに、Spi-C-GFPマウスの解析により、Ly-6C low 単球にSpi-Cが発現することを確認している。これまでの報告により、骨髄Ly-6C $^{+}$ 単球が腸管CX $_3$ CR1 $^{+}$ 細胞に分化することが明らかになっているが、末梢血Ly-6C low 単球に関しては解析が行われていない。本申請研究では、Ly-6C $^{+}$ 単球から分化した Ly-6C low 単球が腸管粘膜固有層においてCX $_3$ CR1 high Mreg 細胞に分化するかを明らかにする。

【謝 辞】

本研究の遂行にあたり多大なご支援を受け賜りました公益財団法人難病医学研究財団の皆様、ご寄付をいただいた方々に厚く御礼を申し上げます。