

研究課題 (テーマ)		腸内細菌と宿主との相互作用による Th17 細胞分化誘導機構の解明と、 新たな IL-17 関連疾患モデル動物の実用化研究	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	工学部医薬品工学科	教授	長井 良憲
分担者	富山県薬事総合研究開発 センター	主任研 究員	渡邊 康春
	(一財) 動物繁殖研究所	マウス 部門長	俵 博祐
研究結果の概要			
<p>【研究目的】</p> <p>Th17 細胞 (以下 Th17) はヘルパーT 細胞 (Th) サブセットの一つであり、サイトカイン IL-17 を産生し、細菌や真菌に対する免疫応答を司るとともに、腸管の恒常性維持に重要な働きをもつ。また、IL-17 は炎症性疾患の発症や増悪に関わる因子の一つであり、抗 IL-17 抗体医薬品が乾癬等を適応疾患として上市されている。Th17 分化には腸管に共生するセグメント細菌 (通称 <i>Segmented filamentous bacteria</i> : SFB) (学名 : <i>Candidatus Arthromitus ratti</i>) の定着が必須であるが、SFB が腸管に定着する機序や SFB による Th17 分化誘導機構は不明である。我々は、小腸における Th17 及び腸管における SFB が著増しているマウス A を発見した。本研究では、SFB と小腸上皮細胞との相互作用及びそれによる Th17 分化誘導機構を解明するために、RNA-sequence を用いてマウス A の腸管上皮細胞において発現が変動する遺伝子を解析した。また、マウス A を IL-17 関連疾患の新たなモデル動物として実用化することを目的とし、マウス A と他系統マウスに実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導し、比較解析した。</p> <p>【研究結果】</p> <p>マウス A 及び比較対照として遺伝的背景が異なるマウス B と C の 2 系統のマウスから回腸上皮細胞を単離し、抽出した RNA を用いて RNA-sequence 解析を実施した。その結果、2 倍以上の変動値を示す遺伝子 234 個を抽出した。そのうち、小腸 Th17 の割合と一致して、遺伝子発現量がマウス A > マウス B > マウス C となる遺伝子 21 個を抽出した。また、同マウスの空腸上皮細胞から抽出したタンパク質を用いてプロテオーム解析を実施した。その結果、マウス C と比べてマウス A で 1.5 倍以上増加するタンパク質を 101 個、そのうちの膜タンパク質を 18 個まで絞り込んだ。</p> <p>陽性対照としてマウス D に MOG ペプチドを免疫し、実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導した。その結果、神経麻痺症状が出現する個体と出現しない個体が出てくる結果となり、マウス個体及び実験群により症状に差が生じた。様々な検証を実施したが、本学飼育室では実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導することは困難と結論付けた。そのため、代替として IL-17 関連皮膚疾患である乾癬のモデルマウスを確立し、現在、マウス系統間での病態の違いを解析中である。</p>			
今後の展開			
<p>現在、回腸上皮タンパク質のプロテオーム解析を実施中である。これまでの RNA-sequence 解析及びプロテオーム解析の結果と合わせて、SFB の小腸上皮細胞への定着に必須の分子を絞り込む。また、乾癬の皮膚病態をマウス系統間で比較解析し、マウス A が IL-17 関連疾患を発症しやすいかどうか検証する。</p>			