

Title	呼吸器におけるM細胞の分化機構および生理的意義
Sub Title	Differentiation mechanisms and physiological significance of microfold cells in the respiratory tract.
Author	木村, 俊介(Kimura, Shunsuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>外来抗原に曝される呼吸器、腸管では、粘膜免疫応答が重要である。腸管には集合リンパ小節であるパイエル板が存在し、免疫応答における主要な役割を果たす。パイエル板に存在するM細胞は管腔内抗原の取り込みを行い粘膜免疫応答の開始に働く。近年の研究からM細胞の解析が進み、腸管におけるリンパ濾胞成熟、IgA産生、感染症におけるM細胞の重要性が明らかになりつつある。一方で、呼吸器におけるM細胞の理解は不十分である。そこで、本研究計画では呼吸器M細胞の分化機構の解明を行い、そして、気管・気管支におけるM細胞の生理的・病理的条件下での機能を解明することを目的とした。</p> <p>腸管におけるM細胞はTnfファミリーのサイトカインRANKLによって分化誘導される。RANKL刺激後、非古典的なNFκBファミリーのRelBの核移行が起こり、腸管M細胞へと分化する。一方で呼吸器にM細胞が存在するのか、存在しているのなら腸管M細胞とどのような類似点、違いがあるかは不明である。</p> <p>そこで、気管-気管支-肺で構築される下気道の解析を行ったところ正常マウスの気管・気管支では、ごく稀に存在するリンパ球浸潤部近傍の上皮にM細胞を認めた。さらにマウスへのRANKLの腹腔内投与によって、気道上皮に非常に多くのM細胞が誘導された。これらの結果はRANKLが腸管、呼吸器に共通するM細胞の強力な分化誘導因子であることを示した。</p> <p>本研究ではRANKLの受容体RANKの発現細胞から下気道におけるM細胞の前駆細胞を推定するに至った。現在、前駆細胞におけるRANKの特異的欠損マウスの作製、細胞系譜解析マウスの作製を行っている。</p> <p>The respiratory tract and the intestinal lumen are always exposed to foreign antigens and microorganisms with food intake or inhale air. Microfold cells (M cells) are residing in the follicle associated epithelium of the Peyer's patches in the intestine and have a high uptake capacity for foreign antigens. Incorporated antigens from M cells are delivered to the antigen-presenting cells, resulting in the effective induction of antigen-specific immunoreaction. Recent studies have revealed the importance of intestinal M cells in the IgA production, the maturation of lymphoid follicles, and infection. However, we have only a little information about M cells in the respiratory tract.</p> <p>In this study, we found the M-cell like cells in the respiratory tract, which express genes characterizing intestinal M cells and have a high uptake capacity. Furthermore, administration of RANKL, which is a strong inducer of M cells in the intestine, effectively induced the differentiation of M-cell like cells in the respiratory tract. We, therefore, concluded that RANKL is a common inducer of M cells in the intestine and respiratory tract.</p> <p>I am now constructing lineage-tracing mice for investigating M-cell progenitor cells and M-cell null mice in the respiratory tract.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190236

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	木村 俊介	氏名（英語）	Shunsuke Kimura		
研究課題（日本語）						
呼吸器におけるM細胞の分化機構および生理的意義						
研究課題（英訳）						
Differentiation mechanisms and physiological significance of microfold cells in the respiratory tract.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>外来抗原に曝される呼吸器、腸管では、粘膜免疫応答が重要である。腸管には集合リンパ小節であるパイエル板が存在し、免疫応答における主要な役割を果たす。パイエル板に存在するM細胞は管腔内抗原の取り込みを行い粘膜免疫応答の開始に働く。近年の研究からM細胞の解析が進み、腸管におけるリンパ濾胞成熟、IgA産生、感染症におけるM細胞の重要性が明らかになりつつある。一方で、呼吸器におけるM細胞の理解は不十分である。そこで、本研究計画では呼吸器M細胞の分化機構の解明を行い、そして、気管・気管支におけるM細胞の生理的・病理的条件下での機能を解明することを目的とした。</p> <p>腸管におけるM細胞はTnfファミリーのサイトカインRANKLによって分化誘導される。RANKL刺激後、非古典的なNFκBファミリーのRelBの核移行が起こり、腸管M細胞へと分化する。一方で呼吸器にM細胞が存在するのか、存在しているのならば腸管M細胞とどのような類似点、違いがあるかは不明である。</p> <p>そこで、気管—気管支—肺で構築される下気道の解析を行ったところ正常マウスの気管・気管支では、ごく稀に存在するリンパ球浸潤部近傍の上皮にM細胞を認めた。さらにマウスへのRANKLの腹腔内投与によって、気道上皮に非常に多くのM細胞が誘導された。これらの結果はRANKLが腸管、呼吸器に共通するM細胞の強力な分化誘導因子であることを示した。</p> <p>本研究ではRANKLの受容体RANKの発現細胞から下気道におけるM細胞の前駆細胞を推定するに至った。現在、前駆細胞におけるRANKの特異的欠損マウスの作製、細胞系譜解析マウスの作製を行っている。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The respiratory tract and the intestinal lumen are always exposed to foreign antigens and microorganisms with food intake or inhale air. Microfold cells (M cells) are residing in the follicle associated epithelium of the Peyer's patches in the intestine and have a high uptake capacity for foreign antigens. Incorporated antigens from M cells are delivered to the antigen-presenting cells, resulting in the effective induction of antigen-specific immunoreaction. Recent studies have revealed the importance of intestinal M cells in the IgA production, the maturation of lymphoid follicles, and infection. However, we have only a little information about M cells in the respiratory tract.</p> <p>In this study, we found the M-cell like cells in the respiratory tract, which express genes characterizing intestinal M cells and have a high uptake capacity. Furthermore, administration of RANKL, which is a strong inducer of M cells in the intestine, effectively induced the differentiation of M-cell like cells in the respiratory tract. We, therefore, concluded that RANKL is a common inducer of M cells in the intestine and respiratory tract.</p> <p>I am now constructing lineage-tracing mice for investigating M-cell progenitor cells and M-cell null mice in the respiratory tract.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Kimura S, Nakamura Y, Kobayashi N, Shiroguchi K, Kawakami E, Mutoh M, Takahashi-Iwanaga H, Yamada T, Hisamoto M, Nakamura M, Udagawa N, Sato S, Kaisho T, Iwanaga T, and Hase K.	Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulation balances gut infection and immunity.	Nature Communications	volume 11, p234, 2020年			
Kimura S, Mutoh M, Hisamoto M, Saito H, Takahashi S, Asakura T, Ishii M, Nakamura Y, Iida J, Hase K, Iwanaga T	Airway M Cells Arise in the Lower Airway Due to RANKL Signaling and Reside in the Bronchiolar Epithelium Associated With iBALT in Murine Models of Respiratory Disease.	Frontiers in Immunology	volume 10, p1323, 2019年			