Title	Demonstration of functional role of TECK/CCL25 in T lymphocyte-endothelium interaction in inflamed and uninflamed intestinal mucosa.
Sub Title	炎症時および非炎症時の腸管粘膜におけるTリンパ球と血管内皮との相互作用におけるTECK/CCL25の役割
Author	細江, 直樹(Hosoe, Naoki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.33-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0033

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.

Demonstration of functional role of TECK/CCL25 in T lymphocyte-endothelium interaction in inflamed and uninfamed intestinal mucosa.

(炎症時および非炎症時の腸管粘膜におけるTリンパ球と血管内皮との相互作用におけるTECK/CCL25の役割)

細江 直樹

内容の要旨

近年、組織特異的なリンパ球ホーミングにおいて、リンパ球指向性C-Cケモカインの関与が示唆されてきたが、生体内の腸管における証明は少ない。本研究は、TECK (Thymus-expressed chemokine) / CCL25とそのリガンドCCR9が、マウス腸粘膜においてTリンパ球の微小血管への接着にどのような役割を果たすかにつき生体顕微鏡観察により検討することを目的とした。小腸より粘膜固有層リンパ球LPL (Lamina Proprial Lymphocyte)、腸管上皮内リンパ球IEL (Intraepithelial Lymphocyte) をそれぞれ分離し、Carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester solution (CFDSE) で蛍光標識し生体顕微鏡を用いて観察を行った。生理条件下 (非炎症時) では、CCR9のdesensitizationによるCCR9の阻害もしくは抗TECK/CCL25中和抗体投与により、TECK/CCL25-CCR9システムを選択的に阻害すると、小腸において粘膜微小血管へのLPL、IELの接着数が減少したが、大腸においては接着数の減少は認められなかった。Tumor necrosis factor alpha (TNF- α 投与) により、小腸、大腸粘膜においてLPLの有意な接着数の増加を認めたが、IELでは有意な増加を認めなかった。TNF- α 投与による炎症時においても、CCR9のdesensitization或いは抗TECK/CCL25中和抗体投与により、小腸においてのみLPL、IELの粘膜微小血管への接着数が減少したが、大腸においては接着数の減少は認められなかった。RT-PCR法によりmRNAレベルでLPL、IEL上のCCR9の発現が認められた。Chemotaxis assayの結果、LPL、IEL上のCCR9をdesensitizationすると、他のケモカインレセプターは阻害 (cross desensitization) されず、TECK/CCL25に対するLPL、IELの走化能力のみが減少することが確認された。Western blot法による検討あるいは蛍光標識抗TECK/CCL25抗体による生体観察にてTECK/CCL25の局在を検討した結果では、大腸粘膜では非炎症時、TNF- α 投与時とも、TECK/CCL25の発現は認めなかったが、小腸粘膜固有層においては、TNF- α 投与により、正常時と比較しTECK/CCL25の発現量の増加が認められた。以上の結果、非炎症時、炎症時ともに、TECK/CCL25-CCR9システムが小腸粘膜微小血管へのTリンパ球接着に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査の要旨

C-CケモカインTECK (Thymus-expressed chemokine) /CCL25は、胸腺細胞のほかに小腸での高い発現が報告されている。本研究は、TECK/CCL25とそのリガンドCCR9が、マウス腸粘膜においてTリンパ球ホーミングにどのような役割を果たすかにつき生体顕微鏡観察を用いて比較検討した。TECK/CCL25-CCR9システムを選択的に阻害する方法として、Desensitization techniqueによるCCR9の阻害もしくは抗TECK/CCL25中和抗体投与を行った。TECK/CCL25-CCR9システムを選択的に阻害すると生理条件下、また、TNF- α 投与による炎症時においても、小腸において粘膜微小血管へのLPL、IELの接着数が減少したが、大腸においては接着数の減少は認められなかった。Western blot法による検討あるいは蛍光標識抗TECK/CCL25抗体による生体観察にてTECK/CCL25の局在を検討した結果では、大腸粘膜ではTECK/CCL25の発現は認められず、小腸粘膜固有層においては、TNF- α 投与により、正常時と比較しTECK/CCL25の発現量の増加が認められた。本研究において、非炎症時、炎症時ともに、TECK/CCL25-CCR9システムが小腸粘膜微小血管へのTリンパ球接着に重要な役割を果たしていることが示唆された。

審査では、まず、desensitizationという現象の機序についての質問があった。それに対し、文献上は、過量のTECK/CCL25を長時間作用させることにより、リンパ球上のケモカインレセプターCCR9の感度の低下が起こり、さらに、レセプター自体が細胞内に取り込まれるとされていると回答された。

次に、TNF- α 投与によりLPLの有意な接着数の増加を認めたが、IELでは有意な増加を認めなかった理由についての質問があり、LPLとIELの接着分子の発現の相違、存在する場所の相違が関係している可能性があるかと回答された。

更に、蛍光標識抗TECK/CCL25抗体による生体観察について、固定された標本でも、TECK/CCL25の局在を比較検討すべきだったのではないかと指摘があった他、他臓器での観察の有無について質問があったのに対して、今回の観察では行っていないが、過去の生体観察では行っており、他臓器へリンパ球が捕捉されないことは確認していると回答した。しかしながら、desensitizationを行ったリンパ球が他臓器へ捕捉される可能性を考慮して、その有無を本研究において確認すべきだったのではないかと指摘があった。

以上のように、本研究には今後さらに検討すべき点があるものの、TECK/CCL25-CCR9システムが小腸粘膜微小血管へのTリンパ球接着に重要な役割を果たしていることを明らかにした点で消化器病学上有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 解剖学 相磯 貞和
微生物学・免疫学 石川 博通 微生物学・免疫学 小安 重夫
医化学 末松 誠

学力確認担当者：北島 政樹、石川 博通

審査委員長：石川 博通

研究指導者：石井 裕正 (内科学)

試問日：平成16年 6月16日