

Title	呼吸器M細胞の分化および取り込みを制御する低分子化合物の探索
Sub Title	Screening of chemical library to identify new chemicals regulating M-cell differentiation and transcytosis
Author	木村, 俊介(Kimura, Shunsuke)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>M細胞は粘膜上皮に存在し粘膜上の物質を取り込む細胞である。管腔内抗原はM細胞から取り込まれ、上皮の下に存在する抗原提示細胞へと受け渡されることにより、粘膜免疫応答が開始し抗原特異的抗体が産生される。</p> <p>M細胞は取り込みに特化した特徴をもつ。粘膜上皮を構成する細胞は互いにタイト結合によって密に接着しシート構造を作る。そして、密集した微絨毛もしくは線毛を細胞表面に持つことで異物の侵入を防ぐ物理バリアとして機能する。M細胞の構造は特徴的で細胞表面はヒダ状となり、表面を覆う糖衣も薄い。このような構造的特徴は管腔内物質のM細胞表面への接触を容易にし、取り込みに有利に働くと考えられている。一方で他の上皮細胞と比べてアクセスが容易なM細胞は、異物や微生物の侵入口となりやすい。実際にM細胞からボツリヌス毒素、異常プリオンタンパク質、サルモネラ菌などが侵入することが報告されている。つまりM細胞は上皮バリアを越え生体内への入り口となる細胞であり、必要な細胞ではあるが、不利益となる面も持つ細胞である。</p> <p>これまでの申請者の研究は、M細胞の機能不全が粘膜免疫応答の低下を招くことを明らかにしている。逆にM細胞数の増加によって粘膜免疫応答は活性化するが、その反面、微生物感染には弱く抵抗性が下がる。これらの成果から、申請者はM細胞からの取り込み、もしくはM細胞の数を制御することができれば、上皮バリアの人工的な調節が可能になるのではないかと考えた。</p> <p>そこで本研究では、申請者が独自に開発したM細胞平面培養系を用い、低分子化合物からM細胞の分化、取り込み能へと影響を与える分子の探索を行った。その結果、現在までにM細胞分化を効果的に抑制する低分子化合物を1つ見出した。今後、本手法を用いて、さらなる低分子化合物の探索を続けることで、M細胞分化、取り込み能の効果的な制御法の探索を目指す。</p> <p>The mucosal surfaces of gastrointestinal tracts are exposed to ingested antigens and commensal microbes. The dome-shaped follicle-associated epithelium (FAE), specializing in luminal antigen uptake for immunosurveillance, is characterized by the presence of microfold (M) cells. Antigen transcytosis across the intestinal epithelium via M cells is well documented to initiate mucosal immune responses. Glycoprotein 2 (GP2), expressed on the apical surface of M cells, serves as an uptake receptor for a subset of commensal and pathogenic bacteria¹. GP2-deficient mice demonstrate attenuated T cell responses against orally infected <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium (<i>S. Typhimurium</i>), resulting in diminished production of antigen-specific secretory IgA (SIgA). Furthermore, mice lacking M cells exhibit profound delays in mucosal immune system maturation, characterized by active germinal center (GC) reactions and IgA plasma cell development, as well as a reduction in antigen-specific T cell activation in Peyer's patches. M cells are therefore considered to be beneficial for the onset of mucosal immune responses. Additionally, antigen transport by M cells may provide vulnerable gateways in the robust epithelial barrier. Indeed, several pathogenic bacteria, toxins, and a scrapie prion protein exploit M cells as entry portals to bypass the epithelial barrier and establish systemic infection. These prior observations indicate that rigorous control of M-cell number and transcytosis within the intestinal epithelium is critical for the maintenance of mucosal immunity.</p> <p>In this study, we sought to find low molecular weight chemicals that regulate M cell differentiation and transcytosis. As a result, we discovered a chemical substance that efficiently inhibits M cell differentiation by using an in vitro M cell culture model. Therefore, our research approach may help find even lower molecular weight chemicals to control mucosal immunity.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0034

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	1,500 千円
	氏名	木村 俊介	氏名 (英語)	Shunsuke Kimura		
研究課題 (日本語)						
呼吸器 M 細胞の分化および取り込みを制御する低分子化合物の探索						
研究課題 (英訳)						
Screening of chemical library to identify new chemicals regulating M-cell differentiation and transcytosis						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
木村 俊介 (Shunsuke Kimura)		慶應義塾大学・薬学部生化学講座・准教授				
高橋 大輔 (Daisuke Takahashi)		慶應義塾大学・薬学部生化学講座・助教				
中村 有孝 (Yutaka Nakamura)		慶應義塾大学・薬学部生化学講座・特任助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>M 細胞は粘膜上皮に存在し粘膜上の物質を取り込む細胞である。管腔内抗原は M 細胞から取り込まれ、上皮の下に存在する抗原提示細胞へと受け渡されることにより、粘膜免疫応答が開始し抗原特異的抗体が産生される。</p> <p>M 細胞は取り込みに特化した特徴をもつ。粘膜上皮を構成する細胞は互いにタイト結合によって密に接着しシート構造を作る。そして、密集した微絨毛もしくは線毛を細胞表面に持つことで異物の侵入を防ぐ物理バリアとして機能する。M 細胞の構造は特徴的で細胞表面はヒダ状となり、表面を覆う糖衣も薄い。このような構造的特徴は管腔内物質の M 細胞表面への接触を容易にし、取り込みに有利に働くと考えられている。一方で他の上皮細胞と比べてアクセスが容易な M 細胞は、異物や微生物の侵入口となりやすい。実際に M 細胞からボツリヌス毒素、異常プリオンタンパク質、サルモネラ菌などが侵入することが報告されている。つまり M 細胞は上皮バリアを越え生体内への入り口となる細胞であり、必要な細胞ではあるが、不利益となる面も持つ細胞である。</p> <p>これまでの申請者の研究は、M 細胞の機能不全が粘膜免疫応答の低下を招くことを明らかにしている。逆に M 細胞数の増加によって粘膜免疫応答は活性化するが、その反面、微生物感染には弱く抵抗性が下がる。これらの成果から、申請者は M 細胞からの取り込み、もしくは M 細胞の数を制御することができれば、上皮バリアの人工的な調節が可能になるのではないかと考えた。</p> <p>そこで本研究では、申請者が独自に開発した M 細胞平面培養系を用い、低分子化合物から M 細胞の分化、取り込み能へと影響を与える分子の探索を行った。その結果、現在までに M 細胞分化を効果的に抑制する低分子化合物を 1 つ見出した。今後、本手法を用いて、さらなる低分子化合物の探索を続けることで、M 細胞分化、取り込み能の効果的な制御法の探索を目指す。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The mucosal surfaces of gastrointestinal tracts are exposed to ingested antigens and commensal microbes. The dome-shaped follicle-associated epithelium (FAE), specializing in luminal antigen uptake for immunosurveillance, is characterized by the presence of microfold (M) cells. Antigen transcytosis across the intestinal epithelium via M cells is well documented to initiate mucosal immune responses. Glycoprotein 2 (GP2), expressed on the apical surface of M cells, serves as an uptake receptor for a subset of commensal and pathogenic bacteria. GP2-deficient mice demonstrate attenuated T cell responses against orally infected <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium (S. Typhimurium), resulting in diminished production of antigen-specific secretory IgA (SIgA). Furthermore, mice lacking M cells exhibit profound delays in mucosal immune system maturation, characterized by active germinal center (GC) reactions and IgA plasma cell development, as well as a reduction in antigen-specific T cell activation in Peyer's patches. M cells are therefore considered to be beneficial for the onset of mucosal immune responses. Additionally, antigen transport by M cells may provide vulnerable gateways in the robust epithelial barrier. Indeed, several pathogenic bacteria, toxins, and a scrapie prion protein exploit M cells as entry portals to bypass the epithelial barrier and establish systemic infection. These prior observations indicate that rigorous control of M-cell number and transcytosis within the intestinal epithelium is critical for the maintenance of mucosal immunity.</p> <p>In this study, we sought to find low molecular weight chemicals that regulate M cell differentiation and transcytosis. As a result, we discovered a chemical substance that efficiently inhibits M cell differentiation by using an in vitro M cell culture model. Therefore, our research approach may help find even lower molecular weight chemicals to control mucosal immunity.</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)			