

Title	炎症と感染における誘導性M細胞の役割と発生機構の解明
Sub Title	Elucidation of the role and differentiation of induced M cells by inflammation and infection
Author	木村, 俊介(Kimura, Shunsuke)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>呼吸器および腸管の内腔表面は粘膜で覆われ、吸気や食事と共に入り込んだ異物、常在菌と常に接する。そのため粘膜は高度な免疫システムを備え、感染防御、細菌との共生などの生体恒常性を維持する。M細胞は抗原取り込みの主要経路である腸管の粘膜免疫応答の中心となるパイエル板にはM細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞が存在し、粘膜面に存在する抗原を取り込むことで粘膜免疫応答を活性化する。我々はこれまでにM細胞研究の機能が欠損したマウスのパイエル板では抗原特異的T細胞応答が低下し、粘膜中のIgA量も減少することを明らかにしてきた。</p> <p>一方で、M細胞は病原性微生物や毒素が体内へと侵入する際の入り口となる。実際に、我々はM細胞が過剰に分化するOPG欠損マウスにおいて、サルモネラの体内移行が増加する事実を見出している。そのため、M細胞の分化は厳密に制御されており、定常状態では粘膜関連リンパ組織を構成する濾胞上皮に限局し、その数はごく少数に制限される。</p> <p>興味深いことに、臨床検体を用いた解析から炎症性腸疾患において異所性のM細胞の誘導が観察されている。さらに、申請者も実験的大腸炎およびインフルエンザ感染という異なる疾患モデルにおいてM細胞数が誘導される事実を見出している。しかしながら、定常時には厳密に分化制御されているM細胞が、感染・炎症時においては何故・どのように異所性に誘導されるのかは不明である。そして、この誘導性M細胞(induced M cells: iMCs)が病態に及ぼす影響も明らかになっていない。</p> <p>本研究の遂行により、インフルエンザ感染モデルマウスにおけるiMCsの前駆細胞を同定に成功した。その前駆細胞は腸管パイエル板とは異なっていた。これにより呼吸器特異的M細胞欠損マウスの作成に成功した。</p> <p>M cell is a specialized epithelial cell for luminal antigen uptake, which resides in the Peyer's patches that play a central role in the mucosal immune response of the intestinal tract. We have previously demonstrated that antigen-specific T cell responses are reduced in the Peyer's patches of mice lacking the M cells and that the amount of IgA in the mucosa is also reduced.</p> <p>M cells, on the other hand, provide a gateway for pathogenic microbes and toxins to enter the body. In fact, we have found that Salmonella translocation is increased in OPG-deficient mice in which M cells are hyperdifferentiated. Therefore, the differentiation of M cells needs to be tightly regulated; at a steady state, M cells are restricted to the follicle-associated epithelium overlying the mucosa-associated lymphoid tissue, and their numbers are only marginally restricted.</p> <p>Interestingly, ectopic induction of M cells has been observed in inflammatory bowel disease from analyzing clinical specimens. Furthermore, we have also found that M cells are induced in some disease models, including experimental colitis and influenza infection. However, it is unclear how and why M cells, which are strictly regulated in the steady state, are ectopically induced during infection and inflammation.</p> <p>This year, we identified precursor cells of induced M cells in the influenza infection model mice. Taking advantage of this new knowledge, we generated airway-specific M-cells deficient mice.</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=KO12003001-20220003-0020

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	1,500 千円
	氏名	木村 俊介	氏名 (英語)	Shunsuke Kimura		
研究課題 (日本語)						
炎症と感染における誘導性 M 細胞の役割と発生機構の解明						
研究課題 (英訳)						
Elucidation of the role and differentiation of induced M cells by inflammation and infection						
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・准教授				
高橋 大輔 (Daisuke Takahashi)		慶應義塾大学・薬学部・専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>呼吸器および腸管の内腔表面は粘膜で覆われ、吸気や食事と共に入り込んだ異物、常在菌と常に接する。そのため粘膜は高度な免疫システムを備え、感染防御、細菌との共生などの生体恒常性を維持する。M 細胞は抗原取り込みの主要経路である腸管の粘膜免疫応答の中心となるパイエル板には M 細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞が存在し、粘膜面に存在する抗原を取り込むことで粘膜免疫応答を活性化する。我々はこれまでに M 細胞研究の機能が欠損したマウスのパイエル板では抗原特異的 T 細胞応答が低下し、粘膜中の IgA 量も減少することを明らかにしてきた。</p> <p>一方で、M 細胞は病原性微生物や毒素が体内へと侵入する際の入り口となる。実際に、我々は M 細胞が過剰に分化する OPG 欠損マウスにおいて、サルモネラの体内移行が増加する事実を見出している。そのため、M 細胞の分化は厳密に制御されており、定常状態では粘膜関連リンパ組織を構成する濾胞上皮に限局し、その数はごく少数に制限される。</p> <p>興味深いことに、臨床検体を用いた解析から炎症性腸疾患において異所性の M 細胞の誘導が観察されている。さらに、申請者も実験的大腸炎およびインフルエンザ感染という異なる疾患モデルにおいて M 細胞数が誘導される事実を見出している。しかしながら、定常時には厳密に分化制御されている M 細胞が、感染・炎症時においては何故・どのように異所性に誘導されるのかは不明である。そして、この誘導性 M 細胞(induced M cells: iMCs)が病態に及ぼす影響も明らかになっていない。</p> <p>本研究の遂行により、インフルエンザ感染モデルマウスにおける iMCs の前駆細胞を同定に成功した。その前駆細胞は腸管パイエル板とは異なっていた。これにより呼吸器特異的 M 細胞欠損マウスの作成に成功した。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>M cell is a specialized epithelial cell for luminal antigen uptake, which resides in the Peyer's patches that play a central role in the mucosal immune response of the intestinal tract. We have previously demonstrated that antigen-specific T cell responses are reduced in the Peyer's patches of mice lacking the M cells and that the amount of IgA in the mucosa is also reduced.</p> <p>M cells, on the other hand, provide a gateway for pathogenic microbes and toxins to enter the body. In fact, we have found that Salmonella translocation is increased in OPG-deficient mice in which M cells are hyperdifferentiated. Therefore, the differentiation of M cells needs to be tightly regulated; at a steady state, M cells are restricted to the follicle-associated epithelium overlying the mucosa-associated lymphoid tissue, and their numbers are only marginally restricted.</p> <p>Interestingly, ectopic induction of M cells has been observed in inflammatory bowel disease from analyzing clinical specimens. Furthermore, we have also found that M cells are induced in some disease models, including experimental colitis and influenza infection. However, it is unclear how and why M cells, which are strictly regulated in the steady state, are ectopically induced during infection and inflammation.</p> <p>This year, we identified precursor cells of induced M cells in the influenza infection model mice. Taking advantage of this new knowledge, we generated airway-specific M-cells deficient mice.</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)			
Shunsuke Kimura, Shingo Kawai, Takahiro Yamada, Yutaka Nakamura, Shinichiro Sawa, Koji Hase	Characterization of M cells in the lower respiratory tract in physiological and pathological conditions	第 51 回日本免疫学会学術集会	2022 年 12 月			
木村 俊介, 河合 真悟, 長谷 耕二	下気道における M 細胞の分化機構の解明	第 110 回日本免疫学会関東支部会	2022 年 10 月			
木村 俊介, 河合 真悟, 山田 恭央, 中村 有孝, 遠藤 真弓, 藤村 由美子, 澤 新一郎, 長谷 耕二	呼吸器 M 細胞による外因性微粒子取り込み機構とその生物学的意義の解明	第 95 回日本生化学会大会	2022 年 11 月			
木村 俊介	M 細胞による粘膜免疫と感染の制御機構	第 74 回日本細胞生物学会大会	2022 年 6 月			
木村 俊介, 河合 真悟, 長谷 耕二	下気道における M 細胞の分化機構の解明	第 128 回日本解剖学会総会	2023 年 3 月			