

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－韓国研究交流）

1. 研究課題名：「消化管疾患を標的とした基礎研究」
2. 研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月
3. 支援額： 総額 19,100,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	審良 静男	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学	拠点長・教授
研究者	河合 太郎	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学	准教授
研究者	竹内 理	阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学 →京都大学ウイルス研究所	准教授 →教授
研究者	石井 健	大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学	招聘教授
研究者	植松 智	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学	特任准教授
研究者	Coban Cevayir	大阪大学免疫学フロンティア研究センターマラリア学	特任准教授
参加研究者 のべ 12 名			

中国側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Mi-Na Kweon	International Vaccine Institute (IVI), Mucosal Immunology Section	Chief
研究者	Jae-Ouk Kim	IVI, Mucosal Immunology	ポスドク
研究者	Jae-Hoon Chang	IVI, Mucosal Immunology	ポスドク
研究者	Sang-Uk Seo	IVI, Mucosal Immunology	ポスドク
研究者	Doo-Hee Shim	IVI, Mucosal Immunology	大学院生(博士)
研究者	Joo-Hye Song	IVI, Mucosal Immunology	大学院生(博士)
参加研究者 のべ 11 名			

5. 研究・交流の目的

消化管免疫は、微生物や食餌性抗原を含む外来抗原に対する粘膜バリアーの主要構成成分である。定常状態では、粘膜免疫系は、緻密に制御された粘膜間・粘膜内のダイナミックなネットワークを用いて宿主と腸内環境との間で適切なバランスを維持している。粘膜を介する免疫寛容が、腸内常在細菌叢や食餌性抗原に対して誘導されるのはその一例である。しかしながら、緻密に制御された粘膜免疫応答が破綻すると、消化管内の様々な抗原に対

して過剰な反応を誘導してしまうことになる。その結果、消化管において炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) のような様々な疾患が発症することとなる。本研究は自然免疫と腸管免疫の研究を通して、小腸や大腸において炎症を誘導する原因となる重要な因子を同定することを目的とする。日本側のノックアウト作製技術と、韓国側の粘膜免疫技術及びワクチン開発技術を組み合わせ、腸疾患における免疫応答を制御する様々な分子を同定し臨床応用につなげる。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

日本側チームの研究成果として、腸炎や癌の発症に関わる腸管樹状細胞の機能解析ができた。小腸粘膜固有層にはCD103をいうマーカーを出している樹状細胞が存在している。これらはCD8 α を発現している樹状細胞と発現していない2種類の樹状細胞に分かれることを新たに発見した。CD8 α 陽性樹状細胞は核酸を認識する自然免疫受容体のTLR3, 7, 9を発現しており、それらのリガンドに反応してIL-6やIL-12といった炎症性サイトカインを産生した。これらの樹状細胞は強いTh1反応を誘導し、細胞傷害性T細胞を弱く誘導した。一方、CD8 α 陰性樹状細胞は、TLR5, 9を発現していた。この樹状細胞はビタミンA誘導体であるレチノイン酸を産生することができ、未刺激の状態では免疫抑制作用のある制御性T細胞を、TLRリガンドで刺激をするとTh1とTh17応答を誘導した。また、IgAを誘導する能力があり、さらに強い細胞傷害性T細胞活性も誘導した。この様に腸管粘膜固有層に存在する2つの樹状細胞サブセットを詳細に解析することが出来た。この研究成果は、癌や腸炎の発症に関わる樹状細胞の機能が網羅的に明らかになっただけでなく、腸管ワクチン開発する上で、適切な標的となる樹状細胞を同定することに成功した。今後、経口粘膜ワクチンの開発において画期的な発見となるであろう。

韓国側チームの研究成果として、日本側チームが譲渡した種々のTLR関連分子の遺伝子欠損マウス (TLR2 $^{-/-}$, TLR4 $^{-/-}$, MyD88 $^{-/-}$, TRIF $^{-/-}$, MyD88 $^{-/-}$ TRIF $^{-/-}$) を用いて、腸炎の病態モデルを作製し、解析することができた。その結果、MyD88 $^{-/-}$ マウスにおいてネズミチフス菌のワクチン株を感染させると、高ガンマグロブリン血症を呈し、脾腫やリンパ節腫大が認められることが分かった。また、これらのマウスを用いて、ウイルス感染における自然免疫による獲得免疫の誘導の解析も行った。ウイルス感染において、MyD88のシグナル伝達経路がCD11b陽性の顆粒球、初期の炎症性サイトカインの産生、CD4T細胞の増殖、Th1サイトカインの産生に重要であることを見いだした。しかしながら、ワクチン株特異的なIgGやIgA産生には影響がなかった。MyD88欠損マウスやMyD88/TRIF二重欠損マウスはウイルス初感染には弱かったが、ワクチン株で免疫後の排除は問題無く行えた。以上のことから、TLRのシグナルは初感染には重要であるが、獲得免疫誘導後には必須でないことが分かった。I型IFNは、造血幹細胞のホメオスタシスや炎症部位への好中球の遊走において重要な役割を果たす。IFN-I受容体欠損マウスでは、インフルエンザ感染後のLy6Chiの単球の遊走が顕著に障害されていた。野生型のLy6Chiの単球はMCP-1の主要な産生細胞であったが、IFNR1欠損マウスのLy6Chiの単球はKCを主に産生した。その結果、IFNR1欠損マウスでは、インフルエンザ感染後よりたくさんの好中球を遊走させた。さらにI型IFNはLy6Chiの単球の分化にも必要不可欠であった。以上のことからI型IFNはウイルス感染において、単球の分化と好中球の遊走を制御していることが明らかになった。以上のことから、TLRのシグナルにおいてI型IFNの重要性が明白となった。TLRファミリーの中で、TLR3, 4, 7, 9はI型IFNの誘導を促す。このことから、ウイルスに対するワクチン開発において、そのTLRのリガンドをアジュバントとして使用する際、これらの受容体のリガンドを用いることによりより効果的なワクチンが作製出来ることが示唆された。日本側が作製した遺伝子欠損マウスを用いることによって、より効果的なワクチン開発につながる知見が得られた。

6-2 人的交流の成果

2009年9月18~19日に韓国IVIにて合同シンポジウム「Regulation of Innate Immunity」を開催した。日本側はIFReCの若手研究者が、韓国側は様々な大学から多数参加があり、30近い発表のどれもがとてもハイレベルな内容で、自然免疫や粘膜免疫、その臨床応用にいたるまで幅広いトピックがあった。活発なdiscussionが行われ、日本側のメンバーとIVIメンバーとの交流だけでなく、韓国の免疫学者との間で非常に緊密な研究交流を図ることが出来た。また、2010年9月10日に韓国側のChiefのMi-Na KweonとIVIの学生が日本側チームの研究室に訪れ研究打ち合わせを行った。現在共同研究中のプロジェクトに関して、プレゼンテーションを行い、活発なdiscussionを行うことが出来た。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手国側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Seo SU, Kwon HJ, Song JH, Byun YH, Seong BL, Kawai T, Akira S, Kweon MN. MyD88 signaling is indispensable for primary influenza A virus infection but dispensable for secondary infection. J Virol. 2010 Dec;84(24):12713-22.	
論文	Seo SU, Kwon HJ, Ko HJ, Byun YH, Seong BL, Uematsu S, Akira S, Kweon MN. Type I Interferon Signaling Regulates Ly6C Monocytes and Neutrophils during Acute Viral Pneumonia in Mice. PLoS Pathog. 2011 Feb;7(2):e1001304.	