

腸内細菌由来代謝産物による小腸 CX₃CR1⁺細胞における GPR31 依存的な樹状突起の伸長

Nature. 566,110-114. February 2019.

Naoki Morita, Eiji Umemoto, Setsuko Fujita, Akio Hayashi, Junichi Kikuta, Ikuo Kimura, Takeshi Haneda, Toshio Imai, Asuka Inoue, Hitomi Mimuro, Yuichi Maeda, Hisako Kayama, Ryu Okumura, Junken Aoki, Nobuhiko Okada, Toshiyuki Kida, Masaru Ishii, Ryusuke Nabeshima and Kiyoshi Takeda

腸管において免疫担当細胞は細胞特異的な機能を介して免疫応答を制御することが知られています。その中で CX₃CR1 を高発現するミエロイド系細胞集団の一種である小腸 CX₃CR1⁺貪食細胞は樹状突起を小腸管腔中へ突出し管腔内の細菌を補足するユニークな機能を持つことが報告されていました。しかしながら、どのような分子メカニズムで小腸 CX₃CR1⁺貪食細胞が管腔中へ樹状突起を伸長するのか、その詳細は不明でした。本研究ではこれを解明するために腸内細菌由来の代謝産物に注目しました。私たちは種々の有機溶媒を組み合わせた新たな抽出法の確立や効果的な精製手法の組み合わせなどを精力的に検討することで、腸内細菌が産生する乳酸およびピルビン酸が小腸 CX₃CR1⁺貪食細胞の樹状突起伸長を誘導することを明らかにしました。また分子メカニズムとして小腸 CX₃CR1⁺貪食細胞が特異的に高発現する G-タンパク質共役型受容体の一種である G-protein coupled receptor 31 (GPR31)に乳酸およびピルビン酸が作用することで樹状突起伸長が誘導されることも明らかにしました。加えて、乳酸およびピルビン酸が GPR31 依存的に管腔中の病原性細菌を補足することで、病原性細菌に対する免疫応答を誘導することも同時に解明しました。本研究成果から乳酸およびピルビン酸を介した GPR31 シグナルは新たな経口ワクチンの開発標的として期待されます。

