

粘膜免疫研究チーム

Laboratory for Mucosal Immunity

チームリーダー FAGARASAN, Sidonia

消化管は腸内抗原サンプリングの主要経路として免疫応答に重要であり、その機能は人為的操作の対象となる。この目的のため、粘膜免疫系の形成を担う発生・分化制御因子を同定し、腸内抗原サンプリングに関わる免疫細胞を高純度で濃縮する方法および試験管内分化系の構築手法を確立する。これによって、これまで不明であった粘膜免疫系の形成、分化・発生、免疫系の人為的制御法に関する細胞モデルシステムを確立する。

1. 腸管粘膜固有層への B 細胞の移動経路 (Fagarasan, 鈴木, Meek, Ha, 辻, 土井)

我々は B 細胞が 2 つの異なる微小環境内—リンパ濾胞内と粘膜固有層内—で IgM⁺B 細胞から IgA⁺ 細胞に *in situ* でクラススイッチしていることを以前に証明した。しかし、粘膜固有層内における IgM⁺B 細胞の起源については明らかになっていない。NF- κ B-inducing kinase (NIK) の変異のために B 細胞が全く粘膜固有層内に存在しない *aly/aly* マウスを用いて IgM⁺B 細胞と IgA⁺ 形質細胞を再構築する移植実験により、naïve B 細胞が直接粘膜固有層に移動できることが明らかとなった。この移動には NIK を介する腸管間質細胞の活性化が必要であるが、これに対して、腸管内で一旦プライミングされた IgM⁺B 細胞は間質細胞における NIK の機能とは関わりなく腸管粘膜固有層内に移動することができる。このことは腸管における濾胞構造の役割が単に腸管 IgA⁺B 細胞を作り出すのみならず、B 細胞のホーミングに関わる特性を再構築することにも関わっているということを示唆している。我々の結果は naïve B 細胞が腸管内でプライミングされた B 細胞とは異なる経路で直接粘膜固有層内に移動していることを示唆しており、これにより腸管関連リンパ組織の欠如した腸管粘膜固有層においてなぜ IgM⁺B 細胞と IgA 形質細胞が存在し得るのかを説明している。

Having previously shown that IgM⁺B cells can generate intestinal IgA⁺B cells *in situ* by in two separate gut environments: organized follicular structures and lamina propria (LP), we focused on determining the origins of IgM⁺B in the LP gut. Transfer experiments were conducted to reconstitute IgM⁺B cells and IgA plasma cells in LP of *aly/aly* mice. The LP region of these mice has no B cells and organized follicular structures are defective due to a NF- κ B-inducing kinase (NIK) mutation. The studies showed that naïve B cells can migrate to the LP but the migration requires NIK-dependent activation of gut stromal cells. By contrast, when gut entry is primed, IgM⁺B cell migration to the LP occurs independently to NIK-activation. This suggests that organised structures in the gut induce mucosal IgA⁺B cell development and reprogram B cell homing properties. Our results indicate that naïve B cells can migrate directly to the LP via a different pathway than used by gut primed B cells. This explains the presence of IgM⁺B cells and IgA plasma cells in the

absences of gut associated lymphoid tissues.

Research Subjects

1. Phenotypic and functional characterization of gut stromal cell compartment
2. Adhesion molecules, chemokines and signals required for peritoneal B cells recruitment to body cavities and homing to gut lamina propria
3. Intraepithelial lymphocyte compartment and its role in maintenance of the gut homeostasis

Staff

Laboratory Head

Dr. Sidonia FAGARASAN

Research Scientist

Dr. Keiichiro SUZUKI

Dr. Bob MEEK

Dr. Seon-Ah HA

Dr. Masayuki TSUJI

Technical Staff

Ms. Yasuko DOI

Assistant

Ms. Mikiko ISHIKAWA

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Suzuki K., Meek B., Doi Y., Muramatsu M., Chiba T., Honjo T., and Fagarasan S.: "Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut", Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101**, 1981–1986 (2004). *

Suzuki K., Meek B., Doi Y., Honjo T., and Fagarasan S.: "Two distinctive pathways for recruitment of naïve and

primed IgM⁺ B cells to the gut lamina propria”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 2482–2486 (2005). *