



2019年6月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

## 空気中の異物を体内に取り込む細胞を発見

### －花粉症・アレルギーの発症機構解明へのカギ－

慶應義塾大学は北海道大学との共同研究により、呼吸によって吸い込んだ異物の取り込みに働く特殊な細胞を発見しました。これは慶應義塾大学薬学部の木村 俊介 准教授、長谷 耕二 教授、慶應義塾大学医学部 石井 誠 専任講師、北海道大学大学院歯学研究院 武藤 麻未 医員、久本 芽璃 学術研究員を中心とする研究グループの成果です。

呼吸器粘膜は空気中の花粉、埃、微生物に常にさらされています。我々の体はこれらの微細な粒子を認識し免疫システムを働かせることで体を守りますが、ときに過剰に反応しアレルギーを起こします。一方で体内の免疫システムが呼吸器に侵入した異物を体内に取り込む仕組みは不明でした。今回研究グループは、マウスの気管・気管支にM細胞と呼ばれる細胞が存在し、呼吸器粘膜に存在する異物を取り込むことを見出しました。また、この呼吸器M細胞は慢性閉塞性肺疾患モデルマウスなどの様々な呼吸器疾患の病変部に存在することを明らかにしました。さらに、呼吸器M細胞の分化誘導に必須な因子を見出し、これにより呼吸器M細胞を試験管内で培養することに成功しました。

本研究は、呼吸器におけるアレルギー、感染において抗原や微生物が生体に侵入する経路を明らかにしたものであり、呼吸器疾患の発症や悪化のメカニズムの解明につながります。今後は呼吸器M細胞からの抗原取り込みを制御することで、新たな予防・治療法開発等の臨床応用への発展が期待されます。本研究成果は、2019年6月11日（米国東部時間）に国際学術誌『Frontiers in Immunology』電子版に掲載されました。

#### 1. 本研究のポイント

- ・呼吸器M細胞は気道に入った微粒子を取り込む能力が高い。
- ・呼吸器疾患の病変部にはM細胞が出現していた。
- ・機能を維持した呼吸器M細胞の培養系の構築を実現した。

#### 2. 研究の背景

我々は呼吸によって酸素を取り入れ、生命活動を維持しています。空気中には酸素の他に様々な微粒子が存在し呼吸とともに一緒に取り込みます。これらの異物はときに体に害を与えます。花粉やハウスダストはアレルギーの原因となりますし、インフルエンザを含む多くのウイルス、病原性細菌は呼吸器から感染します。

それでも呼吸をしなければ我々は生きていくことができません。そのため、呼吸器には異物に対する防御機構が発達しています。例えば、呼吸器粘膜では繊毛上皮と粘液による粘液繊毛クリアランスによって異物を外に追い出すことで気道内をクリーンに保ちます。さらに体の内と外は上皮と呼ばれる組織で仕切られ異物の体内への侵入を防いでいます。一方で、アレルギーは抗体の産生によって引き起こされることから、体内の免疫システムは抗体が標的とする抗原（アレルゲン）を受け取っているはずですが、そのため、空気中の抗原が上皮を越える機構が存在していると予想されていましたが、その機構についての解析は進んでいませんでした。

### 3. 研究の内容・成果

本研究では腸管の抗原取り込み機構に着目して研究を進めました。腸管では M 細胞と呼ばれる上皮細胞が存在し、異物に対する高い取り込み能力を持っています。しかし、呼吸器に同様な M 細胞が存在しているかは不明でした。そこで、腸管 M 細胞に対する特異的分子マーカーである GP2 と Tnfaip2 を用いて、マウスの気管・気管支の免疫染色を行い GP2 Tnfaip2 陽性細胞の探索を行いました。その結果、少数の陽性細胞が気管・気管支上皮に存在していました (図 1A)。

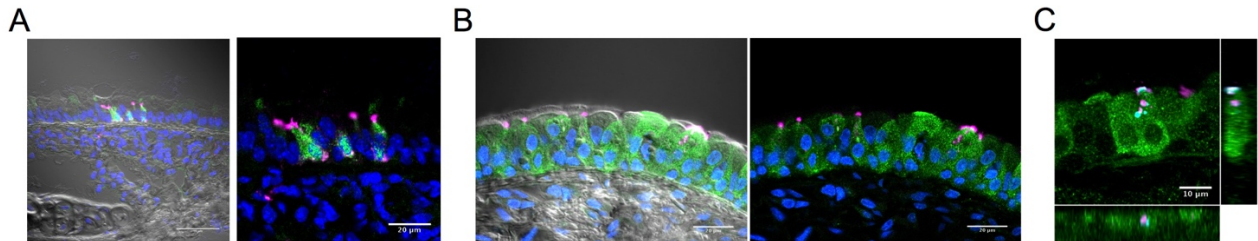


図 1 マウス気管上皮に存在する Tnfaip2 GP2 陽性細胞

- (A) 正常状態でのマウス気管の免疫組織染色像 Tnfaip2 (緑) GP2 (赤紫) 陽性の細胞が少数認められた。  
(B) RANKL 投与したマウスの免疫染色像 GP2 Tnfaip2 陽性細胞の増加が認められた。  
(C) GP2 (青) Tnfaip2 (緑) 陽性細胞は点鼻投与したナノ粒子 (赤紫) を効率的に取り込む。

続いて、M 細胞の分化を促進するサイトカイン RANKL をマウスへと投与したところ、気管・気管支に非常に多くの GP2 Tnfaip2 陽性細胞が出現しました (図 1B)。この細胞は空気中の異物に見立てたナノ粒子を効率よく取り込む能力を持っていました (図 1C)。電子顕微鏡により細胞の微細構造を観察したところ、線毛を持たない上皮細胞であることがわかりました。これらの特徴は腸管 M 細胞とよく似ていることから、GP2 Tnfaip2 陽性細胞は呼吸器 M 細胞であると結論づけました。

続いて呼吸器 M 細胞と呼吸器疾患の関係を検証するために、疾患モデル動物を用いて呼吸器 M 細胞の存在を検証しました。その結果、シェーグレン症候群の病態モデルとなる Non obese diabetes (NOD) マウス、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) モデルとしてエラスターゼ投与マウス、タバコ煙吸入マウスの気管・気管支にリンパ球浸潤が認められ (図 2)、その近傍の上皮に M 細胞が存在していることが明らかになりました。

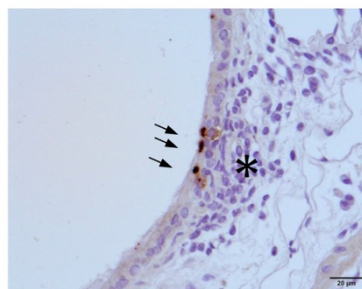


図 2 タバコ煙吸入モデルで認められたリンパ球浸潤(\*)と M 細胞(矢印)。

呼吸器 M 細胞を試験管内で作製することができれば、動物実験では難しい呼吸器感染症などの研究や呼吸器 M 細胞がどのように形成されるかの解析にとって非常に有用となります。そこで、マウスの気道から上皮細胞を分離し M 細胞を作製できるかを検証しました。

マウス気管から上皮細胞を分離し、上段と下段に別れた特殊な培養容器を用いて、下段に RANKL を添加した培養液、上段を空気相として気相液相界面による培養を 10 日間継続しました。その結果、ナノ粒子をよく取り込む性質を持ち、M 細胞マーカーを持つ細胞を得ることに成功しました (図 3)。

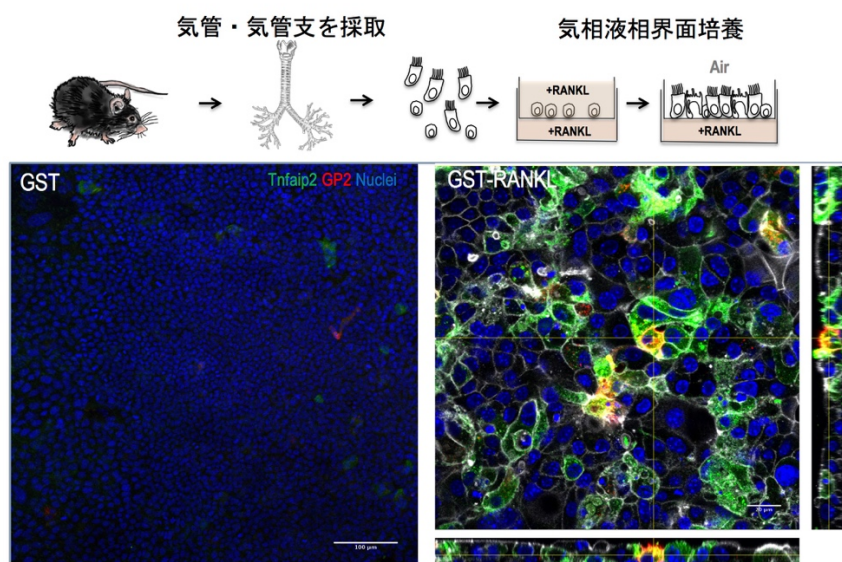


図3 マウス呼吸器 M 細胞の培養

マウス気管・気管支から上皮細胞を採取し、RANKL 存在下で気相液相界面培養することで、呼吸器 M 細胞を誘導することができた。下図左は陰性対照として GST(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)存在下で培養した気管上皮細胞、下図右は GST-RANKL 存在下で培養した。M 細胞マーカーである Tnfaip2(緑)と GP2(赤)で染色。

本研究は、呼吸器に腸管と同様な M 細胞が存在することを新たに見出したものであり、呼吸器 M 細胞の研究基盤を構築したものになります。今後、アレルゲンの体内侵入機構と免疫、アレルギーとの関係、呼吸器感染症と M 細胞の関係を明らかにしていくことで、呼吸器 M 細胞をターゲットとした呼吸器疾患の予防、治療法などの開発に発展していくことが期待できます。

<原論文情報>

Shunsuke Kimura\*†, Mami Mutoh\*, Meri Hisamoto, Hikaru Saito, Shun Takahashi, Takanori Asakura, Makoto Ishii, Yutaka Nakamura, Junichiro Iida, Koji Hase, Toshihiko Iwanaga (\*筆頭著者、†責任著者)  
Airway M cells arise in the lower airway due to RANKL signaling and reside in the bronchiolar epithelium associated with iBALT in murine models of respiratory disease. *Frontiers in Immunology* (2019)  
DOI: 10.3389/fimmu.2019.01323

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学薬学部 生化学講座  
准教授 木村 俊介 (きむら しゅんすけ)  
TEL : 03-5400-2671 FAX : 03-5400-2697  
E-mail : kimura-sn@pha.keio.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾広報室 (栗原)  
TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640  
E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp  
<https://www.keio.ac.jp/>