

受賞講演 1

腸管粘膜表面の免疫監視におけるM細胞の重要性の解明

長谷耕二

独立行政法人理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター

腸管や気道の粘膜は常に外来抗原に曝されており、個体防御のための免疫応答が正常に行われるには、パイエル板などの粘膜関連リンパ組織 (MALT) にこれらの抗原が効率的に採取される必要がある。その中心的な役割を担っているのがパイエル板濾胞上皮層に存在するM細胞である。M細胞は、粘膜上の抗原を抗原提示細胞に受け渡すことで、粘膜表面の免疫監視を実行している。一方こうした性質を逆手に取り、M細胞を経由して生体内への侵入を試みる病原菌も存在する。しかしながら、M細胞に発現する病原体取り込み受容体の多くは未同定である。

我々はこれまで、パイエル板上皮層のトランスクリプトーム解析データを手がかりに、M細胞に発現する病原体取り込み受容体の探索を行い、2種のGPIアンカー型蛋白質Glycoprotein 2 (GP2) およびCellular prion protein (PrP^C) を同定した。このうちGP2は、*Escherichia coli* および *Salmonella enterica* serovar Typhimurium のI型線毛に対して選択的な結合活性を示した。GP2欠損マウスでは、*S. Typhimurium* や *E. coli* のパイエル板への取り込みが大きく減少した。さらに、破傷風毒素フラグメントCを発現する遺伝子改変サルモネラ菌 (ToxC-*Salmonella*) 経口免疫モデルにおいて、パイエル板局所における免疫応答を測定した結果、野生型マウスに比べてGP2欠損マウスでは抗原特異的なT細胞の増殖がほとんど認められなかった。以上の結果から、GP2は、I型線毛を持った細菌のパイエル板への取り込みにおいて必要不可欠であるのみならず、その後の粘膜免疫応答を発動においても重要な役割を果たすことが明らかとなった。

一方、内因性プリオンタンパク質であるPrP^Cも、GP2と同様にM細胞の管腔側細胞膜に発現しており、抗原取り込み受容体として機能することが示唆された。さらにPrP^C欠損マウスでは、人獣共通感染症の原因菌である *Brucella abortus* のM細胞への取り込みが有意に減少することが明らかとなった。これまで、ブルセラ菌経口感染時の生体内侵入経路は未解明であったが、本研究によりM細胞が門戸の一つであり、その際にはPrP^Cが侵入受容体として機能することが示唆された。

Biological Significance of M Cells in Gut Mucosal Immunity

Koji Hase

RIKEN Research Center for Allergy and Immunology

The mucosal immune system forms the largest part of the entire immune system, containing approximately three-quarters of all lymphocytes and producing grams of secretory IgA daily to protect mucosal surface against pathogens. To evoke the mucosal immune response, antigens on the mucosal surface must be transported across the epithelial barrier into organized lymphoid structures such as Peyer's patches (PPs). This function, called antigen transcytosis, is mediated by specialized epithelial M cells. The molecular mechanisms promoting this antigen uptake, however, are largely unknown. We recently found that a GPI-anchored membrane protein glycoprotein 2 (GP2), specifically expressed on the apical surface of M cells, serves as a transcytotic receptor for *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. by recognizing FimH-expressing type 1 pili. GP2^{-/-} mice were defective in transcytosis of FimH⁺ bacteria, and showed impaired antigen-specific mucosal immune responses to recombinant *Salmonella* expressing fragment C of tetanus toxin as an antigen. These data illustrate that recognition of FimH by GP2 is essential for the uptake of type-1-piliated bacteria into M cells, leading to antigen-specific mucosal immune response.

Furthermore, our transcriptome analysis demonstrated that *Prnp* encoding cellular prion protein (PrP^C) is highly expressed by M cells. PrP^C was localized on the apical surface, where it bound to *Brucella abortus*. We observed that internalization of *B. abortus* into M cells was greatly reduced in PrP^C-deficient mice compared to wild-type mice. These results raise the possibility that *B. abortus* invades the host, by exploiting PrP^C on the apical surface of M cells as an invasion receptor.