

# 上皮における小胞体ストレスが防護的なIgA応答を制御する

Epithelial endoplasmic reticulum stress orchestrates a protective IgA response



細見 周平 *Shuhei Hosomi*

Research fellow, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

大阪市立大学大学院 医学研究科 消化器内科学 講師

全著者リスト: <https://science.sciencemag.org/content/363/6430/993.full>

Contact

E-mail: shuhosomi@gmail.com 所在地: 545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3

## 腸管小胞体ストレスの腸管炎症保護作用としての一面を発見

これまでの研究で、Xbp1 遺伝子を腸管上皮細胞で特異的に欠損させたマウスでは、過剰な小胞体ストレス状態が認められ、その結果としてクローン病に類似した自然発症小腸炎が生じることが知られていた。本研究では、この腸管上皮細胞特異的 Xbp1 欠損マウスの詳細な解析から、過剰な腸管小胞体ストレス状態が、免疫グロブリン A (IgA) の産生を誘導することが明らかとなった(図1)。T 細胞やバイエル板も同時に欠損したマウスや、無菌条件下の腸管上皮 Xbp1 欠損マウスの解析から、IgA の誘導は T 細胞や腸内細菌叢に依存しない(図2)、新たな IgA 産生誘導機構であった。IgA や B 細胞も同時に欠損した腸管上皮 Xbp1 欠損マウスの解析から、この IgA は腸管炎症に対して保護的な作用をもつことが見出された。本研究から、腸管小胞体ストレスは、腸管の炎症惹起作用 (Distress) と同時に、腸炎の保護的な作用 (Eustress) をもつことが明らかとなり、腸管恒常性維持機構を理解する上で重要な知見である。

### Figure and Note

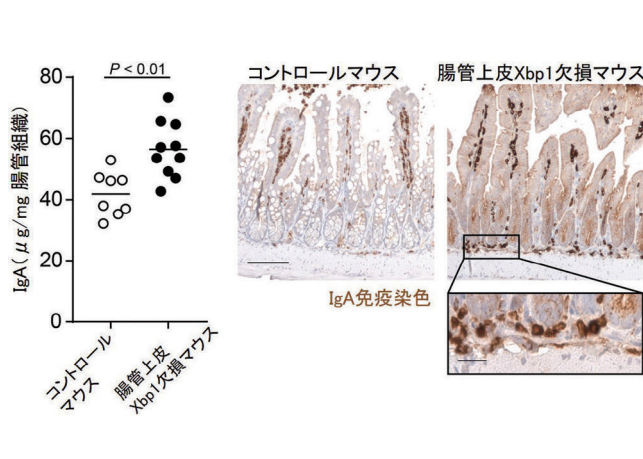


図1: 腸管上皮細胞のXbp1欠損はIgAの産生を誘導する

腸管上皮細胞特異的 Xbp1 欠損マウスの小腸組織中の IgA 濃度は、コントロールマウスに比較して高値であった。また増加した IgA 陽性形質細胞は主に陰窩周囲に局在した。

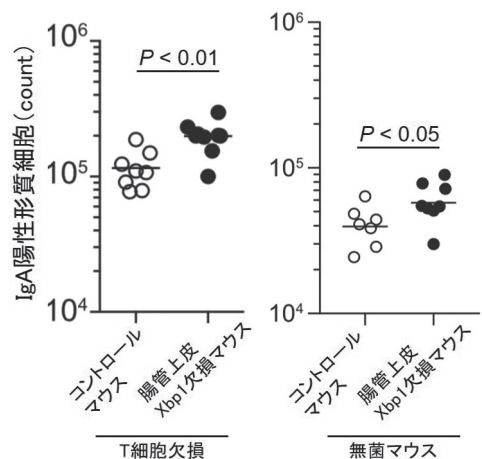


図2: Xbp1 欠損による IgA 産生誘導機構

T 細胞受容体と腸管上皮細胞 Xbp1 の二重欠損マウスにおいても、無菌条件下 (Germ free) の腸管上皮細胞 Xbp1 欠損マウスにおいても、小腸における IgA が誘導されることが明らかとなった。

### 小さな発見から始まった長く大きなストーリー

本研究は私が米国のブリガムアンドウィメンズ病院に基礎研究留学中(写真左)に始まった研究を、帰国後は現在所属する大阪市立大学大学院 医学研究科 消化器内科学(写真右)との国際共同研究として継続し、発表に至りました。2012年から2013年頃に得られたIgAが増加しているという(その時の私にとっては)小さな発見から始まった研究テーマは、腸管恒常性維持機能として重要な生理的役割の発見・証明につながる大きなストーリーとなりました。この過程で得られた知識や技術は、今の教室での新たな研究をも、より深く意味のあるものへと広げてくれる財産となっています。

