

26PB-am067S

ケモカイン CCL28 の欠損は DSS 腸炎モデルマウスにおける病態を増悪させる
○神原 弘和¹, 松尾 一彦¹, 山本 真也¹, 長久保 大輔³, 義江 修², 中山 隆志¹ (¹近畿大薬, ²近畿大医, ³滋賀医大)

これまでに我々は、ケモカイン MEC/CCL28 は IgA 産生細胞の粘膜固有層への遊走制御に寄与すること、ならびに直接的抗菌活性を持つことを見出し、粘膜免疫における多様な役割を明らかにしてきた。しかしながら、CCL28 の *in vivo* における機能について直接証明した報告はない。本研究では、CCL28 欠損マウス (CCL28-KO) を作製し、粘膜免疫における CCL28 の役割について解析した。

CCL28-KO の糞便抽出液中の IgA 濃度は野生型マウス (WT) に比べて劇的に減少していた。また、CCL28-KO の大腸粘膜固有層中の IgA 産生細胞数も減少しており、分布も変化していた。さらに、CCL28-KO マウスの大腸粘膜固有層に存在する IgA 産生細胞の 1 細胞あたりの IgA 分泌量も減少することを見出した。一方、パイエルパッチやシーカルパッチにおける IgA 産生細胞の分化は正常であった。また、糞便サンプルの次世代シーケンズ解析から、CCL28-KO ではバシラス属細菌の割合が有意に上昇しており、実際に CCL28 が *Bacillus cereus* や *Enterococcus faecalis* に対する直接的抗菌活性を示すことを明らかとした。さらに、両マウスにおいて、DSS 溶液を 7 日間連続摂取させることで、腸内細菌叢の異常増殖に起因する実験的大腸炎を誘発したところ、CCL28-KO マウスにおいて大腸炎の劇症化が認められた。

これらの結果は、CCL28 は IgA 高分泌細胞の腸管粘膜固有層への遊走を制御すること、さらに直接的抗菌活性を示すことによって、粘膜組織における自然免疫および獲得免疫において重要な役割を果たすことを示している。CCL28 はこれらケモカインおよび抗菌ペプチドとしての機能を介して、腸内細菌叢の異常増殖に起因する大腸炎に対する防御機構の一端を担っていると考えられる。