

# 腸内細菌由来の代謝分子ピルビン酸・乳酸による抗ウイルス免疫応答の誘導

梅本英司

静岡県立大学 薬学部

## 【研究の背景】

腸管貪食細胞による腸管管腔内の抗原取り込みは、絨毛またはパイエル板を介する経路に大別される。小腸粘膜固有層の CX3CR1<sup>+</sup>貪食細胞は上皮細胞間から樹状突起を管腔面に伸長して管腔内抗原を捕捉する。一方、パイエル板の特殊化した上皮細胞である M 細胞は、管腔内の病原性細菌を取り込み基底膜側に輸送する。M 細胞近傍の貪食細胞は抗原を捕捉して抗原特異的な免疫応答を開始するが、その分子機構には不明な点が多い。

我々は小腸粘膜固有層における抗原取り込み機構を解析する中で、腸内細菌由来の代謝産物であるピルビン酸および乳酸が CX3CR1<sup>+</sup>貪食細胞上の G タンパク質共役型受容体 GPR31 に作用することを見出した。GPR31 シグナルは CX3CR1<sup>+</sup>貪食細胞による上皮細胞間樹状突起の伸長を促進する<sup>1)</sup>。一方、パイエル板では CX3CR1 および Lysozyme を発現する樹状細胞サブセット LysoDC が GPR31 を発現していた。パイエル板において、GPR31 シグナルは LysoDC による M 細胞ポケット (M 細胞の基底膜側に存在するポケット構造) への樹状突起の伸長を誘導し、病原性細菌の捕捉および抗原特異的な適応免疫誘導を促進した (投稿準備中)。すなわち、ピルビン酸・乳酸-GPR31 シグナルは小腸の病原性細菌に対する免疫応答の惹起に重要な役割を果たす。しかし、GPR31 シグナルのウイルス応答における役割は不明であった。

## 【目 的】

パイエル板 M 細胞は病原性細菌だけでなく、病原性ウイルスの侵入経路としても知られる。特にレオウイルス TL1 株は主に M 細胞に感染して、アポトーシスを誘導する<sup>2)</sup>。また、グループ II コロナウイルスに属するマウス肝炎ウイルス (MHV) A59 株も同様にパイエル板 M 細胞から主に侵入する。本研究では、ピルビン酸・乳酸-GPR31 シグナルが LysoDC の樹状突起伸長およびウイルス感染細胞の捕捉を促進することで、これら RNA ウイルスに対する免疫応答を効率的に誘導する可能性を解明することを目的とする。

## 【方 法】

野生型マウスおよび *Gpr31* 欠損マウスにピルビン酸を経口投与した上で、レオウイルス TL1 株 ( $1 \times 10^8$  pfu) を経口感染し、感染 2 日後におけるパイエル板および小腸粘膜固有層の貪食細胞集団によるウイルスの取り込みを、抗レオウイルス抗体を用いてフローサイトメトリーにより評価した。また、レオウイルスを経口感染させ、4 週間後の血清におけるレオウイルス特異的 IgG 量を ELISA により評価した。GPR31 シグナルの抗ウイルス応答における生理学的意義を評価するため、経口感染によりマウスに体重減少を誘導する MHV A59 株 ( $1 \times 10^6$  pfu) を野生型および *Gpr31* 欠損マウスに投与し、経時的に体重減少を比較した。

## 【結 果】

ピルビン酸を経口投与した上でレオウイルス TL1 株を経口感染させ、小腸貪食細胞におけるウイルスの取り込みを評価したところ、パイエル板 LysoDC においてウイルスの取り込みが高く、この LysoDC による取り込みは *Gpr31* 欠損マウスで低下

していた。小腸粘膜固有層においても CX3CR1<sup>+</sup> 貪食細胞によるウイルス取り込みが検出され、ウイルス取り込みは *Gpr31* 欠損マウスで低下していた。また、レオウイルス特異的な IgG を評価したところ、*Gpr31* 欠損マウスで低下が認められた。さらに、MHV A59 を経口感染させ、経時的に体重を測定したところ、*Gpr31* 欠損マウスでは野生型マウスに比べて顕著な体重減少が認められた。以上より、腸内細菌由来の代謝分子ピルビン酸-GPR31 を介するシグナルは、パイエル板指向性ウイルスに対する免疫応答誘導に重要な役割を果たすと考えられる。

## 【考 察】

本研究で我々はパイエル板 LysoDC および小腸粘膜固有層の CX3CR1<sup>+</sup> 貪食細胞において GPR31 を介したウイルス取り込みが免疫応答誘導に重要なことを見出した。レオウイルスは主にパイエル板で検出されることを踏まえると、パイエル板 LysoDC がレオウイルスに対する免疫応答の誘導に主要な役割を果たすと考えられる。定常状態で LysoDC は GPR31 シグナル依存的に M 細胞に樹状突起を伸長することから、今後、ウイルス感染時の GPR31 を介した LysoDC の樹状突起伸長や LysoDC によるウイルス応答促進機構について詳細な検討が必要である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

レオウイルス科のウイルスには、ヒトの小児等に胃腸炎を引き起こすロタウイルスなどが知られるが、腸管ウイルスに対して免疫応答を惹起する免疫細胞集団およびその分子機構には不明な点が多い。本研究の知見はパイエル板の LysoDC および GPR31 がウイルス感染治療法および経口ワクチン開発の標的となる可能性があることを示すと考えられる。また、小腸管腔内のピルビン酸は主に腸内細菌由来であることから<sup>2)</sup>、腸内細菌叢への介入によるウイルス制御という観点からも本研究の知見は有用であると考えられる。

## 【参考・引用文献】

1. \*Morita N, \*Umemoto E et al. (\*equally contribution) GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1<sup>+</sup> cells by bacterial metabolites. *Nature*. 566:110-114 (2019)
2. Fleeton MN et al. Peyer's patch dendritic cells process viral antigen from apoptotic epithelial cells in the intestine of reovirus-infected mice. *J Exp Med*. 200:235-45 (2004)