

消化管免疫とリンパ循環学

三浦総一郎 穂苅 量太 都築 義和

要 旨：腸管は消化吸収とともに免疫防御に深く関与しており，両者の機能にかかわるリンパ系の発達が良い。腸管のリンパ球や単球・マクロファージ，樹状細胞は常に微小循環を介して腸管へのマイグレーションを繰り返すが，それは接着分子，ケモカインなどで巧みにコントロールされており，その破綻は炎症性腸疾患の病態につながる。本稿ではリンパ系細胞のマイグレーションとその異常の面より腸疾患を解説する。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 143-149)

Key words: lymphocyte migration, macrophage, dendritic cell, chemokine, intestinal lymphangiectasia

はじめに

腸管は「コントロールされた炎症の場」であるといわれるほどリンパ系細胞の豊富な臓器であり，その免疫防御機能と密接にかかわっている。また，腸管は消化吸収の場であり，小腸上皮細胞を裏打ちするように微小循環ネットワークが張り巡らされるとともに，脂肪吸収の重要なルートとなる中心リンパ管をはじめとするリンパ系の発達も非常に良いのが特徴である。リンパ系細胞はリンパ球，単球・マクロファージ，樹状細胞などからなるが，これらは常に一定の部位に存在するだけでなく，微小血管やリンパ管を介して腸管へのマイグレーションや流出を繰り返しており，その破綻が炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)などの病態に深く関与すると想定される。本稿では腸管のリンパ系細胞マイグレーションの異常とそのIBDにおける意義，および腸管リンパ系機能の破綻が密接に病態に関与すると考えられるタンパク漏出性腸症について述べることにする。

腸管炎症時のリンパ球のマイグレーションと臨床的意義

腸管は常に管腔内からの食事や細菌抗原の刺激を受けており，それらの情報を得るとともに，それらの刺激に対して自らを守り，過剰に免疫応答を起こさない

ようにネガティブトーンの方で免疫制御を行っている(Fig. 1)。しかし，クローン病や潰瘍性大腸炎などのIBD，食物アレルギーあるいは移植片対反応病(graft versus host disease: GVHD)などの疾病においては，その負の制御が破綻を起し，リンパ系細胞が抗原刺激に過剰に反応し，その結果炎症局所にaberrant homingを来し，持続的な炎症と組織破壊を引き起こしてくると考えられる。小腸および大腸の粘膜の血管内皮にはMAdCAM(mucosal addressin cell adhesion molecule)-1が豊富に表出することにより，腸管指向性の $\alpha 4\beta 7$ インテグリン陽性のエフェクターメモリー細胞を選択的に集積させている機序がみられる。特にMAdCAM-1の腸粘膜固有層における表出が特徴的であるが，この発現が腸管の炎症時には異常に亢進している現象が観察される。腸管のパイエル板などの二次リンパ装置におけるリンパ球のホーミングは腸の絨毛粘膜のそれとは異なり， $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに加えてLFA-1やL-selectinなどの多種類の接着分子の組み合わせが必要であり，それによってナイーブやセントラルメモリーTリンパ球がホーミングすることが知られている。したがって慢性腸炎において $\alpha 4\beta 7$ インテグリン陽性T細胞と血管内皮側のMAdCAM-1の相互作用を抑制することが一つの治療戦略として予想できる。われわれはマウスにデキストラン硫酸を経口投与して惹起される大腸炎の大腸粘膜血管内皮にMAdCAM-1の発現亢進を，粘膜に浸潤す

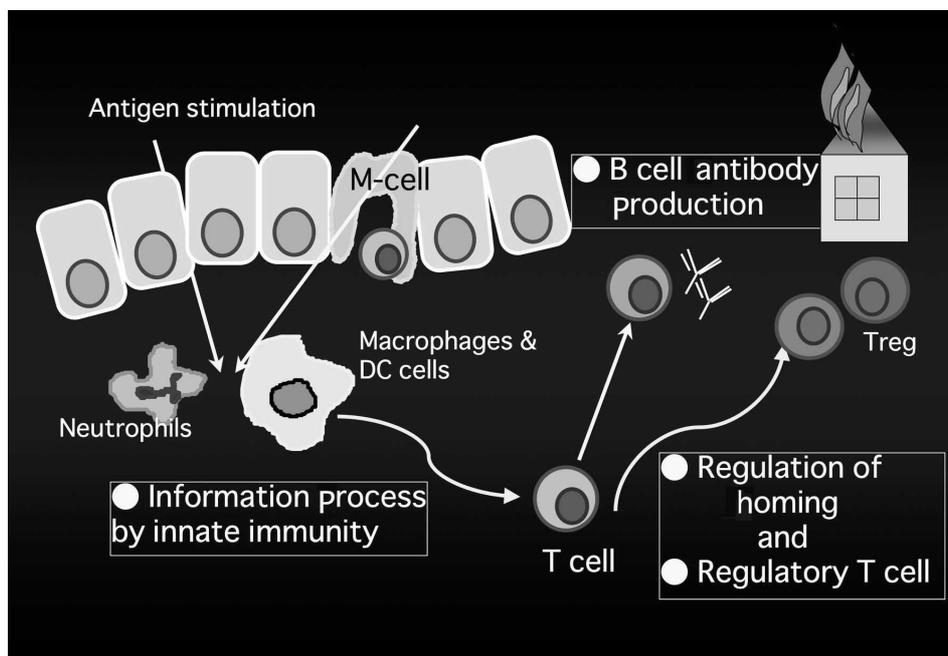


Figure 1 Representative players for ‘negatively regulated immune system’ in the intestinal mucosa in response to stimulation by various luminal antigens.

るリンパ球に $\beta 7$ インテグリンの発現を認めた。この動物にMAdCAM-1の中和抗体を投与したところ腸炎の有意な抑制を認めた¹⁾。また、ラットに細菌由来毒素を投与して惹起されるPG-PS大腸炎モデルにおいてもMAdCAM-1に対する中和抗体の抑制効果を報告している²⁾。大腸炎ばかりでなく、自然発症回腸炎を惹起することからクローン病の動物モデルとして知られるSAMP-1/Yitマウスにおいても、大腸炎モデルと同様にMAdCAM-1の中和抗体が回腸炎を改善する効果を有することを報告している³⁾。さらに、卵白アルブミンに対する食事性アレルギーに基づく、ラットの慢性小腸炎モデルにおいても、MAdCAM-1の中和抗体の抑制効果を認めている⁴⁾。興味深いことに、これらの実験モデルでは炎症時には腸粘膜におけるMAdCAM-1ばかりでなくVCAM(vascular cell adhesion molecule)-1の発現亢進を認めており、それを介してのリンパ球の特に粘膜下層の細静脈を中心としたマイグレーションの増加を観察しているが、不思議なことにVCAM-1に対する中和抗体を用いても十分な慢性炎症の抑制効果が得られないという成績を得ている。

実際のIBD患者への臨床応用はどうであろうか？潰

瘍性大腸炎やクローン病患者腸粘膜では浸潤リンパ球に $\alpha 4\beta 7$ インテグリンが強く発現していることに加え、健常者の腸粘膜固有層の血管内皮にはわずかにMAdCAM-1の発現が見られるのに対し、潰瘍性大腸炎ではほぼ2倍、クローン病では高い人では7倍ほどの発現の亢進を認めるという報告がみられる⁵⁾。ただし、fistulaのあるクローン病患者の漿膜近傍の血管ではMAdCAM-1の発現は認めなかったことから、fistula形成に関しては他の接着分子の関与が想定されている。先に述べたようにMAdCAM-1の発現は消化管特に腸管に特異的であることから、この経路を標的とした中和抗体を用いた臨床治験が海外では進行している。残念ながら、現在のところMAdCAM-1に対するヒトの中和抗体は開発されておらず、MAdCAM-1を抑制する作用のある物質の開発が進められている状況である。ヒト型抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体であるnatalizumabをクローン病において使用した試験は有望な成績を収め、大規模臨床試験(ENACT-1 & 2)においても、有意な緩解導入効果が得られた⁶⁾。しかし一方、本薬物を使用した患者においてJC virusの日和見感染であるprogressive multifocal leucoencephalopathyに罹患した報告が相次ぎ、そ

の適応と安全性についての検討がさらに進められている⁷⁾。また、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに対する抗体(Antegren, MLN-02)の臨床治験も進められており、Phase IIにおいて有望な成績が得られている状況である。将来的にIBDにおいて接着分子をターゲットとした治療法の開発はますます盛んになると考えられ、有望な分野として注目を浴びている。

臨床試験まで至ってはいないが将来有望な可能性を秘めているものに血小板と関連の深い接着分子のP-selectin, PSGL-1経路の遮断をターゲットとするものが挙げられる。すでにマウスDSS(dextran sulfate sodium)大腸炎でPSGL-1の中和抗体が治療効果を発揮することが報告されたが、われわれもSAMP-1/Yitマウスにおける自然発症回腸炎をPSGL-1の中和抗体が有意に改善することを見出した⁸⁾。その機序としてはいろいろなメカニズムが想定されているが、有力な仮説の一つは血小板がこのメカニズムを介して多核白血球と接着することにより、白血球の活性酸素産生能を増強するというものである。他方、活性化リンパ球や単球・マクロファージが血管内皮に接着する際に、血小板がリンパ系細胞に付着することによりインテグリンが活性化され、接着能が亢進するという事も考えられる。また、血小板が活性化リンパ球に接着することにより、CD40-CD40L経路を介してリンパ球をさらに活性化するメカニズムも考えられる。今後血小板のリンパ系細胞マイグレーションにおける役割がさらに追究されるものと思われる。

接着分子のみではリンパ系細胞のマイグレーションは説明がつかず、これら細胞の組織移行性や組織選択性にはケモカインの役割が重要視される(Fig. 2)。ケモカインは組織での走化性を誘導するばかりでなく、微小血管内皮においてインテグリンを介した細胞接着を促進する重要な役割を果たすことが知られている。 $\beta 7$ インテグリンを発現する腸管親和性リンパ球をさらに詳しくみると、ナイーブやセントラルメモリーTリンパ球はケモカインレセプターCCR7を発現し、パイエル板高内皮細静脈(high endothelial venule: HEV)のCCL21(SLC)に反応してインテグリンを活性化し、パイエル板にホーミングする。一方、エフェクターメモリーTリンパ球はCCR5やCXCR3陽性、CCR7陰性のプロフィールを持ち、炎症が起こった腸粘膜のIP-10, MIG, MIP, RANTESに反応して腸粘膜にマイグレーションす

ると考えられる。このほかに特にメモリーT細胞のマイグレーションに関しては炎症の有無を問わずCXCL12(SDF1- α)とCXCR4の組み合わせ、炎症時にはCCL20(LARC, MIP-3 α)とCCR6の組み合わせが重要な役割を果たすこともわれわれは明らかにしている⁹⁾。また、活性型、非活性型リンパ球の差のみならず小腸と大腸へのマイグレーションの差にケモカインが重要な役割を果たすことも明らかとされている。すなわち小腸陰窩上皮はケモカインCCL25(TECK)を発現するが、これは大腸には発現しないことがわかり、炎症時においてもそれは機能しないことをわれわれは証明している¹⁰⁾。これらのケモカインをターゲットにしてリンパ系細胞のマイグレーションを調節することにより腸炎をコントロールする戦略が動物モデルでは成功しつつある。CCR2やCCR5の欠損マウスではDSSによる大腸炎の軽減が報告されている。また、潰瘍性大腸炎患者の腸粘膜で発現亢進しているIP-10/CXCR3システムをターゲットとした大腸炎モデルでの有効性の報告もみられる。また、前述のCCL20/CCR6をターゲットとした治療法も提案されている。潰瘍性大腸炎の炎症部の粘膜では上皮におけるCCL20産生は著しく亢進しており、われわれもCCL20に対する抗体の投与により、大腸炎発症時のT細胞のMAdCAM-1依存性に生じる腸粘膜微小血管内皮への接着を有意に抑制できることを証明している¹¹⁾。同様に最近TNBS(trinitrobenzene sulfonic acid)腸炎にMIP-3 α の中和抗体を投与し、腸炎を著明に抑制できたという報告もみられる¹²⁾。しかし、ケモカインは構造上の相同性が高いため、その特異的な中和作用が得にくいという困難性が指摘される。そこで最近ではケモカイン受容体の特異的な拮抗薬の開発も行われており、CCR2, CCR5, CXCR3を同時に阻害するケモカイン受容体拮抗薬TAK-779がDSS腸炎を改善し、治療のターゲットになることが報告され、将来のヒトへの臨床応用に向けてさらなる一歩が開けたと言える¹³⁾。

近年、生理活性脂質(sphingosine-1-phosphate: S1P)によるリンパ球マイグレーションの制御は著しく注目されている分野の一つである。これはS1P受容体アゴニストである新しい免疫抑制薬FTY720の薬理的解析に端を発しているが、現在では体内のS1P濃度勾配が緻密に制御されることで、リンパ球やリンパ系細胞のマイグレーションが調節されていることが解明されている¹⁴⁾。

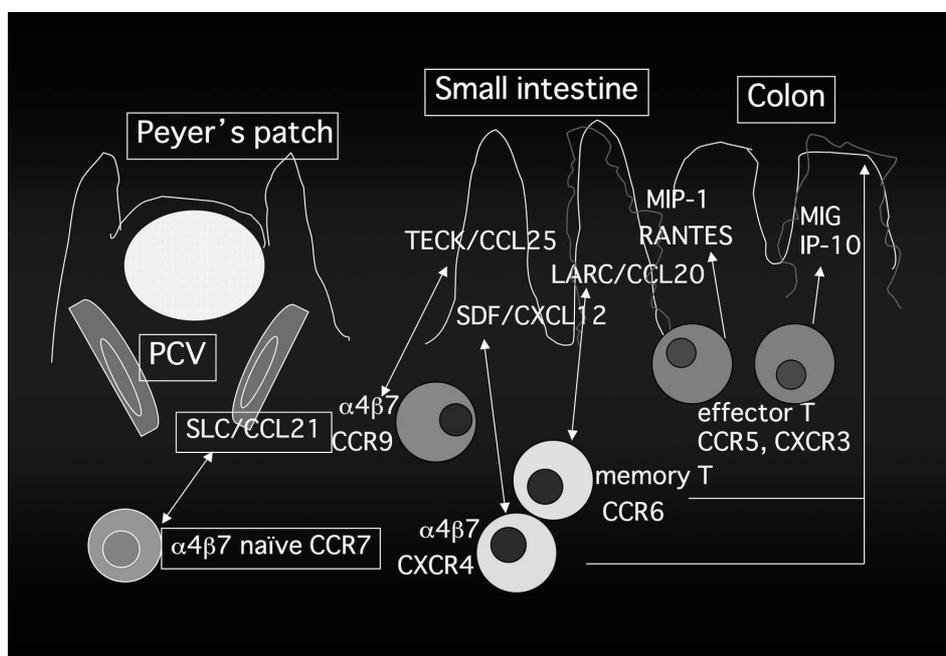


Figure 2 Chemokines which may play a functional role in lymphocyte migration to the intestinal mucosa (Modified from Kunkel EJ, Campbell DJ, Butcher EC: Chemokines in lymphocyte trafficking and intestinal immunity. *Microcirculation*, 2003, **10**: 313-323)

S1Pシステムは圧倒的な力でリンパ装置よりリンパ管へのリンパ球の動きをコントロールしており、やはりIBDにおいても役割を担うのではないかと検討されている。今までは、炎症細胞の流出のコントロールという点を念頭に入れると、ひとたび生じた炎症を沈静化する効果は期待できないのではないかとされていたが、すでに惹起された炎症を改善する効果も動物実験で報告されてきており、他のマイグレーションコントロールとは異なったアプローチという点で注目を集めている。

消化管炎症における自然免疫担当細胞とそのリンパ循環の意義

腸管免疫の一方の立て役者がリンパ球とすると、管腔内からの刺激に初めに応答してその情報処理を行う自然免疫の担当細胞(好中球, 単球・マクロファージ, 樹状細胞)がもう一方の主役といえる。ここでは特に単球・マクロファージや樹状細胞とそのマイグレーションに焦点を当てて述べるが、リンパ球と異なりその病態生理学的意義と炎症時のマイグレーション機構につ

いてはまだまだ不明な点が多い。近年、これらの細胞におけるパターン認識レセプター(pattern recognition receptor: PRR)の解析が進み、特に微生物センサーとしてのToll-like receptor (TLR)の役割とシグナル伝達機構について新しい知見が見出されている。TLRのIBD病態に関するかかわりについても多くの実験的検討がなされているが、TLRを介したシグナルが腸炎を惹起するという成績がみられる一方、TLR2や4の欠損マウスではDSS腸炎が悪化するので、TLRシグナルは大腸粘膜での恒常性やバリア機能に重要であるという成績があり、至適なTLRシグナルの存在が腸粘膜のコントロールされた炎症に必要であろうと考えられる。一方、単球・マクロファージや樹状細胞のマイグレーションも最近注目を浴びている。IBD、特にクローン病などでは腸粘膜や粘膜下層に著明な単球・マクロファージの浸潤を来すが、その多くは血中から新たにリクルートされたものであろうといわれている¹⁵⁾。Geissmannらは最近、マウス血中には組織にホーミングする2種類の単球サブセットが存在し、比較的短命でCCR2+な炎症組織にホーミングするのはヒトCD14+

に相当し、フラクタルカインレセプターCX3CR1+の寿命の長い非炎症組織にリクルートされるものはヒトCD16+の単球に相当すると報告している¹⁶⁾。われわれのマウスのCD14+単球の腸管へのマイグレーション実験の結果では、生理的条件下ではパイエル板にせよ腸絨毛粘膜にせよ、有意なマイグレーションは観察できない。しかし、LPS投与後の炎症が存在する条件では両者の微小血管内皮にCD14+単球の接着が認められ、それには単球上のPSGL-1や $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと血管内皮のP-selectin, VCAM-1の組み合わせが大きく関与していることを証明した¹⁷⁾。自然発症回腸炎モデルであるSAMP-1/Yitマウスでは自然なCD14単球の回腸粘膜へのホーミングの増加が観察され、回腸粘膜でもCD4リンパ球の増加とともに、CD68+でPSGL-1+のマクロファージの浸潤が著明に見られた。さらに、前述したようにこのモデルではPSGL-1のブロックにより回腸炎の自然発症を抑制できることを認めており、活性化マクロファージの組織浸潤を抑制することがIBDの重要な治療戦略となることを示唆している⁸⁾。

単球・マクロファージとともに樹状細胞は腸管自然免疫の大事な立て役者であり、その動態は近年注目を集めている。腸管にはいろいろな種類のDCの特異的な局在が知られており、例えばパイエル板のドーム直下(SED)にはCD11b+CD8 α -のmyeloid DCが存在し、一方濾胞間領域(IF)にはCD11b-CD8 α +のlymphoid DCが存在する。このほかにパイエル板にはdouble negative(DN)-DCが多数存在することが知られている。SEDのmyeloid DCは他のDCにはないCCR6を発現しており、一方lymphoid DCやDN-DCはCCR7のみを発現している。M細胞が取り込んだ抗原は、これらのSEMのDCに取り込まれ、さらに細菌刺激などが加わるとDCがIF領域のリンパ管へと運搬される仕組みが構築されていると考えられている¹⁸⁾。リンパ管へ入る際にはCCR7とリンパ管のELC(CCL19)が大事であると考えられるが、ほかにもcysteinylated leukotrieneや $\beta 2$ インテグリンが必要であると言われている。しかし、われわれがラットの腸管リンパにおいてそのDCの性状と腸間膜リンパ節へのマイグレーションを調べた検討では、ラット腸管リンパには比較的未熟な食食能の高いDCがマイグレーションしており、それらの腸間膜リンパ節への移行にはCCR7よりもCCR6がより関係深いのではないかという成績が得られた¹⁹⁾。皮膚などのほかに末梢のリンパ

節と腸管のリンパ節は調節に相違がある可能性もありこの点はさらに検討を要する。また炎症時の腸管のリンパ節ではCD11c lowでB220+, L-selectin+のplasmacytoid DC (p-DC)が血中から運ばれ存在し、他のDCとともにreg T cellの誘導にかかわっていると考えられている。一方、腸管の粘膜固有層のDC(LP-DC)はほとんどがmyeloid DCであり、他のタイプのものを少数含んでいるといわれる。LP-DCは他の部位のmyeloid DCと異なりその性状は特殊と考えられている²⁰⁾。特に腸粘膜固有層に存在するものは、tight junction proteinの形質を表出し、腸管上皮の細胞間隙から突起を伸ばして抗原情報を常に得ていると考えられる。これらはCCR6-でCX3CR1+で、上皮からのフラクタルカインシグナルに反応していると言われている。また、以前はクローン病の特に回腸粘膜のDN-DCがp40を強く表出し、IL-23産生にかかわることが報告されたが²¹⁾、最近Mizoguchiらは、myeloid DCでmonocyte markerをもつ未熟なフェノタイプのものが腸管での肉芽腫形成に重要なのではないかと指摘している²²⁾。クローン病の病変局所ではCD83+CD86+CD40+の成熟して活性化したDCが集積していることは知られているが、M-DC8+細胞などの新たなマーカーも報告されている。しかし、DCがどのように生理的な腸リンパ循環を行っているか、IBD時にどのような障害が生じているかについては多くの未知の部分が多く今後のさらなる研究成果を待ちたい。

タンパク漏出性腸症と腸管リンパ系障害

タンパク漏出性腸症は消化管からタンパクが漏出することにより低タンパク血症を来す原因不明の症候群であるが、その病因の一つに腸管粘膜からの透過性の亢進とともに、腸管リンパ管の異常によるリンパの漏出が想定されているので最後にこの病態について著者らの最近の検討を踏まえて触れたい。症状としては低タンパクに伴う浮腫や下痢が主たるものであるが、腸管リンパの喪失とともにリンパ球や免疫グロブリンの低下を来し、慢性的な細胞性免疫不全を来すことや、腸管リンパのうっ滞に伴う脂肪の吸収不全と脂溶性ビタミンの欠乏も臨床的に問題となる。リンパ循環の立場から言えば、腸管におけるリンパ流のブロックが主たる原因と考えられるので、腸管におけるリンパ浮腫という観点から四肢でのそれと対比することもできよう。本症において腸管リンパのブロックを来す基礎疾

患はさまざまであるが、二次的なものとして悪性リンパ腫、クローン病や膵癌・卵巣癌などが挙げられる。しかし、リンパ管の障害の原因が同定できない特発性のものも多く、それらは腸粘膜組織で中心乳び管の拡張が証明され、原発性の腸リンパ管拡張症としてカテゴライズされる。本症は幼少期に発病することが多いが、青年期や成人発症するものもあり、内視鏡的に拡張した粘膜リンパ管が白斑として認識され、脂肪の転送障害を示す白色絨毛とともに特徴ある像を呈する (Fig. 3)。

われわれは、リンパ管形成過程の障害は本疾患と何らかのかかわりがあるのではないかと仮説に立ち、リンパ管形成と関連深い VEGF-C, D およびそのレセプターの VEGFR-3 について腸管粘膜での動態を検討した。その結果、患者十二指腸粘膜では VEGFR-3 および LYVE-1 の発現が拡張した中心乳び管に見られたが、深部粘膜では低下していた。一方、リンパ管増生因子である VEGF-C および D についてはむしろ減少しており、さらにリンパ管形成に重要とされる転写因子のうち、Prox1 については変化しないものの、FOXC2 や SOX18 についてはやはり健常者に比べて抑制されている成績を得た²³⁾。このことから、腸リンパ管拡張症の腸粘膜表層では一見リンパ管の新生や増生が亢進しているように見えるが、癌のリンパ管新生の場合などと異なり、リンパ管増生因子の低下とリンパ管の形成不良が本質的に存在する可能性も考えられた。今後、さらに手術例などでこの点を明らかにしたいと考えている。また、リンパ管の障害がどのように腸管からの蛋白透過性亢進につながるかのメカニズムについては不明であり、今後さらに腸管粘膜の消化吸收やバリア機能とリンパ管の役割についても検討の必要があると思われる。

文 献

- 1) Kato S, Hokari R, Matsuzaki K et al: Amelioration of murine experimental colitis by inhibition of mucosal addressin cell adhesion molecule-1. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **295**: 183–189.
- 2) Hokari R, Kato S, Matsuzaki K et al: Involvement of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in the pathogenesis of granulomatous colitis in rats. *Clin Exp Immunol*, 2001, **126**: 259–265.
- 3) Matsuzaki K, Tsuzuki Y, Matsunaga H et al: *In vivo* demon-

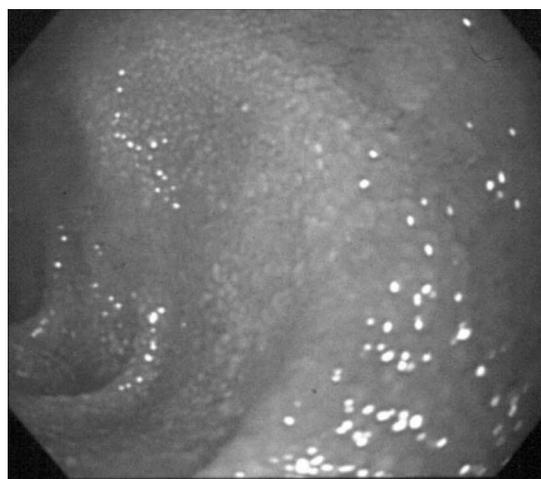


Figure 3 Endoscopic picture of duodenal mucosa in patients with intestinal lymphangiectasia accompanied with protein-losing enteropathy-edematous white villi.

- stration of T lymphocyte migration and amelioration of ileitis in intestinal mucosa of SAMPl/Yit mice by the inhibition of MAdCAM-1. *Clin Exp Immunol*, 2005, **140**: 22–31.
- 4) Ogawa T, Miura S, Tsuzuki Y et al: Chronic allergy to dietary ovalbumin induces lymphocyte migration to rat small intestinal mucosa that is inhibited by MAdCAM-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, **286**: G702–G710.
- 5) Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A et al: Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*, 1997, **151**: 97–110.
- 6) Ghosh S, Goldin E, Gordon FH et al; Natalizumab Pan-European Study Group: Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003, **348**: 24–32.
- 7) Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 362–368.
- 8) Inoue T, Tsuzuki Y, Matsuzaki K et al: Blockade of PSGL-1 attenuates CD14⁺ monocytic cell recruitment in intestinal mucosa and ameliorates ileitis in SAMPl/Yit mice. *J Leukoc Biol*, 2005, **77**: 287–295.
- 9) Oyama T, Miura S, Watanabe C et al: CXCL12 and CCL20 play a significant role in mucosal T-lymphocyte adherence to intestinal microvessels in mice. *Microcirculation*, 2007, **14**: 753–766.
- 10) Hosoe N, Miura S, Watanabe C et al: Demonstration of functional role of TECK/CCL25 in T lymphocyte-endothelium interaction in inflamed and uninfamed intestinal mucosa.

- Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, **286**: G458–G466.
- 11) Teramoto K, Miura S, Tsuzuki Y et al: Increased lymphocyte trafficking to colonic microvessels is dependent on MAdCAM-1 and C-C chemokine mLARC/CCL20 in DSS-induced mice colitis. *Clin Exp Immunol*, 2005, **139**: 421–428.
- 12) Katchar K, Kelly CP, Keates S et al: MIP-3 α neutralizing monoclonal antibody protects against TNBS-induced colonic injury and inflammation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, **292**: G1263–G1271.
- 13) Tokuyama H, Ueha S, Kurachi M et al: The simultaneous blockade of chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 by a non-peptide chemokine receptor antagonist protects mice from dextran sodium sulfate-mediated colitis. *Int Immunol*, 2005, **17**: 1023–1034.
- 14) Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M et al: Lymphocyte sequestration through SIP lyase inhibition and disruption of SIP gradients. *Science*, 2005, **309**: 1735–1739.
- 15) Burgio VL, Fais S, Boirivant M et al: Peripheral monocyte and naive T-cell recruitment and activation in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1995, **109**: 1029–1038.
- 16) Geissmann F, Jung S, Littman DR: Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*, 2003, **19**: 71–82.
- 17) Ishii N, Tsuzuki Y, Matsuzaki K et al: Endotoxin stimulates monocyte-endothelial cell interactions in mouse intestinal Peyer's patches and villus mucosa. *Clin Exp Immunol*, 2004, **135**: 226–232.
- 18) Iwasaki A, Kelsall BL: Localization of distinct Peyer's patch dendritic cell subsets and their recruitment by chemokines macrophage inflammatory protein (MIP)-3 α , MIP-3 β , and secondary lymphoid organ chemokine. *J Exp Med*, 2000, **191**: 1381–1394.
- 19) Kobayashi H, Miura S, Nagata H et al: In situ demonstration of dendritic cell migration from rat intestine to mesenteric lymph nodes: relationships to maturation and role of chemokines. *J Leukoc Biol*, 2004, **75**: 434–442.
- 20) Rescigno M, Urbano M, Valzasina B et al: Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*, 2001, **2**: 361–367.
- 21) Becker C, Wirtz S, Blessing M et al: Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 693–706.
- 22) Mizoguchi A, Ogawa A, Takedatsu H et al: Dependence of intestinal granuloma formation on unique myeloid DC-like cells. *J Clin Invest*, 2007, **117**: 605–615.
- 23) Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C et al: Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008 (in press).

Mucosal Immunity in Gut and Lymphoid Cell Trafficking

Soichiro Miura, Ryota Hokari, and Yoshikazu Tsuzuki

Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan

Key words: lymphocyte migration, macrophage, dendritic cell, chemokine, intestinal lymphangiectasia

Intestine has a well-developed lymphatic system that is closely related with its functions, such as mucosal immunological defense or absorption of nutrients. Intestinal lymphoid cells such as lymphocytes, macrophages/monocytes, or dendritic cells are continuously migrating through intestinal mucosa, thereby facilitating their immune responses. Their migrations are well controlled by well-organized molecular mechanisms including adhesion molecules, chemokines, etc. This manuscript will review how dysfunction of lymphoid cell migration is involved in intestinal inflammation, especially in the pathophysiology of intestinal bowel diseases. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 143–149)