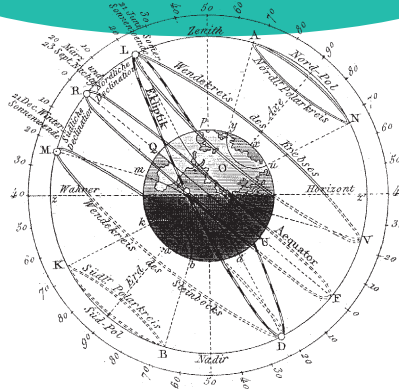


【解説】



腸管免疫系に特徴的な細胞群による 免疫応答誘導と腸内共生菌と食品の作用

八村敏志

近年、食品成分が免疫系に作用することが示され、これらを利用した新規機能性食品の開発が進められている。腸管には最大級の免疫系が存在し、食品成分の作用を受けるのはこの腸管免疫系である。腸管においては、(1) 経口摂取されたタンパク質抗原に対して免疫応答が抑制され、食物アレルギーの抑制機構とされる「経口免疫寛容」、(2) 腸管粘膜における感染防御を担い、腸内共生菌を制御するIgA抗体分泌、そして(3) 腸管バリアの防御に働くTh17細胞が誘導される、といった特徴的な免疫応答が誘導されることが知られるが、このような応答は、腸管に存在する独特の性質を有する免疫細胞によって担われることが最近の研究で明らかになってきた。本稿では、これら腸管特有の細胞群について紹介する(図1、概念図で組織的な配置は考慮されていない)。特にIgA抗体産生、および「経口免疫寛容」それぞれに重要な腸管樹状細胞について詳細に解説する。また、IgA抗体産生を増強することを見いだした $CD3^{-}IL-2R^{+}$ 細胞や最近注目されている非血球系細胞として腸管免疫組織を構築するストローマ細胞についても紹介したい。また、これら腸管免疫細胞は、腸内細菌および食品成分の作用が注目される。腸内には、100兆個とも言われる腸内共生菌が生息しており、これ

らが免疫系の正常な発達、生体の恒常性に重要であることが明らかになってきている。これら腸内共生菌、さらに、プロバイオティクス、プレバイオティクスをはじめ、種々の食品成分は、これら腸管免疫細胞に少なからず作用すると考えられる。

腸管免疫系

腸は、栄養吸収のための器官であるだけでなく、最大級の免疫器官となっている。図2に小腸の免疫系の構造を示した。小腸にはパイエル板と呼ばれるリンパ節様の免疫器官が存在し、孤立リンパ小節(孤立リンパ球)(isolated lymphoid follicle; ILF)もある。また、腸管上皮の基底膜下の粘膜固有層には、多数の免疫担当細胞が存在する。さらに、腸管上皮細胞は、栄養を体内に取り込む細胞であるが、免疫細胞としての機能を有する。そして、腸管上皮細胞の間にもリンパ球が存在する。また、大腸にも盲腸リンパ節(caecal patch)や結腸リンパ節(colonic patch)がある。

Immune Responses Induced by Characteristic Cells of the Intestinal Immune System and the Effects of Food and Microbiota

Satoshi HACHIMURA, 東京大学大学院農学生命科学研究科

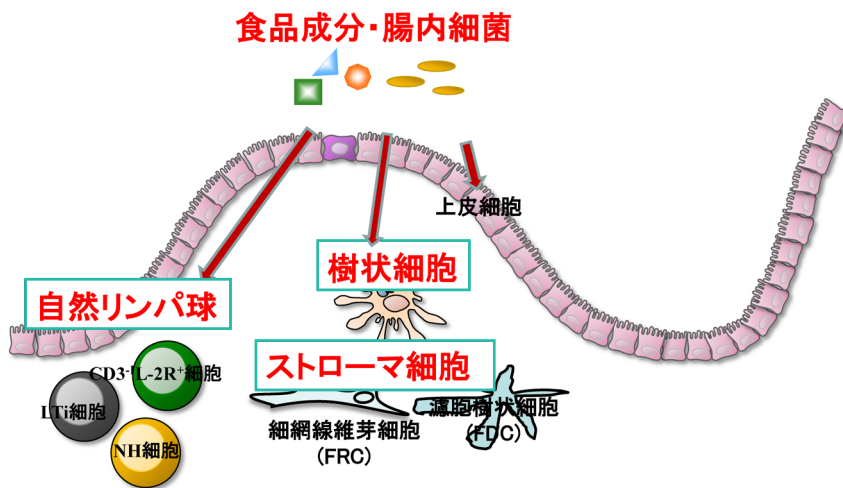


図1 ■ 腸管免疫系に特徴的な免疫担当細胞

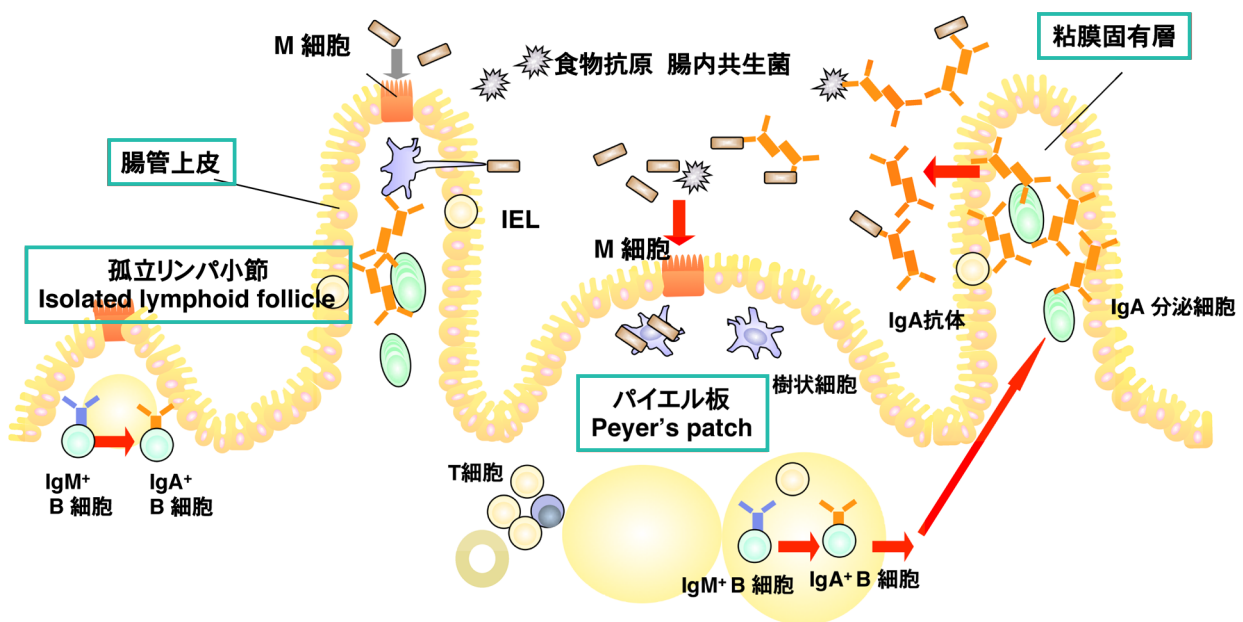


図2 ■ 腸管免疫系の構造とIgA抗体産生

腸管樹状細胞

腸管においては、感染防御を担い、腸内共生菌を制御する抗体として主にIgAアイソタイプの抗体が分泌されるが(図2)、IgAの産生を増強する細胞種については2000年頃まで明らかではなかった。これに関しわれわれは、IgA産生誘導にかかわる腸管リンパ器官である腸管パイエル板由来の樹状細胞は、ほかの器官の樹状細胞と比べてIL-6を高産生し、IgA産生を強く誘導することを明らかにした⁽¹⁾。その後腸管樹状細胞がIgA産生を誘導する際に作用する因子として、インターロイキン6(IL-6)のほかにもBAFF, APRIL, レチノイン酸などが作用することなどが報告された^(2,3)。

また一方で、腸管樹状細胞は、免疫抑制能を有する制御性T細胞を誘導する能力が高いことが近年明らかとなっている⁽⁴⁾。特に、腸間膜リンパ節樹状細胞のFoxp3を発現する制御性T細胞の誘導能が高いことが明らかとなってきた。われわれも「経口免疫寛容」誘導時の樹状細胞とT細胞の相互作用の結果、免疫抑制サイトカインであるIL-10を産生し、制御性T細胞誘導能の高い樹状細胞が誘導されることを明らかにした⁽⁵⁾。樹状細胞のうち、特にCD103⁺樹状細胞のFoxp3⁺制御性T細胞誘導能が高いことが明らかとなっていたが、一方で、この樹状細胞群の抗原取り込み活性が低く、完全に機序が説明できなかった。これに関しては最近、マクロファージが抗原を受け取り、CD103⁺樹状細胞に受け渡

すことが報告された⁽⁶⁾。また、腸管樹状細胞は、Th17細胞の誘導にも重要な役割を果たすことが最近明らかになっている⁽⁷⁾。

腸管 CD3⁻IL-2R⁺細胞および自然リンパ球

前述のように、腸管において主にIgAアイソタイプの抗体が分泌される。われわれのグループでは、パイエル板由来でIgAの産生を誘導する細胞群として上記の樹状細胞以外に、IL-2受容体 α 鎖を発現し、CD3 (T細胞マーカー)、B220 (B細胞マーカー)のいずれも発現しない細胞 (以下CD3⁻IL-2R⁺細胞と称す)が、IL-5産生を介して、IgA誘導を増強することを明らかにした^(8,9)。この細胞はIL-5を産生する腸管特有の細胞であると考えられたが、最近注目されているリンパ球系列の形態を有しながら抗原レセプターの遺伝子が再編成されない natural helper (NH) 細胞をはじめとした「自然リンパ球 (innate lymphoid cell; ILC)」⁽¹⁰⁾の一種であることが明らかになりつつある。このILCの一種として、腸管免疫器官の器官発生にかかわるLTi細胞 (lymphoid tissue inducer cells) 細胞がストローマ細胞との相互作用によりILFを形成することなどにより、IgA産生にかかわることが報告されている⁽¹¹⁾。さらに最近この自然リンパ球のうちIL-22を産生するILC3が経口免疫寛容の誘導や、Th17の抑制にかかわることも示された^(7,12)。

非血球性細胞の役割

血球系細胞以外に、腸管上皮細胞は、多量体免疫グロブリンレセプター (ポリIgレセプター) (polymeric Ig receptor; pIgR) を介したIgA抗体の管腔への輸送においてIgA抗体分泌に重要な役割を担うこと、IL-6やTGF- β も産生することが古くから知られていたが、さらにヒトにおいて、APRILの産生を介してIgA産生にかかわることが示された⁽¹³⁾。

非血球系細胞としては、最近免疫組織を支持するストローマ細胞の局所免疫応答への影響が指摘されている⁽¹⁴⁾。腸管免疫系においては、以前より、腸間膜リンパ節ストローマ細胞が腸管指向性のホーミングレセプターの誘導にかかわることが示唆されていた⁽¹⁵⁾。その後、非血球系細胞である胞樹状細胞 (follicular dendritic cell; FDC) がBAFFやTGF- β 関連因子の産生によりIgA産生にかかわることが示されている⁽¹⁶⁾。さらにストローマ細胞のIFN- α が、プラズマサイトイド樹状細胞に作用し、IgA誘導に関することも報告された⁽¹⁷⁾。

また、腸間膜リンパ節ストローマ細胞の制御性T細胞誘導能が高いことが報告され⁽¹⁸⁾、われわれも細網線維芽細胞 (follicular reticular cell; FRC) を主に含むマウスパイエル板ストローマ細胞が制御性T細胞の誘導を促進することを観察している。

腸管免疫応答と腸内共生菌

そして、腸管免疫応答と腸内共生菌の関係が明らかになりつつある。IgA抗体の機能としては、病原微生物、毒素に対する感染防御が知られているが、特に最近の研究で解明が進んだのは、腸内共生菌との相互制御である。われわれの腸管には、100兆個とも言われる腸内細菌が共生している。以前から腸内共生菌を欠くマウスにおいては、IgA産生が低下していることが明らかになっていたが、IgA抗体の産生誘導に腸内共生菌がかかわるだけでなく、IgA抗体が腸内共生菌を制御することが明らかになってきたのである。IgA抗体産生は、以前から小腸のセグメント細菌 (segmented filamentous bacteria; SFB) を定着したマウスにおいて産生が回復することが知られていたが⁽¹⁹⁾、大腸では、Bacteroidesを定着したマウスにおいて誘導される⁽²⁰⁾。IgA産生をサポートする細胞の機能は、多くの場合腸内共生菌に依存している。たとえば、iNOS発現樹状細胞⁽³⁾、そしてFDCも腸内細菌により刺激を受けていることにより⁽¹⁶⁾、IgA誘導能が維持されていることが示唆されている。また前出の腸間膜リンパ節ストローマ細胞のIFN- α も、腸内共生菌により誘導される⁽¹⁷⁾。

IgA産生を増強する食品

近年、食品の免疫調節機能が明らかになってきた。種々の食品成分の抗体産生調節についても明らかになっているが、上記のIgA抗体産生機能から、食品によりIgA産生を増強することができれば、感染防御能、アレルギー増強、そして腸内共生菌の制御という意味でも有益と考えられる。以前から、乳酸菌、ビフィズス菌によりIgA誘導が増強されることが知られていたが、最近その機構が明らかになってきている。われわれは、特定の乳酸菌が、樹状細胞のIL-6産生を誘導し、IgA産生を増強することを示す結果を得た。またこの乳酸菌の経口投与により、マウスのインフルエンザに対する感染防御能が高まることを示した⁽²¹⁾。また、多糖類 β グルカンが、同様な機構によってIgA産生を誘導することも明らかにしている⁽²²⁾。IgAの誘導には、腸管上皮細胞も

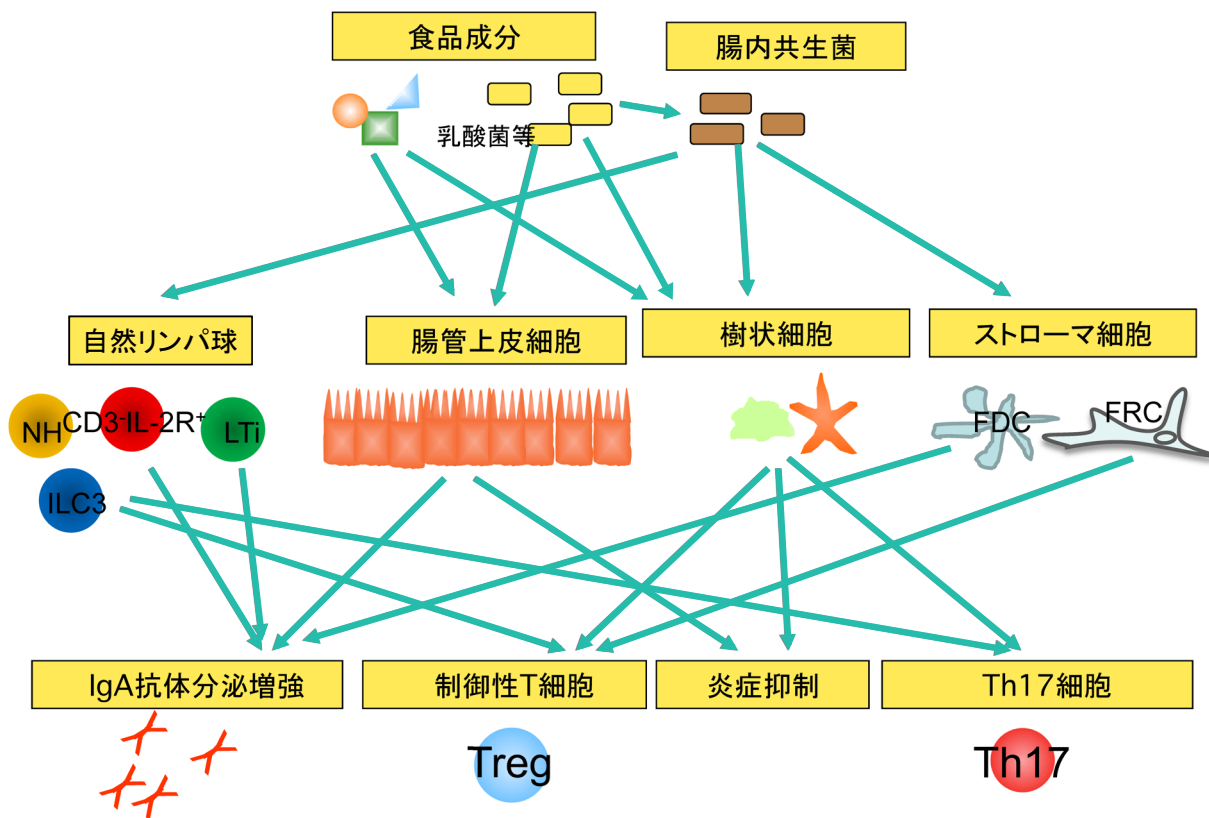


図3 ■ 腸管免疫系に特徴的な細胞群による免疫応答誘導と腸内共生菌と食品の作用（まとめ）

関与し、食品が上皮細胞を介して、IgA抗体産生を増強する可能性もある。

食品の腸管免疫系を介した免疫調節機能

IgA産生以外にも食品素材が腸管免疫系を介して免疫調節機能を有することが示されている。特に腸管上皮細胞の炎症性サイトカイン抑制については多く *in vitro* で報告されている^(23, 24)。制御性T細胞については、乳酸菌により腸管樹状細胞のレチナル脱水素酵素（retinal dehydrogenase; RALDH）発現上昇を介して誘導されることなどが報告されている⁽²⁵⁾。また、乳酸菌が腸管樹状細胞のIFN- β 産生を誘導することによる炎症性腸疾患抑制⁽²⁶⁾、食品成分の芳香族炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor; AhR）を介した腸管上皮内リンパ球の制御による腸管の恒常性維持機構が示され⁽²⁷⁾、注目されている。またポリフェノールは、AhRを介した制御性T細胞誘導など⁽²⁸⁾さまざまな免疫調節効果が知られているが腸管免疫系にも作用すると考えられる。

まとめ

これまで述べてきたように、腸管免疫系には、特徴的な機能を有する免疫担当細胞（非血球系細胞を含む）が存在し、腸管免疫応答を担っている。これら免疫担当細胞は、非血球系の細胞を含み、また本稿で紹介した細胞以外にもマクロファージや樹状細胞ヘルパーT細胞などもある。これらの細胞と食品、腸内共生菌の作用を図3にまとめた。これらの細胞を標的とした免疫調節が期待される。

謝辞：腸管免疫系と食品の研究へ導いてくださり、ご指導いただきました恩師上野川修一先生に深く感謝申し上げます。本稿で紹介いたしました研究内容の相当部分は、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻食品生化学研究室において、上野川先生のもとで研究されたものです。それ以降も含めて、食品生化学研究室、そして食の安全研究センター免疫制御研究室でお世話になりました。佐藤隆一郎先生をはじめとしたスタッフの皆様、共同研究者の皆様、そして研究を推し進めてくださいました、学生の皆様に深く感謝いたします。

文献

- 1) A. Sato, M. Hashiguchi, E. Toda, A. Iwasaki, S. Hachimura & S. Kaminogawa: *J. Immunol.*, **171**, 3684 (2003).
- 2) J. R. Mora, M. Iwata, B. Eksteen, S. Y. Song, T. Junt, B. Senman, K. L. Otipoby, A. Yokota, H. Takeuchi, P. Ricciardi-Castagnoli *et al.*: *Science*, **314**, 1157 (2006).
- 3) H. Tezuka, Y. Abe, M. Iwata, H. Takeuchi, H. Ishikawa,

- M. Matsushita, T. Shiohara, S. Akira & T. Ohteki: *Nature*, **448**, 929 (2007).
- 4) D. Mucida, Y. Park, G. Kim, O. Turovskaya, I. Scott, M. Kronenberg & H. Cheroutre: *Science*, **317**, 256 (2007).
 - 5) A. Shiokawa, K. Tanabe, N. M. Tsuji, R. Sato & S. Hachimura: *Immunol. Lett.*, **125**, 7 (2009).
 - 6) E. Mazzini, L. Massimiliano, G. Penna & M. Rescigno: *Immunity*, **40**, 248 (2014).
 - 7) Y. Goto, C. Panea, G. Nakato, A. Cebula, C. Lee, M. G. Diez, T. M. Laufer, L. Ignatowicz & I. I. Ivanov: *Immunity*, **40**, 594 (2014).
 - 8) M. Kuraoka, M. Hashiguchi, S. Hachimura & S. Kamimogawa: *Eur. J. Immunol.*, **34**, 1920 (2004).
 - 9) 梅田幸子, 八村敏志: 臨床免疫・アレルギー科, **47**, 633 (2007)
 - 10) J. A. Walker, J. L. Barlow & A. N. McKenzie: *Nat. Rev. Immunol.*, **13**, 75 (2013).
 - 11) M. Tsuji, K. Suzuki, H. Kitamura, M. Maruya, K. Kinoshita, I. I. Ivanov, K. Itoh, D. R. Littman & S. Fagarasan: *Immunity*, **29**, 261 (2008).
 - 12) A. Mortha, A. Chudnovskiy, D. Hashimoto, M. Bogunovic, S. P. Spencer, Y. Belkaid & M. Merad: *Science*, **343**, 1249288 (2014).
 - 13) B. He, W. Xu, P. A. Santini, A. D. Polydorides, A. Chiu, J. Estrella, M. Shan, A. Chadburn, V. Villanacci, A. Plebani *et al.*: *Immunity*, **26**, 812 (2007).
 - 14) R. Roozendaal & R. E. Mebius: *Annu. Rev. Immunol.*, **29**, 23 (2011).
 - 15) R. Molenaar, M. Greuter, A. P. van der Marel, R. Roozendaal, S. F. Martin, F. Edele, J. Huehn, R. Förster, T. O'Toole, W. Jansen *et al.*: *J. Immunol.*, **183**, 6395 (2009).
 - 16) K. Suzuki, M. Maruya, S. Kawamoto, K. Sitnik, H. Kitamura, W. W. Agace & S. Fagarasan: *Immunity*, **33**, 71 (2010).
 - 17) H. Tezuka, Y. Abe, J. Asano, T. Sato, J. Liu, M. Iwata & T. Ohteki: *Immunity*, **34**, 247 (2011).
 - 18) S. Cording, B. Wahl, D. Kulkarni, H. Chopra, J. Pezoldt, M. Buettner, A. Dummer, U. Hadis, M. Heimesaat, S. Bereswill *et al.*: *Mucosal Immunol.*, **7**, 359 (2014).
 - 19) Y. Umesaki, H. Setoyama, S. Matsumoto, A. Imaoka & K. Itoh: *Infect. Immun.*, **67**, 3504 (1999).
 - 20) T. Yanagibashi, A. Hosono, A. Oyama, M. Tsuda, A. Suzuki, S. Hachimura, Y. Takahashi, Y. Momose, K. Itoh, K. Hirayama *et al.*: *Immunobiology*, **218**, 645 (2013).
 - 21) Y. Kikuchi, A. Kunitoh-Asari, K. Hayakawa, S. Imai, K. Kasuya, K. Abe, Y. Adachi, S. Fukudome, Y. Takahashi & S. Hachimura: *PLoS ONE*, **9**, e86416 (2014).
 - 22) A. Tanioka, K. Tanabe, A. Hosono, H. Kawakami, S. Kamimogawa, K. Tsubaki & S. Hachimura: *Scand. J. Immunol.*, **78**, 61 (2013).
 - 23) D. O. Son, H. Satsu, Y. Kiso, M. Totsuka & M. Shimizu: *Cytokine*, **42**, 265 (2008).
 - 24) Y. Tomosada, J. Villena, K. Murata, E. Chiba, T. Shimazu, H. Aso, N. Iwabuchi, J. Z. Xiao, T. Saito & H. Kitazawa: *PLoS ONE*, **8**, e59259 (2013).
 - 25) T. Yoshida, M. Enomoto, S. Nakayama, Y. Adachi, W. Fujiwara, H. Sugiyama, M. Shimojoh, S. Okada & M. Hattori: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 1826 (2013).
 - 26) T. Kawashima, A. Kosaka, H. Yan, Z. Guo, R. Uchiyama, R. Fukui, D. Kaneko, Y. Kumagai, D. J. You, J. Carreras *et al.*: *Immunity*, **38**, 1187 (2013).
 - 27) Y. Li, S. Innocentin, D. R. Withers, N. A. Roberts, A. R. Gallagher, E. F. Grigorieva, C. Wilhelm & M. Veldhoen: *Cell*, **147**, 629 (2011).
 - 28) H. K. Wang, C. H. Yeh, T. Iwamoto, H. Satsu, M. Shimizu & M. Totsuka: *J. Agric. Food. Chem.*, **60**, 2171 (2012).

プロフィール



八村 敏志 (Satoshi HACHIMURA)
 <略歴>1987年東京大学農学部農芸化学
 科卒業/1989年同大学大学院農学系研究
 科修士課程修了/1991年同大学農学部助
 手/1998年同大学大学院農学生命科学研
 究科応用生命化学専攻助教授/2008年同
 研究科食の安全研究センター准教授<研究
 テーマと抱負>腸管免疫系の応答機構を解
 明し、それをもとに食品による免疫調節機
 構、食物アレルギーの抑制法を明らかにし
 たいと考えています

Copyright © 2014 公益社団法人日本農芸化学会