

論文の内容の要旨

論文題目 腸内常在性クロストリジウム菌による制御性 T 細胞の誘導

田之上 大

腸管は、膨大な量の微生物と接触しているという点で、非常にユニークな器官である。実際、ヒトの消化管にはおよそ 1000 種類、100 兆個の常在細菌が生息していると考えられている(1)。近年、無菌動物を用いた研究により、腸内常在菌が宿主免疫系の教育・成熟に大きく影響していることが明らかになってきた(2)。例えば、腸内常在菌は、上皮細胞からの抗菌ペプチド産生を促進するなど、上皮のバリア機構の発達・維持にはたらくている(3)。また、腸内常在菌は腸管特有のリンパ組織であるパイエル板や隔離リンパ小節の発達・成熟に関与している(4-6)。さらに、腸内常在菌は、病原性微生物とニッチを競合することでその定着及び増殖の制御に貢献している(7, 8)。しかしながら、腸内常在菌全体としての重要性を示すこれらの報告が多くなされた一方で、個々の細菌種が免疫系にどう関与しているかについては十分な解明が進んでいなかった。最近になってノトバイオーム技術が普及し、腸内細菌とそれが特異的に導く宿主免疫応答の関連性が精査される傾向になってきた。たとえば、Segmented Filamentous Bacteria (SFB)は小腸粘膜固有層において Interleukin (IL)-17 産生性 T helper (Th17)細胞を特異的に誘導することが報告されている(9)。SFB の定着は腸管において Th17 細胞を誘導し、病原性細菌の感染に対する抵抗性を強めることが報告されている(9)。

CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T (Treg)細胞は免疫抑制能に特化した CD4⁺ T 細胞サブセットであり、生体に必要不可欠な制御性免疫細胞である。Treg 細胞は自己抗原に対する免疫不応答性の維持及び宿主にとって有害となる過剰な免疫応答の抑制に働く(10)。Treg 細胞は腸管免疫系の恒常性の維持にも重要な役割を担うことが報告されている(11)。実際、通常環境で生育したマウスにおいて、Treg 細胞は、他の組織に比べて腸管粘膜固有層に豊富に存在することが知られている(12)。そこで、本研究ではマウス腸管に存在する Treg 細胞の誘導機構解明を目的とした研究を行った。はじめに、無菌マウスを解析したところ大腸の Treg 細胞数が著しく低下していたことから、大腸 Treg 細胞は常在菌依存的に誘導されることが示唆された(13)。次に、46 株の常在性クロストリジウム属菌を無菌マウスに投与すると大腸 Treg 細胞が SPF レベルにまで増加したことから、本菌が Treg 細胞の誘導に影響していることが示唆された(13)。さらには、46 株のクロストリジウム属菌は Treg 細胞の集積だけでなくその機能成熟についても影響することを見いだした(13)。最近になって、腸内細菌叢の変化 (Dysbiosis)と炎症性およびアレルギー性疾患との関連が多く報告されてきている(14)。なかでも、腸内細菌の関与が報告されている代表的な免疫疾患として炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease : IBD)がよく知られている(15, 16)。これらの報告から、腸内細菌叢の人為的なコントロールが、免疫疾患に対する効果的な治療手段として有望視されている。46 株の常在性クロストリジウム属菌の投与は大腸炎モデルの症状を抑制することを明らかにした(13)。以上の結果から、46 株の常在性クロストリジウム属菌の投与は、大腸 Treg 細胞の誘導を介して大腸炎の症状を予防する可能性が示唆された。

(参考文献)

1. D. A. Hill, D. Artis, *Annu Rev Immunol* **28**, 623 (2010).
2. L. V. Hooper, D. R. Littman, A. J. Macpherson, *Science* **336**, 1268 (Jun 8, 2012).
3. H. L. Cash, C. V. Whitham, C. L. Behrendt, L. V. Hooper, *Science* **313**, 1126 (Aug 25, 2006).
4. J. J. Cebra, S. B. Periwai, G. Lee, F. Lee, K. E. Shroff, *Dev Immunol* **6**, 13 (1998).
5. H. Hooijkaas, R. Benner, J. R. Pleasants, B. S. Wostmann, *Eur J Immunol* **14**, 1127 (Dec, 1984).
6. J. A. Hudson, T. D. Luckey, *Proc Soc Exp Biol Med* **116**, 628 (Jul, 1964).
7. A. J. Macpherson, N. L. Harris, *Nat Rev Immunol* **4**, 478 (Jun, 2004).

8. L. V. Hooper, J. I. Gordon, *Science* **292**, 1115 (May 11, 2001).
9. Ivanov, II *et al.*, *Cell* **139**, 485 (Oct 30, 2009).
10. S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura, M. Ono, *Cell* **133**, 775 (May 30, 2008).
11. M. J. Barnes, F. Powrie, *Immunity* **31**, 401 (Sep 18, 2009).
12. J. A. Hall *et al.*, *Immunity* **29**, 637 (Oct 17, 2008).
13. K. Atarashi *et al.*, *Science* **331**, 337 (Jan 21, 2011).
14. K. Honda, D. R. Littman, *Annu Rev Immunol* **30**, 759 (2012).
15. C. Manichanh *et al.*, *Gut* **55**, 205 (Feb, 2006).
16. D. N. Frank *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 13780 (Aug 21, 2007).