

腸管免疫と腸内細菌



東京大学名誉教授 上野川 修一

腸管免疫

腸管免疫系は大量に腸管に入ってくる食品抗原によって起こされる過敏な免疫現象すなわち食品アレルギーが起こらないように経口免疫寛容が起こる。

また腸管免疫系を構成している感染予防のための免疫細胞や抗体の数は全免疫系の50%を超え、しかも、ここで産生される抗体はIgAが最も多い。

このIgAは腸管に入ってくるさまざまな病原細菌を排除する役割を果たしている。この経口免疫寛容とIgAの内容はすでに「乳酸菌ニュース2008年No.462」で述べたので、本稿では、その後の展開を中心に述べたい。

経口免疫寛容の機構

「経口免疫寛容」とは、口から入った食品など、からだの維持に必要な成分には過敏な免疫反応を起こさないという現象である。食品によるアレルギーを抑えるしくみであるといえる。

この経口免疫寛容はアナジー、アクティブサプレッションなどと呼ばれている機構で起こる。

経口投与抗原の量によって、多量の投与ではT細胞にアナジー状態（マヒ状態）が誘導され、そして低量の投与ではアクティブサプレッションが誘導される。この場合抑制性（制御）T細胞の誘導によるものである。

私たちはアナジーにおいてその細胞内のシグナルがどの様になっているのか研究を行ない、細胞内情報伝達系や細胞膜に変化が起きていることを見出した。すなわち、①アナジー状態のT細胞においては抗原提示細胞から情報提示を受けて、細胞内で起こるT細胞活性化のための細胞情報伝達経路のうち、カルシウムを介する経路が抑制されている状態になっていること、②抗原提示細胞とT細胞の間に形成される伝達機構に障害が起きていることなどを明らかにした。

また、経口免疫寛容における免疫反応の抑制に関わる細胞として抑制性T細胞が提唱されていたが、その後その本体となる細胞が確認されないままだった。

私たちはこの経口免疫寛容と関係するのではないかと考えられる細胞を見出し、その作用を担う抑制性の因子について研究を行なった。その存在と高度に濃縮したものについて報告した。しかし、ほぼ同時期にスタンフォード大学において抑制性の因子と類似したた

んぱく質を見つけ、それをインターロイキン-10 (IL-10) と命名していた。彼らの協力により、私たちが見出していた抑制因子はIL-10であると結論した。

最近ではこの経口免疫寛容を利用した食物アレルギーの治療法が研究されている。

IgAの産生に関する新しい細胞

IgAは独特の構造をもち、腸管に圧倒的に集中して存在する抗体である。私の共同研究者はパイエル板にはIgA産生に関与する新しい細胞や、また腸管独自の樹状細胞など新規の細胞が存在することを見出した。前者はIL-5を産生し、腸管におけるIgAの産生を促進したり、また後者の新しい樹状細胞は存在し、腸管の独自の機能に関係することも明らかにした。

腸内細菌

腸管免疫の研究をするうえで、その働きに大きな影響を与える腸内細菌にも注目し研究を行なった。

腸内に生息する細菌は100兆個、1000種以上にものぼる。そのほとんどは大腸に生息する嫌気性菌である。そしてその重量は1.5kgにも達する。

ヒトの腸内細菌を構成する主要菌群は、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Streptococcus*、*Ruminococcus*、*Megasphaera*、*Megamonas*、*Clostridium*、*Bacteroides*などの嫌気性菌であり、そのほとんどは大腸に生息している。そのなかには乳酸菌も多く含まれている。乳酸菌とは乳酸を代謝生産する菌のこ

とであって、特に学術的分類ではない。ここでの乳酸菌とは広義に乳酸菌を生産する菌を指す。ここでは、*Bifidobacterium*も乳酸菌として述べる。

これら腸内中の細菌の数や種類、すなわち腸内フローラ（腸内微生物叢）は様々な要因の影響を受ける。たとえば、食生活の違い、ストレス、加齢も腸内フローラ形成に影響を与える。また、構成している菌間のバランスのとれた相互関係も腸内フローラの形成に大きな影響を与えている。

以上のような複数の要因のバランスがとれていれば、個人にとって最適の腸内フローラが形成されることとなる。しかし、そのバランスが崩れると生体側の免疫系にも影響を与え多くの疾病の原因となる。その疾病として、感染症、アレルギー、炎症性大腸炎、がん、肥満、さらには自閉症があげられている。

腸管免疫系に対する腸内細菌の影響

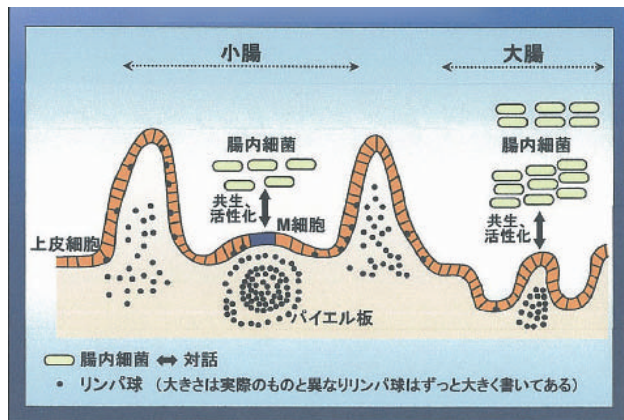
前述のように、腸内細菌は腸管の免疫系などと相互作用し(図1)、宿主の腸管の生理状態に大きな影響を与えている。その事実は主として無菌マウスと通常のマウスの比較から明らかとなっている。

すなわち無菌マウスなどでは通常マウスに比べて顕著に盲腸が著しく大きいこと、それ以外にも解剖学、組織学、生理学、栄養学、免疫学的見地から無菌動物は通常動物と異なる形態や生理状態にあることが示されている。特に腸管免疫系において無菌マウスではパイエル板が未発達であり、腸上皮間リンパ球 (IEL) の細胞数や種類が異なり粘膜固有層中

のIgA産生細胞数も少ない。また、無菌マウスで経口免疫寛容が誘導されにくい。

以上の観察から腸管免疫系の組織や機能の発達に腸内細菌が重大な役割を果たしていることが明らかとなっている。

図1.腸管免疫と腸内細菌の相互関係



腸内細菌と小腸および大腸の免疫系

小腸と大腸の免疫系の違いがある (図1)。小腸免疫系を構成しているのはパイエル板、腸管上皮、そして粘膜固有層、そしてこれに繋がる腸間膜リンパ節である。

口から入った様々な抗原が小腸に達すると、この小腸免疫系でIgA産生や経口免疫寛容など免疫反応を起こす。

一方で、大腸の免疫系としては孤立リンパ濾胞、シーカムパッチがある。そして、大腸の小腸との大きな違いは、大腸に共生している大量で多種類の細菌群である。

大腸においてはこれら大量の腸内細菌と共生するための独自の免疫系が存在する。

以上のように、小腸の免疫系は口などから侵入してくる病原細菌などの侵入を防ぐためのものである。大腸の免疫系は病原細菌が小腸を通り越え、大腸に達した場合、小腸に比

べて顕著に多い大量の腸内細菌群がこれを防ぐ役割を果たしている。

さらに大腸の免疫系には多くの腸内細菌を排除しないで共生させる特有かつ複雑な機構があり、そのしくみの解明は生物における「共生」の解明に重要な情報を与えると期待されている。またその共生の破綻はさまざまな疾病の引金ともなる。それらのしくみの解明はわれわれの健康にとって極めて重要である。

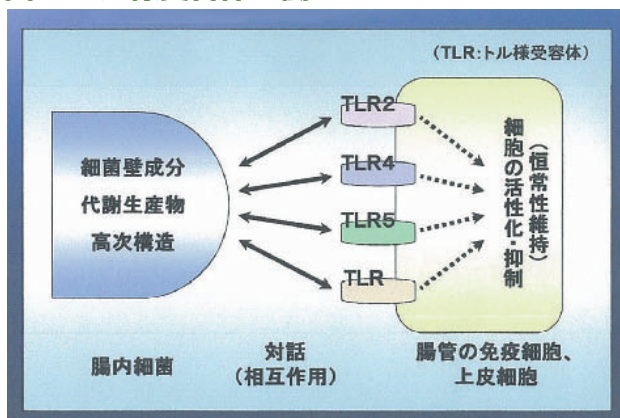
トル様受容体

ここで、腸内細菌やプロバイオティクスによる免疫細胞の調節に重要な役割を果たすトル様受容体 (TLR) について述べておきたい。TLRは腸管免疫細胞などに発現しているたんぱく質受容体である (図2)。

ウイルスや病原性微生物は、生体のもつ自然免疫系細胞により認識され排除の対象となる。近年、この自然免疫系細胞応答の活性化に非常に重要な受容体であるTLRが発見され、動物種によりその数は異なるが、現在おおよそ十数種類が同定されている。微生物は特有の分子を有しており、グラム陽性菌の細胞壁構成成分であるペプチドグリカンやテイコ酸、グラム陰性菌が持つリポポリサッカライドや細菌性リポタンパク、細菌由来のCpGモチーフを有するDNAなどが代表的なものである。TLRはこれらの分子を厳密に認識識別している (図2)。

腸内細菌やプロバイオティクスはこの腸管免疫細胞のTLRや他の免疫細胞の受容体を通じ免疫系を修飾し、免疫系が正常に働くように調節している。

図2. トル様受容体の働き



腸内細菌の腸管免疫系への作用

腸内細菌が腸管免疫系に与える影響を調べるために無菌マウスそして特定の腸内細菌を腸内で増殖させたマウス（ノトバイオオートマウス）を用いて実験を行なった。

Bacteroides (Ba) と *Lactobacillus* (Lc) の2菌株を用いたノトバイオオートマウスを使った実験から次のようなことが明らかとなった。小腸では両者ともほぼ同じく 10^6 程度出現した。大腸ではBaが 10^{10} 、Lcが 10^8 とBaの方が圧倒的に多く出現した。大腸におけるIgA産生、シーカルパッチの成熟にはBaが大きく促進に関与した。Baは大腸の免疫系形成に大きく関与していることが明らかとなった。

また腸内細菌やアレルギー反応に及ぼす影響を調べるため、抗原として卵アルブミンを経口的に投与して無菌マウス、*Bifidobacterium* (Bf) を腸内に繁殖させたノトバイオオートマウス、そして通常マウスの免疫応答を比較した。その結果、Bfノトバイオオートマウス、通常マウスの血清中のアレルギー発症に関与する免疫グロブリンE (IgE) および各種サイトカイン産生は無菌マウスに比

べて顕著に低かった。また通常マウスにおいては抑制T細胞がより強く誘導されていた。

これらの結果は腸内細菌のなかでもBfに過剰な免疫応答すなわちアレルギー反応を抑制する働きのあることを示すものである。

これと関連してヒトにおいて特定の腸内細菌がアレルギーの抑制と関係していることを示唆する研究がある。すなわち、スウェーデンとエストニアにおいて、2歳児の腸内細菌叢を解析し、アレルギーを持つ子供は *Bifidobacterium* と *Lactobacillus* が少なく、好気性細菌の菌数が多いことが示されている。また、フィンランドにおいてアレルギー感作児は非アレルギー児に比べて、*Bifidobacterium* が少なく、*Clostridium* が多いことが示されている。これらの結果はアレルギーの発症に腸内微生物相が大きな影響を与えることを示している。

上記のBfノトバイオオートマウスを用いた結果は、この結果を支持するものである。

腸内細菌の腸管上皮への作用

腸管の上皮細胞は、吸収細胞として食物の吸収において様々な働きをしている。また、腸管における免疫応答の制御にも重要な役割を果たしている。

たとえば腸管上皮細胞では腸内細菌に過剰に反応しないよう、菌体成分を認識するTLR及び関連分子の発現が適切に抑制されている。

すなわち腸管上皮系の培養細胞とリンパ球系株化細胞のTLR4を比較すると腸管上皮細胞のTLR4はメチル化されており、リンパ球ではほとんどメチル化は見られない。それと対応して前者ではリポポリサッカライドの刺激でIL-8産生が見られないのに対し、後者では見られる。また

前者ではTLR4のmRNAの発現が見られず、後者では見られる。

さらに、無菌マウスと通常マウスを比較したところ、前者の大腸においてはTLR4、DNAのメチル化は見出さなかった。以上のことから、腸内細菌は特異的にTLR4のDNAをメチル化すること（すなわちエピジェネティックな変化を与えること）により、TLR4を通して病原性細菌などによって誘導される炎症反応を抑制することが明らかとなった。

さらに腸管上皮に発現しているたんぱく質Tollipも腸管上皮の維持に関与しているが、これと腸内細菌との関係も大いに興味深い。

これまで示したように腸内細菌は免疫系の成熟が必要なときはこれを促進し、と同時に免疫が過敏状態になるとこれが行き過ぎて炎症を引起し、からだの健康をそこなわないようにこれを抑制している。

プロバイオティクス

プロバイオティクスとは、主にヒトの腸内細菌由来のもの、あるいは発酵乳製品等のスターターなどに用いられている微生物であり、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*などの乳酸菌が代表的なものである。

最近ではこれらプロバイオティクス乳酸菌の免疫系に対する作用が注目されている。たとえば、NK細胞などの応答を活性化させる作用を有し、またIgEの抗体産生を抑制し、アレルギー反応を抑える作用を有する。また、さらに下痢あるいは便秘症状の改善効果があることが報告されている。

プロバイオティクス乳酸菌の腸管内免疫系の作用機構

プロバイオティクス乳酸菌の作用を確認するため、まず、このプロバイオティクスの腸管免疫系での移行を蛍光ラベルした*Bifidobacterium*菌体を用いて追跡した。

菌体はパイエル板、そしてこれに近接した粘膜固有層に投与後1時間後に、そして少し離れた腸間膜リンパ節では24時間で検出できた。しかし、脾臓や胸腺細胞ではこの実験条件では検出されなかった。ただし、サイトカインの産生上昇は観察された。

以上の結果から、経口投与された*Bifidobacterium*は、直接、腸管免疫系組織に取り込まれ、その後、腸管免疫系各組織内に到達し、免疫系を修飾し、さらに全身免疫系にも影響を与えるものと考えられた。

これらプロバイオティクス乳酸菌は腸管などの免疫系に達すると各種の免疫細胞にTLRやそれ以外の受容体を通して作用する。たとえばT細胞の活性化、腸管上皮細胞の増殖、IgA産生の促進、炎症の抑制などが知られている。これらを通じて免疫系全体を活性化させる。また、便秘、感染、過敏性腸疾病群、アレルギー等々の疾病への効果についてはヒトにおいて臨床試験が続けられており、有効であるとする報告も多い。

プロバイオティクス乳酸菌の抗感染作用、抗アレルギー作用

プロバイオティクス乳酸菌による感染に対する予防作用については多くのヒトの臨床試験でその作用が認められている。さらに風邪

やインフルエンザなど呼吸器系の感染が減少することが報告されている。

アレルギーについての予防作用については、アレルギーモデル動物に、プロバイオティクス乳酸菌を投与すると、アレルギーが起こしにくい状態に回復することが明らかにされている。それに伴ない、アレルギー発症に直接関わる免疫グロブリンEも低下した。

また、ヒトにおいても、プロバイオティクス乳酸菌を妊婦、新生児に投与したところ、アトピー性皮膚炎の発症率が半減したとの報告が出されている。

しかし、菌の種類や量を変えると効果が認められなかったとの複数報告もあり、用いた菌の検討が必要である。

またプロバイオティクス乳酸菌のアレルギー抑制への新しい機構として腸内細菌が直接マスト細胞に作用し、その働きを抑制することが明らかにした。末梢組織におけるアレルギー炎症の誘導に中心的な役割を果たすマスト細胞にTLRが発現しており、菌体成分がTLRを介してマスト細胞のアレルギー応答を直接制御する可能性が考えられた。そこで、マスト細胞のアレルギー応答に対する腸内細菌の

直接的な作用を評価した。

その結果、ビフィズス菌 *Bifidobacterium pseudocatenulatum* はマスト細胞のIgE/抗原刺激に対する脱顆粒応答を抑制した。さらに、マスト細胞が誘導する *in vivo* での血管透過性の亢進が抑制された。

いうまでもないが、わたくしたちと腸内細菌との共生は長く、共に影響しあって進化してきており、そして現在互いに欠くことのできない存在となっている。いまその両者の長く深い共生の歴史は両者の遺伝子構造の解明、そして両者の橋渡しをするトル様受容体の解明をはじめとする生命科学の発展により明らかにされ、両者はわれわれが予想した以上の強い絆で結ばれていることを示している。現在それぞれの生存も危ぶまれる状況もあり得ると推定されるようになっている。したがってこの友人たちとの豊かな共生は一層重要性を増すであろう。

本解説と文に記載されている内容はすべて、東京大学そして日本大学におけるスタッフを中心に研究員や院生との共同の研究成果とその関連領域の内容をまとめたものである。

<参考図書等>

- DVDブック「共生のはじまり」 上野川修一、清野宏、伊藤喜久治監修
(アイカム社および財団法人日本ビフィズス菌センター)
- 腸内共生等のバイオサイエンス 財団法人日本ビフィズス菌センター編 (丸善出版)
- 世紀を超えるビフィズス菌の研究 上野川修一、山本憲二監修 (財団法人日本ビフィズス菌センター)
- 食品免疫アレルギーの事典 日本食品免疫学会編 (朝倉書店)
- 乳酸菌の保健機能と応用 上野川修一監修 (シーエムシー出版)
- S.Kaminogawa and M.Manno, Modulation of immune function by foods. *eCMA* 1, 241-250 (2004)
- S.Kaminogawa, Effects of food components on intestinal flora, intestinal immune system and their mutualism *Biosci, Microflora* 29, 69-82 (2010)