

受賞講演 2

プレバイオティクスおよびプロバイオティクスの
腸管IgA分泌促進作用に関する研究

中村吉孝

株式会社 明治 研究本部 食機能科学研究所

受賞講演

腸管で産生される分泌型IgA (SIgA) は体内へ侵入しようとする病原体や食物抗原に対して抗体反応を起こし、粘膜表面および感染細胞内において初期段階の感染防御に寄与している。粘膜固有層に存在する形質細胞において産生された多量体IgA (pIgA) は、上皮細胞に発現している polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) と結合し、細胞内を輸送され管腔内に分泌される。つまり、SIgAの産生には形質細胞と上皮細胞の両者のユニークな協働が必要である。これまでプレおよびプロバイオティクスが腸管粘膜に存在する形質細胞のpIgA産生を促進することが報告されてきた。一方、プレおよびプロバイオティクスが腸管上皮細胞のpIgR産生に与える影響はほとんど未解明であった。そこで本研究ではpIgRの産生にプレバイオティクス (フラクトオリゴ糖) およびプロバイオティクス (ビフィズス菌) が与える影響を詳細に検討した。

1) フラクトオリゴ糖によるpIgR産生の増加効果

新生仔マウス (BALB/c) にカゼイン精製飼料 (FOS (-)) または、5% FOS添加飼料 (FOS (+)) を経口摂取させた。生後38日齢において腸管組織中のpIgA量を測定したところ、FOS (-) に比べFOS (+) で空腸、回腸および大腸の組織中pIgA量がそれぞれ約2倍に増加した。同様に生後36日齢において腸管組織中のpIgR量を測定したところ、FOS (-) に比べFOS (+) で回腸および大腸の組織中pIgR量がそれぞれ約1.5倍に増加した。さらに生後37日齢においてFOS (-) に比べFOS (+) で回腸分泌液中のSIgA量が約2倍に増加しており、pIgAとpIgRの増加に一致した。

2) *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 (BB6378) によるpIgR産生の増加効果

在胎18日目のマウス胎児 (BALB/c) より得た腸管組織をBB6378 (加熱処理菌体) と共に20時間培養したところ、pIgR遺伝子発現が2~5倍に増加した。これら効果は回腸および大腸で顕著であったが、空腸においては認められなかった。同様にBB6378は大腸組織のpIgRタンパク質量を増加させた。DNAマイクロアレイ解析によりBB6378は回腸および大腸のIL-1 α およびIL-1 β 遺伝子発現を増加させることが確認された。遺伝子発現と同様にBB6378によりIL-1 α タンパク質発現が増加したが、IL-1 β についてはBB6378の有無によらず腸管組織でのタンパク質発現が認められなかった。これらよりBB6378によるpIgR産生の増加には、IL-1 α の産生増加が関与する可能性が高いと考え、IL-1 α ノックアウトマウスを用いて同様の検討を実施した。我々の予想に反し、BB6378によるpIgR遺伝子発現増加は、IL-1 α ノックアウトマウスと通常マウスで同程度に認められた。したがって、BB6378により誘導される内因性のIL-1 α がpIgR産生増加に直接関与する可能性は低いと考えられた。

以上より、プレバイオティクスおよびプロバイオティクスは形質細胞におけるpIgAの産生に加え、上皮細胞におけるpIgRの産生を調整し、これら両者の協働の結果として腸管SIgAの産生を増加させることが示唆された。

Up-regulation of Intestinal SIgA Secretion by Prebiotics and Probiotics

Yoshitaka Nakamura

Food Science Institute, Division of Research and Development, Meiji Corporation

Secretory IgA (SIgA) can inhibit initial pathogen colonization by performing immune exclusion both on the mucosal surface and within virus-infected secretory epithelial cells. The polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) is an integral membrane protein expressed by intestinal epithelial cells. The physiological role of pIgR is to bind and transport polymeric IgA (pIgA) antibodies across the intestinal epithelial cell layer. Thus, the intestinal secretory immune system is generated by a unique cooperation between two distinct cell types: lymphatic plasma cells that produce pIgA, and non-lymphatic epithelial cells that express pIgR. A considerable number of researchers have focused on the effect of prebiotics and probiotics on the expression of pIgA. However, it had not yet been determined whether prebiotics and probiotics influence the expression of intestinal pIgR. Therefore, we investigated the effect of prebiotics and probiotics on the expression of intestinal pIgR.

I) We have studied the effect of dietary fructooligosaccharides (FOS), one of the representative prebiotics, on mucosal immune response in the mouse intestine. Newborn BALB/c mice were fed a control diet based on casein (FOS(-) diet) or FOS(-) diet supplemented with 5% FOS (FOS(+) diet). Intestinal pIgA levels in the FOS(+) diet group at 38 day of age were about two-fold higher than those in the FOS(-) diet group in the jejunum, ileum, and colon. The ileal and colonic pIgR expression in the FOS(+) diet group at 36 days of age was 1.5-fold higher than in the FOS(-) diet group. Consistent with these results, the ileal SIgA secretion rate of the FOS(+) diet group at 37 days of age was two-fold higher than that of the FOS(-) diet group.

II) We examined the effects of *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 (BB6378), a potential probiotics, on the mucosal immune system in a mouse intestinal explant model. Addition of heat-inactivated BB6378 to intestinal explants prepared from embryonic day 18 BALB/c mice increased the expression of pIgR mRNA by 2-5-fold. These effects were observed on ileal and colonic, but not on jejunal explants. Up-regulation of pIgR protein expression in colonic explants was also detected after 24-h culture. The results of DNA microarray analysis of ileal and colonic samples indicated that BB6378 increased gene expression of interleukin (IL)-1 α and IL-1 β . IL-1 α content in colonic explants was significantly increased after 20 h of culture with BB6378, but IL-1 β was not detectable in either unstimulated or stimulated explants. We then examined the involvement of endogenously induced IL-1 α in pIgR mRNA up-regulation by using IL-1 α knockout (KO) mice. Contrary to our expectations, pIgR mRNA isolated from colonic explants from BALB/c or IL-1 α KO mice were equally up-regulated by BB6378. Therefore, our data suggest that IL-1 α , endogenously induced by BB6378, might not contribute to the up-regulation of pIgR expression.

Taken together, our findings suggest that prebiotics and probiotics increase the expression of intestinal pIgR as well as that of pIgA.