

シンポジウム 1-3

共生菌と腸管上皮細胞・マスト細胞との相互作用による炎症反応の制御

高橋恭子

日本大学生物資源科学部

体内に病原菌が侵入すると、免疫系はこれを認識し、攻撃・排除しようとする。このような生体防御応答においては、一過性に炎症反応が誘導される。一方、生体で最大の免疫系が存在する腸管には、莫大な数の腸内細菌が共生している。もしこの大量の腸内共生菌に対して病原菌の場合と同様の炎症反応が誘導されれば、腸管には過剰な炎症反応による障害が生じてしまう。しかし、健全な腸管では、炎症反応は適切に制御されており、腸内の恒常性を維持するうえで必要最小限の生理的な炎症反応のみが観察される。さらに、腸管における炎症反応の制御に腸内共生菌自身が関わるという複雑な機構が存在することが明らかにされてきている。本演題では上皮細胞とマスト細胞に焦点を当て、炎症反応の制御機構と腸内共生菌の寄与に関する研究結果を紹介する。

(1) 腸管上皮細胞と腸内共生菌の相互作用

腸管壁の広大な粘膜面を覆う上皮細胞には、微生物菌体を認識する Toll-like receptor (TLR) が発現している。腸管上皮細胞においては、過剰な炎症反応が誘導されないように TLR を介した刺激が適切なレベルに調節されている。我々はこれまでにヒト細胞株を用いて、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖に対する低応答性が主にグラム陰性菌を認識する TLR4 遺伝子の転写抑制によりもたらされること、この転写抑制が DNA メチル化及びヒストン脱アセチル化を含むエピジェネティックな機構によることを報告している。マウスの小腸及び大腸から調製した上皮細胞を用いた解析により、*in vivo* においても腸管上皮細胞で TLR4 遺伝子 5' 領域中に高頻度のメチル化が認められた。さらに、大腸において腸内共生菌が TLR4 遺伝子のメチル化の誘導・維持に関わることが明らかになった。

(2) マスト細胞と腸内共生菌の相互作用

マスト細胞は、アレルギー炎症の責任細胞であるとともに、炎症性腸疾患等においてもしばしば炎症部位への集積が認められる。マスト細胞にも TLR が発現し、これまでに主にグラム陽性菌を認識する TLR2 を介する刺激により脱顆粒等のアレルギー応答が抑制されることを報告した。マスト細胞は骨髄中で幹細胞から分化した後、血中へ放出され、到達した末梢組織でさらに終末分化を遂げ成熟する。したがって、腸管においては大量に生息する共生菌がマスト細胞の終末分化に影響を及ぼす可能性が考えられる。マウス骨髄由来マスト細胞の *in vitro* 分化系において、成熟期間中の *Lactobacillus* 菌体の刺激により転写因子 C/EBP α の発現の変化や顆粒形成の抑制が認められ、腸内共生菌が終末分化過程に作用することによりマスト細胞の機能を調節することが示唆された。

これらの結果は、腸内共生菌が宿主遺伝子のエピジェネティックな修飾、免疫細胞の分化や機能に影響を及ぼし、腸管における炎症反応の制御、そして共生の成立・維持に貢献することを示すものである。

Regulation of Inflammatory Reactions in Intestinal Epithelial Cells and Mast Cells Through Interaction with Commensal Bacteria

Kyoko Takahashi

College of Bioresource Sciences, Nihon University

When the immune system recognizes invading pathogenic bacteria, it attacks and eliminates the bacteria. During these protective responses, a transient inflammatory reaction is induced. On the other hand, huge numbers of commensal bacteria inhabit the intestine, which houses the largest immune system in the body. If the intestinal immune system were to respond to commensal bacteria in the same manner as the body responds to pathogenic bacteria, excessive inflammation would result. However, in the healthy intestine, inflammation is maintained at a minimum physiological level despite continuous exposure to large amounts of commensal bacteria. Interestingly, it has been shown that the commensal bacteria themselves are involved in the negative regulation of intestinal inflammation. In this report, the regulation of inflammatory reactions in the intestine by commensal bacteria and mechanisms governing the underlying processes are discussed with particular attention to intestinal epithelial cells (IECs) and mast cells.

(1) Interaction between IECs and commensal bacteria

IECs, which cover the extensive mucosal surface of the intestinal lumen, express Toll-like receptors (TLRs), the pattern recognition receptors for microbial components. In IECs, stimulation through TLRs is specifically regulated to prevent excessive inflammatory reactions. We previously reported that low responsiveness to lipopolysaccharide, a cell wall component of gram-negative bacteria, is mainly brought about by a downregulation of the TLR4 gene, which encodes the receptor for gram-negative bacteria, and that the transcriptional repression of the TLR4 gene is mediated by epigenetic mechanisms including DNA methylation and histone deacetylation. Higher frequencies of methylated CpG motifs in the 5'-region of the TLR4 gene were also detected *in vivo* using epithelial cells prepared from small and large intestines of mice. Furthermore, it was shown that intestinal commensal bacteria contribute to the induction or maintenance of TLR4 gene methylation.

(2) Interaction between mast cells and commensal bacteria

Mast cells, which are effector cells of allergic inflammation, also express TLRs. Accumulation of mast cells is often observed in inflamed regions of the intestines with food allergy and inflammatory bowel disease. We previously reported that allergic reactions exhibited by mast cells are suppressed by stimulation through TLR2 which mainly recognizes gram-positive bacteria. Mast cells differentiate from hematopoietic stem cells in the bone marrow, enter the blood as immature cells, and reach the peripheral tissues where they are matured by terminal differentiation. Therefore, it is possible that commensal bacteria regulate the terminal differentiation of mast cells in the intestine. It was shown using an *in vitro* differentiation system of mouse bone marrow-derived mast cells (BMMCs) that stimulation of BMMCs with *Lactobacillus* during their maturation period affected expression of the transcription factor C/EBP α and granule formation, suggesting that intestinal commensal bacteria modulate the functions of mast cells by influencing on the terminal differentiation process.

Collectively, these results indicate that intestinal commensal bacteria contribute to the regulation of inflammatory reactions and the maintenance of symbiosis in the intestine by affecting the epigenetic modulation of host genes and the differentiation or functions of immune cells.