

## シンポジウム 2-5

## 腸内微生物の核酸による抗炎症メカニズム

## Anti-inflammatory mechanism mediated by nucleic acids of gut microbiota

辻 典子

国立研究開発法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門

Noriko M Tsuji

Immune Homeostasis Lab, Biomedical Research Institute,

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

アレルギーをはじめとする炎症性疾患の急増には生活習慣による生体恒常性の乱れの関与が大きいことがわかってきた。そのような変化をひきおこす環境要因として、腸管をはじめとする粘膜面からの微生物（成分）による刺激がある。

腸管の中でも小腸（上部消化管）は免疫機能の成熟に重要な環境場であるとされる。小腸には粘膜固有層に配置された多量のリンパ球に加えてパイエル板や孤立リンパ小節といった免疫細胞の集積するリンパ組織が良く発達しており、管腔の自然免疫シグナルを感知する場となっている。小腸で主要な常在菌である乳酸菌が、食品成分としても腸管免疫に働きかけ、免疫恒常性の維持にはたらく可能性を探った。

自然免疫受容体は有機物質断片の構造をパターン認識するため、その構造が保たれていれば生菌でも死菌でも同様にシグナルを入れることができる。乳酸菌の核酸はエンドソーム内の Toll 様受容体（Toll-like receptors: TLRs）を効率よく活性化することが示された。特に二本鎖 RNA を豊富に含み、樹状細胞の TLR3 を刺激してインターフェロン $\beta$  の産生を誘導する。さらに、このインターフェロン $\beta$  の抗炎症機能がはたらいて腸炎を予防する。TLR3 遺伝子欠損マウスにおいては乳酸菌の経口投与によるインターフェロン $\beta$  の産生促進および腸炎の抑制が観察されなかった。また、リステリアなどの病原細菌、あるいはバクテロイデスなど大腸に棲息するほかの菌に比べて乳酸菌によるインターフェロン $\beta$  産生誘導は有意に高い値であることから、乳酸菌に特有の自然免疫活性化・抗炎症機構が存在することが明らかとなった。また、発酵食品やマウス小腸に由来し、様々な属に含まれる乳酸菌株の約7割においてはインターフェロン $\beta$  の高い産生誘導が見られ、多くの乳酸菌に共通する性質であることがわかった。

TLR3 遺伝子欠損マウスや無菌マウスなど腸内環境因子から適切な自然免疫刺激を受けない個体では、生体恒常性維持機能が未成熟となって易感染や炎症の増悪が観察される。しかしこの可塑性は一方で、腸管を介した自然免疫シグナルの導入により、生理機能を改善できる可能性も示している。主要な常在細菌である乳酸菌体の認識をはじめ、小腸における自然免疫シグナルの受容と伝達機構の解明は、健康維持や疾患の予防・治療技術の可能性を拡げると期待される。