

シンポジウム ①

ビフィズス菌，乳酸菌と腸管免疫系

八村敏志

東京大学大学院農学生命科学研究科 食の安全研究センター

腸管は、栄養吸収器官である一方で、経口的に侵入した病原体に対する生体防御の最前線である。この腸管免疫系は腸内共生菌として存在する、あるいはプロバイオティクス等として摂取されたビフィズス菌、乳酸菌を認識する。本シンポジウムではビフィズス菌、乳酸菌による免疫調節の理解を念頭に置き、腸管免疫系の微生物刺激に対する応答性について紹介したい。

腸管免疫応答の大きな特徴は、IgA抗体の分泌である。IgA抗体は、感染防御のみならず、腸内共生菌の制御にも関わることが明らかになってきている。さらに最近、IgA産生細胞の誘導にはT・B細胞以外の種々の腸管特有の細胞が関わることが明らかになってきた。IgA産生にはTGF- β 、IL-5、IL-6、BAFF、APRIL等の因子が重要であることが知られる。我々は、腸管パイエル板の樹状細胞（DC）のIL-6分泌能が高いこと、また、パイエル板細胞中に、IL-5分泌能が高くIL-2受容体を発現している独特の非T非B細胞群（CD3-IL-2R⁺細胞）が存在することを見出している。これらの細胞はいずれもB細胞のIgA産生を増強する機能を有していた。さらに腸管DCがレチノイン酸やiNOS等を介して、また腸管上皮細胞がAPRIL等を介して、またLTi（lymphoid tissue-inducer）細胞が孤立リンパ小節（ILF）の形成を通して、IgA産生を誘導することが報告されている。

腸管免疫応答のもう一つの大きな特徴は、タンパク質抗原に対して抗原特異的免疫抑制機構がはたらくことである。この現象は経口免疫寛容とよばれ、食物アレルギーの抑制機構の一つと考えられている。経口免疫寛容における応答低下はT細胞依存性であることが知られており、その機構として、抗原特異的T細胞のアポトーシス誘導、低応答化および制御性T細胞が知られている。最近腸管由来樹状細胞の制御性T細胞誘導能が高いことが報告されており、経口免疫寛容誘導との関連が注目される。我々も経口免疫寛容誘導において、抗原特異的T細胞との相互作用によってパイエル板樹状細胞がIL-10を高産生することを最近見出した。

このように腸管免疫応答において、重要な役割を担うのが、腸管DCである。DCは、微生物刺激によりTLR等を介して様々な応答性を示すことが知られている。我々は、パイエル板DCを微生物成分で刺激した際の応答性について解析している。パイエル板DCにおける種々の免疫調節因子のmRNA発現を解析したところ、CpG ODN、LPS、Pam₃CSK₄刺激により、*Il-6*、*Aldh1a2*、*Il-10*の発現が誘導された。微生物成分刺激を受けた腸管DCによる免疫応答調節にこれらの因子が関与することが示唆される。現在、乳酸菌や腸内共生菌に対する応答性についても解析を行っている。最近、実際の菌の取込み部位についても解析が進んでおり、ビフィズス菌、乳酸菌によるアレルギー抑制や感染防御能増強について、腸管免疫系を介した免疫調節機能の機序が明らかになりつつある。

Bifidobacteria, Lactobacilli and the Intestinal Immune System

Satoshi Hachimura

Research Center for Food Safety, Graduate School of Agricultural and Life Sciences,
The University of Tokyo

The intestine is not only the site for absorption of food nutrients, but is also a large immune organ. The intestinal immune system recognizes *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* as commensal and probiotic bacteria. I would like to discuss such response of the intestinal immune system to microbial stimuli, taking into consideration the the immune-modulatory functions of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*.

IgA secretion is a major characteristic of the gut immune system. It has been revealed that intestinal IgA antibodies not only prevent infection but also regulate commensal bacteria. Recent studies have shown that cell populations in unique cell populations in the intestinal immune system other than T/B cells are involved in the induction of IgA response. Various factors such as TGF- β , IL-5, IL-6, BAFF, APRIL induce IgA antibody production. We found that dendritic cells (DC), known as the major cell population that present antigen to T cells, from Peyer's patches produced high levels of IL-6 and enhanced IgA production via secretion of IL-6. We also demonstrated that a unique population of non-T non-B cells expressing the IL-2 receptor (CD3-IL-2R⁺ cells) was capable of secreting large amounts of IL-5. Both cells were capable of inducing IgA secretion from B cells. Recent studies have shown that intestinal IgA production is induced by DC through iNOS and retinoic acid, intestinal epithelial cells through APRIL, and lymphoid tissue-inducer (LTi) cells through ILF formation.

Another important aspect of the intestinal immune response is the induction of antigen-specific immune tolerance. This phenomenon is called oral tolerance, and is one of the mechanisms preventing food allergy. Oral tolerance is T cell dependent, and the mechanisms involved are apoptosis of antigen-specific T cells, T cell unresponsiveness, and induction of regulatory T cells. Recently it has been shown that intestinal DC efficiently induce regulatory T cells, possibly involved in oral tolerance. We have found that antigen-specific T cell-DC interaction in oral tolerance induces IL-10 production of Peyer's patch DC.

These findings point to the important role of DC in intestinal immune responses. It is well known that DC respond to microbial stimuli through TLRs etc. We have been examining the response of Peyer's patch DC in response to various microbial stimuli. We examined the expression of mRNA for various genes concerning immune regulation. CpG ODN, LPS, and Pam₃CSK₄ stimulation induced mRNA expression of *Il-6*, *Aldh1a2* and *Il-10*. It is suggested that these factors are involved in immune regulation by intestinal DC. We are currently examining their response to lactic acid bacteria and commensal bacteria. Studies concerning their uptake are in progress, and the mechanisms of immune regulation through the intestinal immune system by *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*, such as suppression of allergy and augmentation of host defense, are becoming elucidated.