

シンポジウム 1-2

セグメント細菌 (SFB) の腸内共生における役割と宿主特異性

今岡明美

株式会社ヤクルト本社中央研究所

腸内細菌は、宿主腸管機能の正常な発達に重要な役割を果たしている。マウス腸粘膜の免疫学的形質の発達に關与する腸内細菌種を検索する過程で、クロロフォルム処理耐性菌（有孢子菌）によって主たる腸粘膜の免疫学的形質の発達分化が達成されることが示された。さらに大腸の形質に関しては大腸の最優勢菌種である clostridia が、また、免疫学形質の誘導部位である小腸においては、回腸上皮細胞に一端を挿入して接着しているセグメント細菌（segmented filamentous bacteria, SFB）が種々の免疫学的な形質の発達に關与していることが強く示唆された。SFB は多くの動物種において特徴的な存在様式をもつ小腸常在菌であり、これまでマウスやラットにおいて腸粘膜免疫形質の発達などに多大な寄与をしていることが示されてきた。

SFB の定着により、小腸上皮細胞での MHC クラス II 分子の発現、小腸上皮細胞間リンパ球（IEL）のリクルートメントやパイエル板の発達、IgA の産生促進などが認められている。さらに近年、自己免疫や感染防御におけるエフェクター細胞として注目を集めている Th17 細胞が SFB により誘導されることが明らかとなった。SFB 単独定着マウスでは、Th17 細胞の誘導を伴って *Citrobacter rodentium* 感染が抑制される一方、実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルでは無菌マウスと比較して強い発症が誘導されることも示された。

SFB を単独定着させたマウスあるいはラットでは、それぞれ小腸 IEL や IgA 産生の増加など、腸粘膜免疫系への影響が認められるとともに、それぞれの SFB の小腸上皮細胞への挿入像が観察された。一方、無菌マウスにラット由来 SFB を投与すると、腸内定着は認められたが、小腸上皮細胞への挿入像が観察されず、IEL や IgA 産生などの宿主形質に対する影響も見出されなかった。このマウスにマウス由来 SFB を追加投与すると、ラット SFB に代わってマウス SFB が優勢となり、腸粘膜免疫系の発達も認められた。以上より、マウスとラットのそれぞれの SFB の宿主への影響は宿主特異的であり、その作用と小腸上皮細胞への接着との関連が示唆された。

SFB の存在は 100 年以上前から知られていたが、現時点においてもマウス SFB やラット SFB のインビトロ培養は困難であり、その微生物学的性質は不明な点が多い。SFB のゲノムサイズはマウス、ラットともに約 1.6 Mbp であり、宿主への依存性が高い菌種と独立性の高い菌種との境界に位置するサイズといえる。また、各種動物から分離された SFB の 16S rDNA 塩基配列に基づいた系統樹によると、ほぼ宿主と対応した関係が見られ、SFB が宿主動物と共進化してきた可能性が考えられる。このような関係性がヒトにもあてはまるのかは非常に興味深い点である。

Host Specific Mutualistic Relationship of Segmented Filamentous Bacteria (SFB) in the Intestine

Akemi Imaoka

Yakult Central Institute for Microbiological Research

Several hundreds of indigenous bacterial species reside in the gut, and have influence on the development of intestinal mucosal functions including the immune system. Chloroform-resistant microbiota (spore-forming bacteria) is responsible for the development of the gut immune system among whole conventional microbiota. In addition, clostridia and segmented filamentous bacteria (SFB) play differential roles in maturation of immunological characteristics in the large intestine and the small intestine, respectively. SFB are indigenous bacteria which tightly adhere to the epithelial cell surface of the small intestines in numerous species of animals.

Intestinal colonization with SFB is known to promote development of Peyer's patch, IgA secretion, the recruitment of intraepithelial lymphocytes (IEL) and expression of MHC class II molecules on epithelial cells. Recent study revealed that SFB also induced intestinal Th17 cells, which have significant roles in antibacterial defense and autoimmune disease. For examples, SFB colonization enhanced resistance to the intestinal pathogen *Citrobacter rodentium*. SFB monocolonized mice was highly susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) symptoms compared with germfree mice.

Mouse-derived SFB (mSFB) and rat-derived SFB (rSFB) promote IEL recruitment and IgA-secretion as well as adhere tightly to epithelium of the ileum in mSFB-monocolonized mice and rSFB-monocolonized rats, respectively. rSFB can also colonize the intestine of germfree mice, but neither affect the development of immunological characteristics of mice such as IELs and IgA-producing cells nor adhere to the epithelium in the ileum. After challenging mSFB into rSFB-formerly monocolonized mice, mSFB overwhelmed rSFB and induced development of immune system. These results suggest that SFB have an impact on mucosal immune function probably through adhesion to the epithelium host-specifically.

mSFB and rSFB have not been successfully cultured in vitro and these characteristics remain obscure, although the existence of SFB has been recognized for more than 100 years. The genome size of rSFB is approx. 1.6 Mbp, intermediate size between free-living bacteria and obligate symbionts. Phylogenetic tree from 16S rDNA sequence divergence of SFB derived from several kinds of host animals reflects the phylogeny of host animals, suggesting the possibility of the co-evolution of SFB and their host animals. It is interesting to hypothesize such relationship in human intestine.