

シンポジウム 2-2

腸内共生菌による食物抗原に対する免疫応答の制御

細野 朗

日本大学生物資源科学部食品生命学科

腸管免疫系では腸管粘膜における感染防御反応はもちろんのこと、経口摂取した食品に対しては経口免疫寛容という免疫反応によって、食物抗原が強く排除されないように過敏な免疫応答が調節されている。近年、経口免疫寛容の誘導に腸内共生菌が強く関与していることが知られるようになってきており、腸内共生菌による腸管免疫系への免疫制御反応への関わりが注目されている。すなわち、腸内共生菌が腸管免疫系の組織の発達や腸管免疫系を通して恒常性の維持に重要な役割を果たしている。例えば、腸内共生菌をもたない無菌マウスでは、経口摂取した食物抗原に対しては経口免疫寛容が誘導されにくいことが知られている。さらに、先進諸国を中心にアレルギー疾患が増加する社会現象に対して、衛生仮説がその要因の一つとして論じられることがあり、さらに、アレルギー患者と健常者では腸内細菌叢にも違いがあることなども疫学調査などから報告されている。

腸内共生菌がこれらアレルギーなどの免疫過敏反応の制御に対してどのように関わっているのかについては、未だ十分に解明されていないのが現状である。この課題を解明するために、我々はこれまでに、腸内細菌環境を直接制御できるノトバイオートマウスを用いて、腸内共生菌が食品抗原に対する免疫応答の制御にどのように作用しているのか、特にT細胞応答や血中抗体価などに注目した解析を行ってきた。実際に、卵白アルブミン (OVA) 特異的なT細胞受容体を発現するトランスジェニックマウス (OVA23-3マウス) にOVAを経口摂取させたとき、特に食品抗原摂取により誘導される血中抗体価の上昇がみられることと、同時に、抗原特異的T細胞応答が誘導されることが知られている。したがって、腸内共生菌が食物抗原に対する免疫応答に対してどのような調節作用を示すのかを解析するために、このトランスジェニックマウスの無菌マウスを作出し、通常マウスと無菌マウスとを比較した。OVA23-3マウスにOVAを経口摂取させたとき、脾臓・パイエル板・腸間膜リンパ節のCD4⁺ T細胞のIL-2産生は低応答化する現象がみられるが、無菌マウスでは通常マウスに比べてこのサイトカイン産生の低応答化が遅れて発現する。さらに、無菌マウスに比べて通常マウスの方がパイエル板や腸間膜リンパ節のCD4⁺ T細胞はIL-10産生が高く、CTLA-4分子も高発現していることが明らかになっている。OVA特異的血中抗体価についても無菌マウスの方が通常マウスに比べて高いことから、腸内共生菌が腸管免疫系および全身免疫系のT細胞応答を制御し、血中抗体価の上昇を抑制していることが示唆されている。加えて、特定の腸内共生菌を定着させたノトバイオートマウスを用いた実験においても、食物抗原に対する免疫応答の制御に腸内共生菌が強く関与していることが示唆されている。

Intestinal Commensal Bacteria Promote the Immunoregulatory Responses Induced by Dietary Antigen

Akira Hosono

Department of Food Bioscience and Biotechnology, College of Bioresource Sciences, Nihon University

The intestinal mucosa is constitutively exposed to food-derived antigens and therefore maintains an appropriate immune response to these antigens. It means that most oral antigens are tolerated through down-regulation of systemic and peripheral antigen-specific cellular and humoral responses, known as oral tolerance. Recently, colonization of the gut by intestinal commensal bacteria modulates the induction of oral tolerance and allergy. Previous studies have suggested that intestinal commensal bacteria are an important factor in the induction of oral tolerance and in the development of allergy. As a consequence, germ-free (GF) animals, which lack indigenous bacteria in their gastrointestinal tract, are valuable tools for analyzing the direct modulation of immune systems by intestinal commensal bacteria. It has been reported that oral administration of various antigens prior to immunization with those same antigens induced oral tolerance in conventional (CV) mice but not in GF mice. However, it has not been unclear how antigen-specific T cell responses induced by oral antigen are modulated by intestinal commensal bacteria.

We investigated the effect of intestinal commensal bacteria on antigen-specific T cell responses induced by oral administration of antigen using GF ovalbumin (OVA)-specific T cell receptor transgenic (OVA23-3) mice. CV or GF transgenic mice were orally administered OVA-containing diet. Cytokine production by CD4⁺ cells from spleen (SP), mesenteric lymph nodes (MLN) and Peyer's patches (PP) was evaluated, T cell phenotype was measured, and peripheral antibody titer was also determined. CD4⁺ cells of SP and MLN from both CV and GF mice fed OVA diet for 3 weeks produced significantly less IL-2 than those receiving control diet, suggesting that oral tolerance could be induced in GF as well as CV mice at the T cell level in both systemic and intestinal immune systems. However, we observed that T cell hyporesponsiveness induced by dietary antigen appeared to be delayed in the systemic immune tissues and was weaker in the intestinal immune tissues of GF mice compared to those of CV mice. Intestinal MLN and PP CD4⁺ T cells from GF mice produced lower levels of IL-10 and have expressed lower levels of CTLA-4 when compared with CV mice. GF mice induced higher amount of OVA-specific antibodies in the serum after feeding with OVA than did CV mice. These results suggest that intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate serum antibody responses induced by dietary antigen through modulation of intestinal and systemic T cell phenotype. Further, we have shown that the gnotobiotic mice associated with the commensal bacteria lead to the down-regulation of dietary antigen-specific immune responses.