

特別講演**腸管免疫：共生と排除の世界**

清野 宏



特別講演

略歴

1977年3月日本大学松戸歯学部歯学科卒業。1978年12月アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター医学系大学院博士課程修了。1989年3月アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター准教授。1991年10月アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター教授。1994年11月大阪大学微生物病研究所教授。2003年4月より現在まで東京大学医科学研究所炎症免疫学分野教授。2007年4月東京大学医科学研究所副所長。2011年4月より2015年3月末まで東京大学医科学研究所所長。

専門分野

一貫して粘膜免疫学の領域における先導的研究を推進し、その学問領域の創生と確立に貢献してきた。現在、将来を見据えた感染症と免疫疾患に対する粘膜ワクチンや粘膜免疫治療法の開発指向型研究と粘膜免疫学の真理探究型基礎研究を包括した研究に従事し、その目標達成に向けて日々研究を行っている。

腸管免疫：共生と排除の世界

清野 宏

東京大学医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター センター長

感染・免疫部門 炎症免疫学分野 教授

病原体の侵入門戸である広大な粘膜における免疫機構の解析は 1970 年代から本格化し、新たな免疫学領域「粘膜免疫学」の創生に繋がった。約 40 年間の学問的蓄積は、近年の学問領域の異分野融合と技術的革新により、「免疫の新世界」と言われていた腸管に代表される粘膜免疫機構のユニーク性についての飛躍的な解明と理解にも繋がってきた。

腸管は「内なる外」とも呼ばれ、恒常的に直接外界に接しており、食物摂取、腸内細菌共生、病原性細菌侵入など様々な生理学的、免疫学的、病理学的現象に遭遇しているユニークな器官である。腸管は腸内細菌に対しては共生環境を作る一方、病原性細菌を排除するという複雑な粘膜免疫機構を備えている。つまり、腸管免疫は「共生と排除」と言う全く相反する免疫応答を司っている。

「共生」という観点からは、我々の研究室では、腸管免疫の要であるパイエル板の中に一部の共生細菌（例、*Alcarigenes*）が存在することを同定し、「組織内共生」を提唱している。その組織内共生の環境作りに、免疫系の樹状細胞や近年注目されている自然リンパ球（ILC）が関わっていることが明らかになってきた。自然リンパ球は、そのサイトカイン産生能や発達に必要な転写因子依存性により三つのサブセットに分類（グループ I-III）され、IL-22 産生性のグループ III 型自然リンパ球は、*Alcarigenes* 属のパイエル板内への封じ込めに関わっていることが明らかになった。さらに最近、我々は、このグループ III 型自然リンパ球が腸管上皮細胞の糖鎖修飾の制御に重要な役割を果たしていることを報告した。例えば、フコースはフコース転移酵素によって細胞表面に付加され、細胞の移動や接着、シグナル伝達、ガンの進行のみならず、ウイルスなどの病原性微生物の感染や防御にも関与している。同細胞群や IL-22 産生が欠損しているマウスを解析したところ、腸管上皮細胞のフコース転移酵素（Fut2）の発現ならびにフコシル化がほぼ消失していた。

自然リンパ球が制御している腸管上皮細胞のフコシル化の役割を調べるために、フコース転移酵素を持たないマウスを解析すると、共生細菌層の変化と病原性細菌（例、サルモネラ菌）感染の重篤化が認められた。このことから、腸管上皮細胞のフコシル化は、前述した腸内細菌との共生関係構築だけでなく、病原性細菌に対し、バリアを形成して感染防御に効果があることが分かった。これらの結果を総合すると、腸管に存在しているグループ III 型自然リンパ球は糖鎖修飾制御などを介して共生関係構築と病原体排除に関わっている。

The intestinal immune system for symbiosis and exclusion

Hiroshi Kiyono

International Research and Development Center for Mucosal Vaccines,
Division of Mucosal Immunology, Department of Microbiology and Immunology,
The Institute of Medical Science, the University of Tokyo

Elucidation of immune system in the vast mucosa, the major portal entry of pathogens has begun in earnest manner from the 1970s. It has certainly led to the creation of new immunological field of “Mucosal Immunology”. Scientific accumulation past over 40 years together with recent research trends in interdisciplinary and modern technical innovation accelerate our further understanding of the uniqueness of the mucosal immune system (MIS) in the intestinal tract, which has been referred to as the “New World of Immunology” because of limited scientific knowledge with full of scientific fascination in the past.

Intestine is anatomically located in the inside of our body, however, it directly and continuously exposed to the outside environment and thus is called as “outside the inner”. Intestinal mucosa has to handle physiological, immunological and pathological conditions including food intake, intestinal bacteria symbiosis, and pathogenic bacterial invasion. Intestine is thus equipped with the complex but flexible mucosal immune system which is capable of simultaneously handling the contradicted immunological environment referred to as the “symbiosis and exclusion” for beneficial and pathogenic microbiota, respectively. Mounting an immunologically harmonized response therefore represents a key decision-making process of active and/or quiescent immune responses by the MIS. To this end, the MIS has been shown to be enriched with the variety of innate and acquired immunity-associated cells. Our studies have provided new evidence for the intra-tissue habitation of commensal flora (e.g., *Alcaligenes*) in the organized lymphoid structure associated with gut mucosa (e.g., Peyer’s patch: PP) which involves in the development of IgA immune system and creation of homeostatic condition. Recent evidences have suggested that IL-22 producing intestinal innate lymphoid cells (ILCs) play a critical role in the containment of *Alcaligenes* in PP. Intestinal epithelial cells (ECs) possess unique α (1,2)- fucose- moiety and these cells are thus refereed as fucosylated ECs (F-ECs) which are contributing in the formation of co-habitation and protection platforms for commensal and pathological bacteria, respectively. These F-ECs are induced and regulated by IL-22 producing mucosal ILCs. Our data provide a new perspective of the surface connections with innate immunity associated cells such as ILC, epithelial cells and microbiota for the simultaneous regulation of mucosal mutualisums and elimination.