

シンポジウム 1-5

プロバイオティクスによる経口免疫寛容誘導の強化
Enhancement of oral tolerance induction by probiotics

○戸塚 護, 青木綾子

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻

Mamoru Totsuka and Ayako Aoki

Department of Applied Biological Chemistry, The University of Tokyo

経口免疫寛容とは抗原の経口摂取により、その抗原に特異的な免疫応答が抑制される現象のことである。免疫学的に異物である食物抗原などを安全に摂取するための仕組みであり、その破綻は食物アレルギーの発症とも深い関係がある。その誘導強化は食物アレルギーからの早期寛解を助けるとともに、近年臨床研究が進められているスギ花粉症など食物アレルギー以外のアレルギーの経口免疫療法の効果を高めることも期待される。

我々は、経口免疫寛容誘導を強化する食品由来因子の解析を行っており、本報告では2種の乳酸菌 (*Lactobacillus gasseri* OLL2809 株 (LG2809), *Lactococcus lactis* C59 株 (C59)) の効果、さらに制御性 T 細胞 (Treg) を誘導する活性をもつ植物化学物質 (フィトケミカル) と乳酸菌を組み合わせた場合の効果について紹介したい。

オボアルブミン (OVA) 特異的な T 細胞受容体遺伝子を導入した DO11.10 マウスに、20% OVA 水を自由摂取させ経口免疫寛容を誘導するモデルを用いた。LG2809 生菌体の強制経口投与により、脾臓 CD4⁺T 細胞の増殖応答、IL-2 産生応答が対照群と比較してより強く抑制され、寛容誘導の強化が認められた。この時、IL-10 産生が増強され、TGF- β 産生および Foxp3⁺ Treg の有意な増加は認められなかった。LG2809 投与の効果は小腸粘膜固有層 (LP) 中の CD4⁺T 細胞においてより早期に観察され、LP 中の形質細胞様樹状細胞の増加が Tr1 様の IL-10 産生 T 細胞の誘導を増強したことが示唆された。

一方、C59 生菌体の経口投与でも寛容誘導の増強効果が認められたが、IL-10 産生の増強は認められず、TGF- β 産生の増強が観察されたことより、LG2809 とは異なるメカニズムによるものであることが示唆された。この時 Foxp3⁺ Treg の有意な増加は観察されなかった。C59 菌体由来の莢膜多糖 (CPS) 画分の投与でも C59 と同様の効果が認められたことから、効果の少なくとも一部は CPS によるものと考えられた。

我々は、*in vitro* でマウス CD4⁺T 細胞の Foxp3⁺ Treg への分化誘導活性をもつフィトケミカルを見出してきた。そのうち、柑橘類に多く含まれるフラボノイドであるナリンゲニンを上記2種の乳酸菌と同時投与した場合の効果を検討した。LG2809 生菌体との同時投与では効果は観察されなかったのに対し、C59 生菌体と同時投与した場合には Foxp3⁺ Treg が増加し、さらなる寛容誘導増強作用が認められた。ナリンゲニンは IL-10 産生増強効果も示すことから、異なる抑制メカニズムを有する因子の組み合わせがより効果的であることが示唆された。