

## 受賞講演 2

## 腸内細菌による免疫細胞を介した腸管バリア形成機構の解明

後藤義幸<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> 千葉大学真菌医学研究センター感染免疫分野微生物・免疫制御プロジェクト<sup>2</sup> 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粘膜共生学分野

腸管は腸内細菌を含む無数の抗原に日常的に曝されている特殊な組織であり、宿主は腸内細菌と共生関係を維持しつつ病原性微生物を排除するために精緻な腸管免疫システムを備えている。これまでに、宿主腸管上皮細胞が発現する糖鎖 ( $\alpha$ 1,2- フコース) が腸内細菌の栄養源として利用されることから、宿主と腸内細菌間における共生因子の一つであることが報告されているものの、その誘導機構は明らかにされていなかった。本研究では、腸管上皮細胞における  $\alpha$ 1,2- フコースの発現誘導機構を解析し、腸内細菌の一種であるセグメント細菌 (segmented filamentous bacteria : SFB) が上皮細胞のフコシル化を誘導する細菌の一つであることを見出した。さらに、腸管における代表的な自然免疫細胞である3型自然リンパ球が腸内細菌依存的、非依存的にそれぞれ IL-22 およびリンホトキシンを産生することで、上皮細胞のフコシル化を誘導することも明らかとした。また、上皮細胞が発現する  $\alpha$ 1,2- フコースは、病原性細菌である *Salmonella typhimurium* の感染に対し防御的役割を果たす。以上の結果から、腸内細菌、免疫細胞、腸管上皮細胞の三者間ネットワークによる上皮細胞の糖鎖の誘導が病原性細菌の感染に対する防御ならびに腸内細菌との共生基盤を創出していることを示しており、腸管における新たなバリア形成機構として興味深い。

SFB は上皮細胞に  $\alpha$ 1,2- フコースの発現を誘導することに加え、*Citrobacter rodentium* などの病原性細菌の感染に対する防御機能を司る腸管 T ヘルパー 17 細胞 (Th17) の誘導にも必須であることが報告されている。本研究では、SFB によって誘導される Th17 (SFB-Th17) の誘導機構の解析を行った。その結果、SFB-Th17 の誘導には樹状細胞による MHCII を介した抗原提示が必要であり、SFB-Th17 は SFB 由来抗原を選択的に認識して増殖することを見出した。興味深いことに、3型自然リンパ球上に発現している MHCII は、SFB 以外の腸内細菌に依存的な Th17 の分化・増殖を負に制御することが明らかとなった。以上の結果から、腸管において腸内細菌によって誘導される Th17 の恒常性は樹状細胞および3型自然リンパ球によって制御され、感染防御基盤の形成に寄与していることが明らかとなった。

## Commensal bacteria govern intestinal barrier system through activation of mucosal immune cells

Yoshiyuki Goto<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Project for Host-Microbial Interactions in Symbiosis and Pathogenesis, Division of Molecular Immunology, Medical Mycology Research Center, Chiba University,

<sup>2</sup>Division of Mucosal Symbiosis, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Gastrointestinal tract is a unique organ which is constitutively exposed by countless numbers of antigens including commensal bacteria. In order to exclude pathogenic microorganisms and create symbiotic relationship to non-pathogenic bacteria, host prepares sophisticated gut immune system. It has been reported that  $\alpha$ 1,2-fucose expressed on intestinal epithelial cells is catalyzed by commensal bacteria, so that  $\alpha$ 1,2-fucose is considered to be a symbiotic factor between host and commensal bacteria. However, the detail mechanism of the induction of epithelial  $\alpha$ 1,2-fucose was unclear. In this study, segmented filamentous bacteria (SFB) were identified as bacteria responsible for the induction of  $\alpha$ 1,2-fucose. Furthermore, group 3 innate lymphoid cells (ILC3), representative gut innate immune cells, are critical inducers of intestinal epithelial  $\alpha$ 1,2-fucose that is mediated by the production of interleukin 22 and lymphotoxin in a commensal bacteria-dependent and -independent manner, respectively.  $\alpha$ 1,2-fucose on epithelial cells plays a role in the protection against infection by pathogenic bacterial such as *Salmonella typhimurium*. These results unveil a novel function of commensal bacteria, ILC3, and epithelial cells network in the induction of  $\alpha$ 1,2-fucose and establishment of the appropriate symbiotic environment to commensal bacteria and protective platform against pathogenic microorganisms. This is important as one of the host intestinal barrier systems.

In addition to the critical role as an inducer of epithelial  $\alpha$ 1,2-fucose, SFB have been reported to induce T helper 17 cells (Th17) which are immune cells for the protection against infection by pathogenic bacteria including *Citrobacter rodentium*. In this study, detail mechanism of the induction of Th17 induced by SFB (SFB-Th17) was examined. As the result, antigen presentation by dendritic cells (DCs) mediates the induction of SFB-Th17 and SFB-Th17 selectively recognize and proliferate in response to SFB specific antigens. Interestingly, differentiation of Th17 cells induced by commensal bacteria in SFB-independent way is negatively regulated by MHCII on ILC3. These results indicate that homeostasis of gut Th17 induced by commensals are regulated by DCs and ILC3, contributing to the establishment of anti-microbial barrier system.