

免疫系が腸内菌を制御する

松下 晃子

“美肌”ならぬ“美腸”ブームが到来し、ビフィズス菌や乳酸菌、オリゴ糖など腸内環境改善を訴求した食品が市場に多く出回っている。それらを摂ることで、お腹の調子がよくなることが期待される他に、アレルギーの改善やウイルスに対する抵抗力が向上するなど、全身の免疫系によい影響をもたらす可能性も明らかになってきている。では、腸内菌は我々の体にどのように働きかけるのか、そして、体の器官の一つである「腸」と全身の免疫系はどのようにつながっているのだろうか。

ヒトの腸には500～1000種類、総数およそ100兆個もの腸内菌が棲んでいる。それらは、ヒトが食べたものの一部を代謝してビタミンなどの栄養素を合成するほか、生成する有機酸が腸内のpHを下げて、腸内腐敗を抑えることで腸内環境の改善をもたらすことが有名である。このような腸の内腔での菌の働きに加えて、腸内菌が、腸上皮細胞や粘膜固有層にある腸管免疫系の免疫応答を誘導し、その免疫応答により、腸内菌が制御されるという双方向の関係にあることが明らかにされてきた。そして近年は、そのメカニズムが分子レベルで次々と解明されている。

腸内菌による免疫応答の誘導を語る上で外せないのが、両者をつなぐToll様受容体（TLR）の存在である。TLRはマクロファージなどの免疫細胞に発現し、自然免疫系において、体内に侵入してきた病原菌やウイルスを認識して、感染防御反応を誘導するという重要な役割を担っていることが明らかにされている（2011年度のノーベル生理学・医学賞は、このTLRを中心とする自然免疫系の新たな概念の研究で功績を挙げた研究者が受賞している）。その後、ヒトで10種類あるTLRのうちTLR5が腸の粘膜固有層にある樹状細胞に特異的に発現しており、有害菌の鞭毛を構成するタンパク質を認識することで、腸管からの病原菌の侵入を監視していることが報告された²⁾。このことをきっかけに、腸内菌と免疫応答をつなぐ謎を解明する研究に注目が集まることになった。

そしてもう一つ、腸内菌と免疫系をつなぐ重要な役割を担っているのが、病原菌の腸管粘膜からの侵入阻止や毒素の中和の働きを担う免疫グロブリンA(IgA)である。腸内菌をもたない無菌マウスは、IgA産生量が著しく少ないことから、腸内菌がIgAの産生誘導に関与していると考えられた。一方で、IgAをつくることができないマウスは、腸内の嫌気性細菌の数が約100倍に増えていることから、IgAが腸内菌の数や種類を制御していることが示唆⁴⁾されており、IgAと腸内菌が双方向に制御し合っていることが伺える。

IgAと腸内菌の関係において、制御の強弱を決める要因にはIgAの産生量の他に、IgAの“質”がある。最近の報告で、この“質”の決定に関わる分子とそのメカニズムが明らかにされた。ヘルパーT（Th）細胞の細胞表面に高発現している「PD-1（programmed cell death-1）」という受容体が、IgAの腸内菌への結合力に影響を及ぼし、腸内菌叢の構成を変化させているという発見である⁵⁾。PD-1はTh細胞の増殖を適度に抑え免疫系が異常に活性化するのを抑える機能をもつ。そのため、PD-1欠損マウスは、免疫系が暴走してさまざまな自己免疫疾患を示すが、不思議なことに、このマウスの腸内菌を除くと、自己免疫疾患が発症しないことが知られていた。このことから、PD-1欠損と自己免疫疾患の発症の間には腸内菌がなんらかの影響を及ぼしていることが示唆された。

そこで、PD-1欠損マウスの腸内菌叢を調べると、正常マウスに比べ善玉菌が著しく減少していることが判明した。一方で、正常マウスではほとんど検出されない悪玉菌の一種が約400倍にも増加していたのである。また、このマウスの腸組織では、パイエル板と呼ばれる免疫組織で、Th細胞が異常に増加していることも判明した。Th細胞の異常な増殖と腸内菌叢の変化の関連を詳細に調べたところ、①増加したTh細胞がB細胞に過剰に働きかける、すると、②本来除かれるはずの出来の悪いB細胞がIgA産生細胞へと分化して、③腸内菌との結合力が弱い（“質”の悪い）IgAが大量につくられる。その結果、④腸内菌叢のバランスが崩れる、というメカニズムが明らかになった。

さらに著者らは、PD-1欠損マウスにおいて腸管以外に末梢リンパ節においてもTh細胞の異常な増加が見られたり、通常は腸管にしかないはずの腸内菌に対する抗体が血清から検出されるなど、腸内菌叢のバランスの崩れが全身の免疫系を過剰に活性化させ、自己免疫疾患発症につながっている可能性について報告している。

腸内菌と免疫系との関わり、そしてそのメカニズム研究の一端を紹介したが、今後、腸内菌と疾病との関わりが、より詳しく解明されることで、全身の免疫系へ及ぼす影響が明らかになり、自己免疫疾患の症状をはじめ、さまざまな症状を和らげたり予防したりする新たな治療法や食品の開発につながるかもしれない。

- 1) Medzhitov, R. *et al.*: *Nature*, **388**, 394 (1997).
- 2) Uematsu, S. *et al.*: *Nat. Immunol.*, **7**, 868 (2006).
- 3) Rakoff-Nahoum, S. *et al.*: *Cell*, **118**, 229 (2004).
- 4) Macpherson, A. J. *et al.*: *Science*, **23**, 2222 (2000).
- 5) Kawamoto, S. *et al.*: *Science*, **336**, 485 (2012).