

## 共生する細菌の選択

山崎（屋敷）思乃

わたしたちヒトは出生時に母親の細菌と出会って以来、体の「内」と「外」との境界である皮膚や粘膜面にたくさんの細菌を棲まわせている。中でも、「内なる外」である腸管の内腔には1000種類、100兆個以上、総重量1.5 kgにも及ぶ腸内細菌が腸内フローラを形成しており、宿主であるわたしたちはその代謝の恩恵に預かっている。その一方で、食物などにまぎれて侵入してくる病原性細菌に備えて腸管には幾重もの生体防御システムが発達しているのであるが、ある種の細菌との共生を認める腸管免疫系のユニークなメカニズムをご存知だろうか？

腸管の「内」と「外」とを隔てるのは腸管上皮細胞で、ムチンを主成分とする粘液や、抗菌ペプチドやリゾチムを産生することで病原性細菌の物理的・化学的なバリアとしてはたらいっている<sup>1)</sup>。これに加えて、細菌と直接に接する機会が多い腸管上皮細胞には、細菌に対する免疫応答機能も備わっている。この免疫応答で鍵となっているのが、微生物の侵入の「感知」である。ショウジョウバエでは発生に必須な分子「Toll」がカビを感知すると抗菌ペプチドを産生して感染を防いでいるのであるが、驚くことに、ヒトでも同じように10種類の「Toll」様（に似た）受容体（Toll-like receptor; TLR）が微生物の感知を担当している。このTLRは微生物に共通する分子パターンを厳密に区別し、たとえば、TLR2はグラム陽性菌のペプチドグリカンやリポペプチドなどの細胞壁成分を、TLR4はグラム陰性菌のリポ多糖を、TLR5は細菌の鞭毛のフラジエリンを認識する。

腸管上皮細胞がTLRを介して細菌を認識すると、サイトカインなどを産生して、腸管上皮下層の粘膜固有層に存在する免疫担当細胞にシグナルを伝える。面白いことに、腸管上皮細胞のTLR2やTLR4の発現レベルは低く抑えられており、*Lactobacillus*属などのグラム陽性菌や*Bacteroides*属などのグラム陰性菌に対しては過剰な免疫応答を抑制している。一方で、細菌との直接的な接触がない腸管上皮細胞の基底膜側にはTLR5が高発現しており、*Salmonella*属などの鞭毛をもつ病原性細菌が上皮層のバリアを破って侵入してきた場合に免疫系を発動して排除している<sup>2)</sup>。つまり、わたしたちは腸管上皮細胞に発現するTLRの種類や局在を制御することで、共生すべき細菌を選択しているといえる。

さらに、腸管での共生細菌の選択に重要な役割を果た

しているのが免疫グロブリンA（IgA）である。小腸にはパイエル板と呼ばれる腸間膜リンパ組織が点在しており、上皮領域内のM細胞と呼ばれる上皮細胞が腸管内腔の細菌をパイエル板の中に取り込んでいる。細菌抗原を受け取った樹状細胞がT細胞を活性化し、B細胞が抗体産生細胞へと分化するとIgAが産生される。このIgAは腸管上皮細胞を通り抜けて腸管内腔に分泌され、病原性細菌に結合して感染を防いでいる。

実は、IgAは腸内細菌にも結合し、細菌叢を制御していることがわかってきた。腸管では、セグメント細菌と呼ばれる腸内細菌が腸管上皮細胞に密着して共生しており、IgAを産生しないマウスでは異常に増殖するが、健全なマウスではこれに特異的なIgAが産生されることで増殖が制限されている<sup>3)</sup>。また、ヘルパーT細胞の免疫抑制受容体が欠損したマウスでは、ヘルパーT細胞が異常に増殖してB細胞に過剰に作用することで、細菌への結合力が低いIgAを産生するB細胞が増加する。その結果、健全なマウスに多い*Bifidobacterium*属や*Bacteroides*属は減少し、ほとんどいないはずの*Enterobacteriaceae*科細菌が著しく増加してしまう<sup>4)</sup>。最近では、健全なマウスの小腸から単離されたあるIgAは、細菌のセリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼの特定のアミノ酸配列を識別し、*Lactobacillus*属には結合しないが、大腸菌には結合して増殖を抑制することが報告されている<sup>5)</sup>。このように、わたしたち宿主は腸管免疫系を介してIgAの特異性や結合力を制御することで、共生する腸内細菌をコントロールしていることが明らかになってきた。

細菌と出会ったときに、わたしたちの腸管で起こる免疫応答は実に複雑かつ巧妙であり、ここに記したのはその一端に過ぎない。腸管免疫系を介した細菌との共生のメカニズムのさらなる理解が、腸内フローラの制御を可能とするプロバイオティクス、新たなワクチンや医薬品の開発につながることを期待したい。

- 1) Hooper, L. V. *et al.*: *Nat. Rev. Immunol.*, **10**, 159 (2010).
- 2) Abreu, M. T. *et al.*: *Nat. Rev. Immunol.*, **10**, 131 (2010).
- 3) Suzuki, K. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 1981 (2004).
- 4) Kawamoto, S. *et al.*: *Science*, **336**, 485 (2012).
- 5) Okai, S. *et al.*: *Nat. Microbiol.*, **1**, 16103 (2016).