

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16788

研究課題名(和文)食物に含まれる抗原は腸に発生する癌の制御因子となるのか？

研究課題名(英文)Can food antigen be a factor regulating intestinal tumorigenesis?

研究代表者

佐々木 崇晴 (Sasaki, Takaharu)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・客員研究員

研究者番号：60779718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腸管は様々な食物成分や腸内細菌に曝されており、これらが腸管の免疫系制御に働く。近年、食物に含まれる10kDa以上の分子(食物抗原)が小腸の免疫細胞の誘導に働くことが報告された。本研究では食物抗原が免疫系の誘導を介して消化器腫瘍の制御に働くのではないかと考えて研究を行った。消化器腫瘍を自然発症するAPC^{min}マウスを用いて実験を行った結果、食物抗原が小腸腫瘍の発生を抑制することが分かった。さらに、小腸の免疫誘導組織であるパイエル板が腫瘍の発生抑制に働くと共に、食物抗原による免疫系の誘導に関与することを明らかにした。以上から、食物抗原がパイエル板を介して小腸腫瘍の発生を抑えることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小腸腫瘍は発生数が少ない疾患であるが、発見が遅れることが多く予防策を考えることも難しいとされている。本研究は食物抗原が小腸腫瘍の形成を抑制することを示し、そこにパイエル板が関与することを示唆した初めての研究成果である。したがって、小腸腫瘍の予防策を考える上で新しい方法開発へとつながる可能性を秘めた研究となったと考えられる。今後は免疫系との関係性においてより詳細に食物抗原が腫瘍を抑制するメカニズムについて探ることにより食物抗原の機能がより詳細に解明され、その重要性がより明確に分かっていくことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Gut is constantly exposed to various components such as food ingredients and microbiota. It has been reported that food antigen can induce small intestinal immune system. In this study, we aimed to examine whether food antigen acts as a regulator of intestinal tumorigenesis. By utilizing APC^{min} mice, which spontaneously give rise to intestinal tumorigenesis, we discovered that food antigen suppresses small intestinal tumorigenesis. Besides, Peyer's patches had a role in the suppression of the tumorigenesis, and were involved in the induction of small intestinal immune cells by food antigen. These data suggest that induction of intestinal immune cells by food antigen via Peyer's patches suppresses small intestinal tumorigenesis.

研究分野：免疫学、生化学

キーワード：食物抗原 消化器腫瘍 パイエル板 腸管免疫 T細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

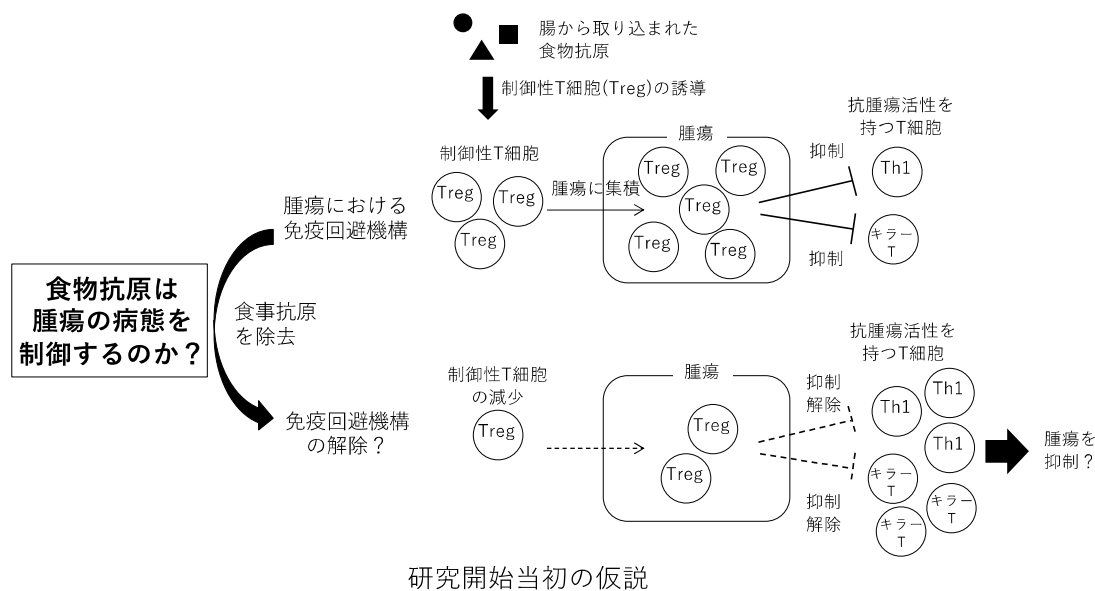
1. 研究開始当初の背景

日本における 2016 年の疾患別死亡原因の第一位が癌である。その内訳は、第一位が肺がん、第二位が大腸癌、第三位が胃癌となっており、消化器腫瘍は日本の健康問題のひとつである。消化器腫瘍を含め、腫瘍の病態には T 細胞という免疫細胞が影響を与えることが知られている。T 細胞はヘルパー T 細胞とキラー T 細胞に分類され、さらにヘルパー T 細胞は更にヘルパー 1 型、2 型、17 型と制御性 T 細胞の 4 種類に分類される。このうちキラー T 細胞やヘルパー 1 型 T 細胞は腫瘍の抑制に、制御性 T 細胞は腫瘍の促進に働くことが知られる。特に制御性 T 細胞は抗腫瘍効果を有する他の免疫細胞の機能を抑制することにより、腫瘍の病巣が免疫系からの攻撃を逃れる機構（免疫回避機構）に必要である。

一方、消化管は食物に含まれる成分や腸内細菌に常に曝されており、これらが腫瘍の病態に影響を与えることが知られている。研究開始当初、韓国の研究チームにより食物抗原が小腸における制御性 T 細胞の誘導に働くことが報告された (Kim et al., 2016, Science)。このことから、食物抗原によって誘導される制御性 T 細胞が抗癌作用を有する他の免疫細胞の機能を抑えるのではないかと着想し、食物抗原が消化器腫瘍の発生を促進する可能性を仮説として考えていた。

また、食物抗原がどのように吸収されて免疫細胞に受け渡され、T 細胞の誘導に働くのかという点についても不明であった。小腸にはパイエル板と呼ばれる免疫誘導組織が点在している。パイエル板の粘膜側を覆う濾胞関連上皮層 (Follicle-associated epithelium; FAE) に存在する上皮細胞のひとつである M 細胞 (Microfold cells) は細菌などが取り込まれることが知られていた。しかしながら、パイエル板が食物抗原の取り込み場所となっているのか、あるいは食物抗原による恒常的な腸管免疫系の誘導に関与しているかは不明であった。

以上から、食物抗原が免疫細胞を誘導する機構に着目し、消化器腫瘍に与える影響について解析を行うこととした。



2. 研究の目的

(1) これまで、食物抗原が小腸における制御性 T 細胞やヘルパー 1 型 T 細胞の誘導に働くことは知られていたが、キラー T 細胞の誘導に働くのか不明であった。そこで、食物抗原が小腸キラー T 細胞の誘導に対する影響について調べることにした。

(2) 食物抗原が腸管免疫系の主要な制御因子であることが報告され始めたが、消化器腫瘍の発生に影響を与えるのか検証する。

(3) 食物抗原による免疫系の誘導にパイエル板が関与しているのか検証する。

3. 研究の方法

韓国の研究グループの報告に則り、アミノ酸や水溶性ビタミン、ミネラルを水に溶解させた餌、脂溶性ビタミンなどの脂溶性成分を大豆油に溶解させた餌を用意し、10kDa 以上の不純物を限外濾過によって除去することによって無抗原食を作製した。野生型マウスもしくは消化器腫瘍を自然発症する APC^{min} マウスにこの餌を 5-6 週間与え、実体顕微鏡下で腸管の腫瘍数を数えると

ともに、腸管の免疫細胞の解析をフローサイトメトリーによって行った。また、パイエル板欠損マウスは妊娠マウス(E14.5)に抗 IL-7R α 抗体(A7R34)を尾静脈投与することによって作製し、このマウスにも無抗原食を与えて小腸の免疫細胞の解析を行った。

4. 研究成果

(1) 食物抗原が腸の T 細胞誘導に与える影響を調べるため、野生型マウスを無抗原食で飼育した。その結果、これまでに報告があった小腸粘膜固有層の制御性 T 細胞やヘルパー 1 型 T 細胞の減少のほか、キラー T 細胞の減少も見られた。一方、大腸のキラー T 細胞の数には影響がなかった。したがって、食物抗原が小腸のキラー T 細胞の誘導に働く可能性が示唆された。更に、無抗原食に 66kDa のタンパク質であるウシ血清アルブミン (Bovine serum albumin, BSA) を溶解させて野生型マウスに与えた結果、これら 3 つの小腸 T 細胞の数が回復した。以上の結果から、食物抗原は小腸の制御性 T 細胞やヘルパー T 細胞のみならず、小腸キラー T 細胞を誘導することが明らかになった。また、小腸の免疫誘導組織であるパイエル板の T 細胞の数も無抗原食の摂取によって減少し、無抗原食に BSA を溶解させることによって回復した。したがって、食物抗原による小腸 T 細胞の誘導にパイエル板が関与している可能性が示唆された。

(2) APCmin マウスを無抗原食で飼育したところ、当初の予想に反し、小腸腫瘍の増加が見られた。また、野生型マウスで解析を行った場合と同様に、小腸粘膜固有層に存在するヘルパー 1 型 T 細胞、制御性 T 細胞だけでなく、キラー T 細胞の数の減少も見られた。無抗原食に BSA を溶解させ APCmin マウスに与えると小腸のヘルパー 1 型 T 細胞、制御性 T 細胞、キラー T 細胞の数が増加すると共に、小腸腫瘍の数が通常食で飼育した APCmin マウスと同程度まで減少した。以上から、当初の予想とは異なった結果が得られたものの、食物抗原が小腸腫瘍を抑制し、ここに食物抗原による免疫系の誘導が関与することが示唆された。

(3) 無抗原食で飼育した野生型マウスにおいてパイエル板 T 細胞の減少が見られたことから、食物抗原による小腸 T 細胞の誘導にパイエル板が重要である可能性が考えられた。この可能性を検証するため、抗 IL-7R α 抗体を尾静脈投与した野生型妊娠マウスより生まれたパイエル板欠損マウスを無抗原食で飼育し、腸管の免疫細胞の解析を行った。その結果、通常食で飼育したパイエル板欠損マウス的小腸において T 細胞の減少が見られた。一方、無抗原食条件下では、パイエル板を欠損させてもそれ以上小腸の T 細胞は減少しなかった。このことから、食物抗原による小腸 T 細胞の誘導にパイエル板が関与することが明らかとなった。さらに、抗 IL-7R α 抗体を妊娠 APCmin マウスに投与して得たパイエル板欠損 APCmin マウスでも小腸の T 細胞の減少が見られるとともに、小腸腫瘍の増加が観察された。したがって、パイエル板が小腸腫瘍の形成抑制にも重要であることが分かった。

以上の研究成果から、本研究における研究目的をおおむね順調に達成したことが示された。本研究成果は食物抗原が腫瘍の病態に影響を与えることを示した初めての成果であり、小腸腫瘍の予防策を考える上で新しい道を開く可能性を秘めた研究となったと考えられる。今後はパイエル板がどのように食物抗原を取り込み小腸免疫系の誘導や腫瘍の抑制に関与するかという観点にて研究を進める事により、食物抗原と腸管免疫系との関係性についてより詳細に研究を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 佐々木崇晴、大野博司 | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 食物抗原とイムノグロブリンAの産生・誘導 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科 | 6. 最初と最後の頁 109-114 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|