

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00509

研究課題名（和文）腸-骨髄連関を介した免疫系の絶食応答の解明

研究課題名（英文）Starvation response of the immune system along the gut-bone marrow axis

研究代表者

長谷 耕二（Hase, Koji）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・教授

研究者番号：20359714

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,700,000円

研究成果の概要（和文）：これまで知見から、腸-骨髄連関（gut-bone marrow axis）という新たな免疫経路の存在が明らかとなったものの、そのリンパ球動態を制御する分子基盤、生理的意義など多くの課題が残されている。本研究では、経口寛容の誘導における栄養シグナルの重要性を明らかにした。さらに栄養シグナルは抗原特異的なTreg細胞の誘導に必須であることを示した。また、絶食時におけるリンパ球骨髄ホーミングを担うケモカイン産生細胞を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

哺乳類においても、間歇的絶食やカロリー制限がメタボリック症候群を改善し寿命を伸長することが報告されるなど注目を集めている。一方で、免疫系の絶食応答に関する研究は萌芽的である。このような状況下、本研究では世界に先駆けて腸管免疫系の絶食応答に着手し、経口寛容の誘導における栄養シグナルが必須であることを明らかにした。経口寛容の低下はアレルギー疾患の発症などにつながることから、間歇的絶食やカロリー制限の実施においては留意すべきと思われる。

研究成果の概要（英文）：We have revealed the gut-bone marrow axis; however, many issues remain, including the molecular basis for the regulation of lymphocyte dynamics and its physiological significance. In this study, we clarified the importance of nutritional signals in the induction of oral tolerance. Furthermore, we showed that nutritional signals are essential for the induction of antigen-specific Treg cells. We also identified chemokine-producing cells responsible for lymphocyte bone marrow homing during fasting.

研究分野：免疫学

キーワード：腸管免疫 栄養シグナル 経口寛容

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物において進化してきた獲得免疫系は強力な生体防御機能と免疫記憶をもたらす一方で、大量のレパトアの形成や急速なクローン増殖など大量のエネルギーを消費するという負の側面を伴う。特に、恒常的に食物や腸内細菌に暴露され続けている腸管免疫系では、IgA クラススイッチを初めとする胚中心反応が活発に行われている。このような免疫応答に伴うエネルギーの消費は栄養不十分な環境下では、個体の生存に不利に働く可能性がある。

しかし、申請者のこれまでの研究から、絶食時にはパイエル板の免疫応答はシャットダウンされ、抗原にまだ暴露されていないナイーブ B 細胞は骨髄へ移行して再摂食時までリザーブされる事実を見出している。このようなパイエル板の絶食応答は、免疫応答に伴うエネルギーコストを削減する上で重要であるとともに、胚中心細胞の消失による免疫記憶のリセットといった副次的作用をもたらす。しかしながら、このような絶食応答のメカニズムや生理学的意義については不明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

これまで知見から、腸-骨髄連関 (gut-bone marrow axis) という新たな免疫経路の存在が明らかとなったものの、そのリンパ球動態を制御する分子基盤、生理的意義など多くの課題が残されている。そこで、本研究では経口寛容の誘導における栄養シグナルの重要性を検証した。さらに、絶食時におけるリンパ球骨髄ホーミング制御メカニズムの解析を行った。

3. 研究の方法

経口免疫寛容を評価するために 25 mg のオブアルブミン (OVA) を経口投与した後、OVA/CFA を投与して皮下感作を行った。その後、少量の OVA を耳介に投与し、遅延型過敏 (DTH) 反応を観察した (図 1)。抗原特異的 Treg 誘導を調べるために、野生型マウスに、OT-II Tg マウスより単離した OVA 特異的ナイーブ T 細胞を移入した後、絶食を施して、OVA を単回経口投与した。その後、腸間膜リンパ節における OT-II⁺ Treg 細胞をフローサイトメトリーによって解析した。絶食時における B 細胞ホーミング因子発現細胞を同定するために、骨組織を破壊して細胞を調整し、細胞ソーティングを実施し、遺伝子発現を比較した。

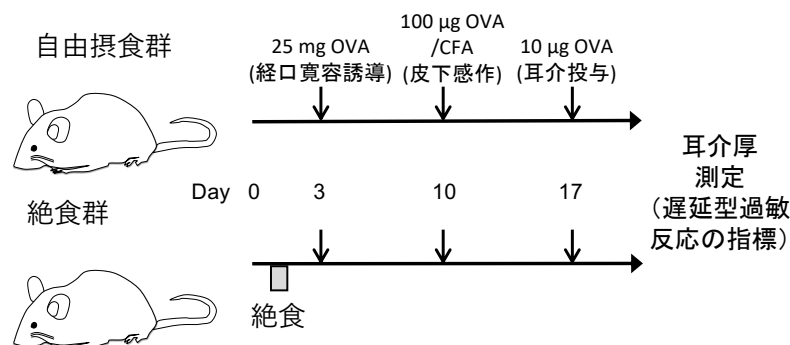


図1. 経口免疫寛容の試験プロトコルを示す。OVA: 卵白アルブミン。CFA: 完全フロイントアジュバント。

さらに骨組織細胞のシングルセル RNA 解析を実施し、B 細胞ホーミング因子発現細胞の性状解

析を実施した。

4. 研究成果

1) 経口免疫寛容の誘導における栄養シグナルの重要性の検証

腸管では無害な食事抗原に対して免疫寛容を誘導する経口免疫寛容 (oral tolerance) と呼ばれる仕組みが存在し、パイエル板や腸間膜リンパ節が主要な役割を果たしている。経口免疫寛容モデルにおいて、自由摂食マウスではDTH反応が抑制された。一方、絶食を施したマウスではDTH反応の有意な抑制が認められなかったことから、経口寛容がキャンセルされることが判明した。これより、栄養シグナルは経口免疫応答の誘導に必須であることが判明した。

経口寛容の誘導経路は複数提唱されているが、最も主要な経路は、食物抗原を取り込んだCD103⁺樹状細胞が、ナイーブT細胞への抗原提示を介して、抗原特異的な制御性T (Treg) 細胞を誘導するというものである。そこでまず、抗原特異的Treg誘導を調べるために、野生型マウスに、OT-II Tgマウスより単離したOVA特異的ナイーブT細胞を移入した後、絶食を施して、OVAを単回経口投与した。その結果、通常マウスでは腸間膜リンパ節のOVA特異的Tregの分化誘導と増殖が観察されたが、絶食マウスにおいてこれらの反応は認められなかった。絶食時にはパイエル板のCD103⁺樹状細胞が減少するとの知見が得られており、そのメカニズムを調べるために、どの食事成分がCD103⁺樹状細胞の維持に重要であるか明らかにした。

2) 絶食時におけるリンパ球骨髄ホーミング制御メカニズムの解析

これまでに、絶食期にはパイエル板ではCXCL13の発現が減少するが、骨髄では逆に産生が高まるとの知見が得られている。CXCL13はB細胞の遊走に必須のケモカインであるが、骨髄での発現はこれまで知られていなかった。そこで骨髄や骨組織細胞から細胞を分画し、CXCL13の発現を調べた結果、CD45陰性画分に発現が観察されたことから、非免疫細胞が産生していることが判明した。CD45陰性画分のシングルセルRNA-seq解析を実施した結果、骨組織において絶食時にのみCXCL13発現を高める細胞サブセットを同定した。また遺伝子発現パターンから本細胞集団の特徴が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakamura A, Hase K. et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Symbiotic polyamine metabolism regulates epithelial proliferation and macrophage differentiation in the colon.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22212-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Y, Hase K, Tobe K et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 Gut microbiota, determined by dietary nutrients, drive modification of the plasma lipid profile and insulin resistance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.102445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kinashi Y and Hase K	4. 巻 12
2. 論文標題 Partners in Leaky Gut syndrome: intestinal dysbiosis and autoimmunity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 673708
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.673708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto R, Hase K et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 A Retinoid X Receptor agonist directed to the large intestine ameliorates T-cell-mediated colitis in mce.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Pharmacol. 2021, 12:	6. 最初と最後の頁 715752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2021.715752.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoki R, Clarke JM, Hase K et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Commensal microbe-derived acetate suppresses NAFLD/NASH development via hepatic FFAR2 signalling in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiome	6. 最初と最後の頁 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40168-021-01125-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Oya Y, Hase K et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Characterization of M Cells in Tear Duct-Associated Lymphoid Tissue of Mice: A Potential Role in Immunosurveillance on the Ocular Surface.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 779709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.779709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi D, Clarke JM, Hase K. et al.,	4. 巻 58
2. 論文標題 Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102913-102913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura A and Hase K. et al.,	4. 巻 693
2. 論文標題 Polyamines polarized Th2/Th9 cell-fate decision by regulating GATA3 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108587-108587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108587	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Yuzuriha K, Hase K, and KATAYAMA Y et al.,	4. 巻 39
2. 論文標題 Protection of gut microbiome from antibiotics: development of a vancomycin-specific adsorbent with high adsorption capacity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health	6. 最初と最後の頁 128-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2020-002	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Hino S, Hase K, and Morita T. et al.,	4. 巻 150
2. 論文標題 Mucin-Derived O-Glycans Act as Endogenous Fiber and Sustain Mucosal Immune Homeostasis via Short-Chain Fatty Acid Production in Rat Cecum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 2656-2665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jn/nxaa097	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kurashima Y, Hase K, and Kiyono H et al.,	4. 巻 12
2. 論文標題 Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21277-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okawa T, Motoyoshi N, and Hase K.,	4. 巻 11
2. 論文標題 Dietary Intervention Impacts Immune Cell Functions and Dynamics by Inducing Metabolic Rewiring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 623989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.623989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 腸内代謝物による免疫制御
3. 学会等名 第95回日本感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷耕二.
2. 発表標題 腸内代謝物による免疫・バリア修飾作用.
3. 学会等名 第25回腸内細菌学会学術集会.（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Hase
2. 発表標題 Symbiotic polyamine metabolism maintains gut immune homeostasis by regulating macrophage differentiation.
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (MMCB2020+1).（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Hase
2. 発表標題 Maternal microbiota during pregnancy facilitates metabolic programming of offspring.
3. 学会等名 International DOHaD Society Webinars for 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 腸内共生と免疫.
3. 学会等名 第28回日本血液代替学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 妊娠中の食物繊維摂取と腸内細菌叢変化が出生児の糖代謝に与える影響.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会 第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 腸管免疫系における絶食応答
3. 学会等名 第94回日本生化学会. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Hase
2. 発表標題 Maternal gut microbiota in pregnancy influences metabolism.
3. 学会等名 53rd Annual Meeting of the French Society for Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 母体腸内細菌による胎児疾患感受性の制御
3. 学会等名 第41回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Hase
2. 発表標題 Nutritional Signals regulate lymphocyte homing to gut-associated lymphoid tissue
3. 学会等名 The Korean Association of Immunologists (KAI) International Meeting 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 母体腸内細菌が産子の疾患感受性に与える影響
3. 学会等名 第11回慶應義塾生命科学シンポジウム～食と医科学フォーラム.（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Hase
2. 発表標題 Gut microbiota and diet shape the gut immune system
3. 学会等名 The 7th Cancer Epigenomics Symposium & Seminar on Hematologic Malignancies and Epigenetics.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Hase
2. 発表標題 Understanding of immune regulation in the gut.
3. 学会等名 The 49th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷耕二
2. 発表標題 腸内微生物による免疫修飾機構.
3. 学会等名 第23回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔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
研究分担者	河村 由紀 (Kawamura Yuki) (10392391)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・消化器病態生理研究室長 (82610)	
研究分担者	田久保 圭誉 (Takubo Keiyo) (50502788)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・生体恒常性プロジェクト長 (82610)	
研究分担者	松田 幹 (Matsuda Tsukasa) (20144131)	福島大学・食農学類・教授 (11601)	

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
---------	---------