

腸内細菌による粘膜バリア構築とその破綻に関する統合的理解



研究代表者	慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・教授	
	長谷 耕二（はせ こうじ）	研究者番号:20359714
研究課題情報	課題番号：23H05482	研究期間：2023年度～2027年度
	キーワード：粘膜バリア、IgA、腸内細菌、Tfh細胞	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

● 研究の全体像

バーネットのクローン選択説では、外来抗原に対して特異的な抗原受容体を持つリンパ球クローンのみが選択され、抗原を排除するとされている。本概念は基本的に抗原と抗原受容体が1対1対応することを原則としている。一方、腸管粘膜は食事や常在菌に由来する多様な抗原に常に曝露されており、粘膜防御のため多数のIgA陽性Bリンパ球が集積する。しかし、腸管粘膜では少数のIgAクローンが優位となりレパトア構成には大きな偏りがみられる。これより、腸管免疫系では幅広い外来抗原に反応可能な多重応答性クローンが選択されていると予想されるものの、詳細は不明である。

さらに、そのようなIgAクローンを誘導するためには、濾胞性ヘルパー-T（T follicular helper: Tfh）細胞が必須であるが、腸管におけるTfh細胞の誘導因子については十分に分かっていない（図1）。我々はこれまでに、基盤研究(A)（2020-2022）において、小腸パイエル板の胚中心反応の維持には食物由来の栄養シグナルが必須であることを示してきた。経口免疫寛容の誘導にも特定の栄養シグナルが必要であることを示してきた。そのため、絶食によって栄養シグナルが枯渇させると、IgA応答や経口免疫寛容の誘導は顕著に減弱する。

さらに、特定の食物成分が腸内細菌の制御を介してパイエル板のTfh細胞を誘導することもわかってきた。そこで、本研究ではまず小腸に存在するTfh細胞誘導菌を特定するとともに、Tfh細胞により誘導された分泌型IgAの多重応答性を検証する。さらに、慢性炎症に伴うディスバイオーシスが粘膜バリアに与える影響を検証する。以上の研究を通じて、粘膜免疫応答の根幹を成す『IgAバリアの構築とその破壊による炎症病態形成』に関する包括的な理解を目指す。

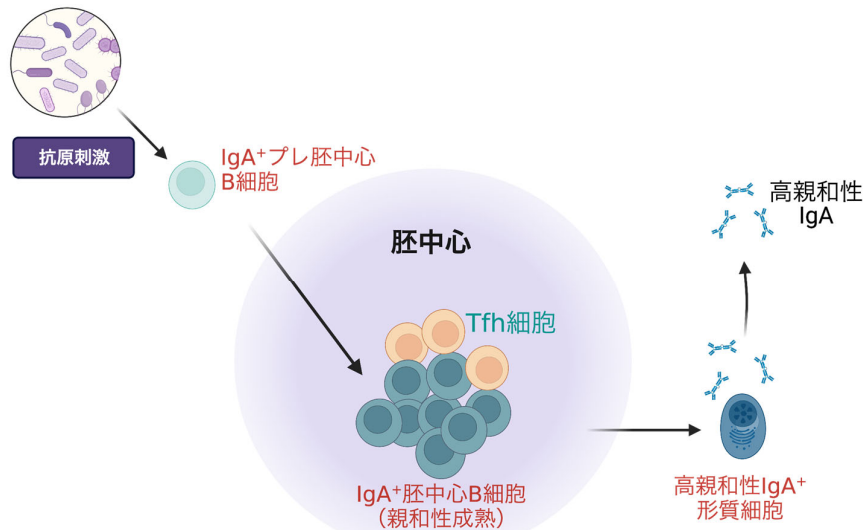


図1 高親和性IgAの産生経路. Created with BioRender.com.

● 背景：IgAバリアの低下と疾患の発症

腸管粘膜には毎日数グラムもの二量体IgAが分泌されている。分泌型IgAは、外来異物が上皮に付着するのを抑制するとともに、腸内細菌叢のバランス維持にも貢献している。そのため、高親和性IgAを欠損するマウスは、小腸の腸内細菌過剰増殖とバリア低下を示す。また、選択的IgA欠損症の患者はバリア機能の低下により、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患を高頻度に発症する。さらに、二量体IgAの粘膜への輸送を担うポリIg受容体の遺伝子変異は炎症性腸疾患の発症と関連する。このようにIgAは粘膜における第一線のバリアとして、免疫関連疾患の抑制に欠かせない働きをしている。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

パイエル板などの粘膜関連リンパ組織では、IgAへのクラススイッチと親和性成熟といった胚中心反応が活発に誘導されている。こうした胚中心反応の誘導において中心的役割を果たすのはTfh細胞である。パイエル板にはTfh細胞が非常に多く存在し、IgA応答において欠かせない役割を担っている。しかしながら、その免疫学的重要性にも関わらず、Tfh細胞の分化を促す環境因子については不明な点が多い。無菌マウスではTfh細胞が顕著に減少することから、腸内細菌の定着がTfh細胞の誘導に必須である事は間違いがないが、その誘導菌種については不明である。

そこで本研究では、特定の食事因子によって変動を受ける菌叢に着目し、Tfh細胞の誘導に関与する菌種の同定を試み、さらにその誘導メカニズムを明らかにする。さらにTfh細胞依存的に産生された高親和性IgA抗体の多重応答性や疾患予防との関連を調べることで、粘膜バリア機構の構築における生物学的重要性を明らかにする。

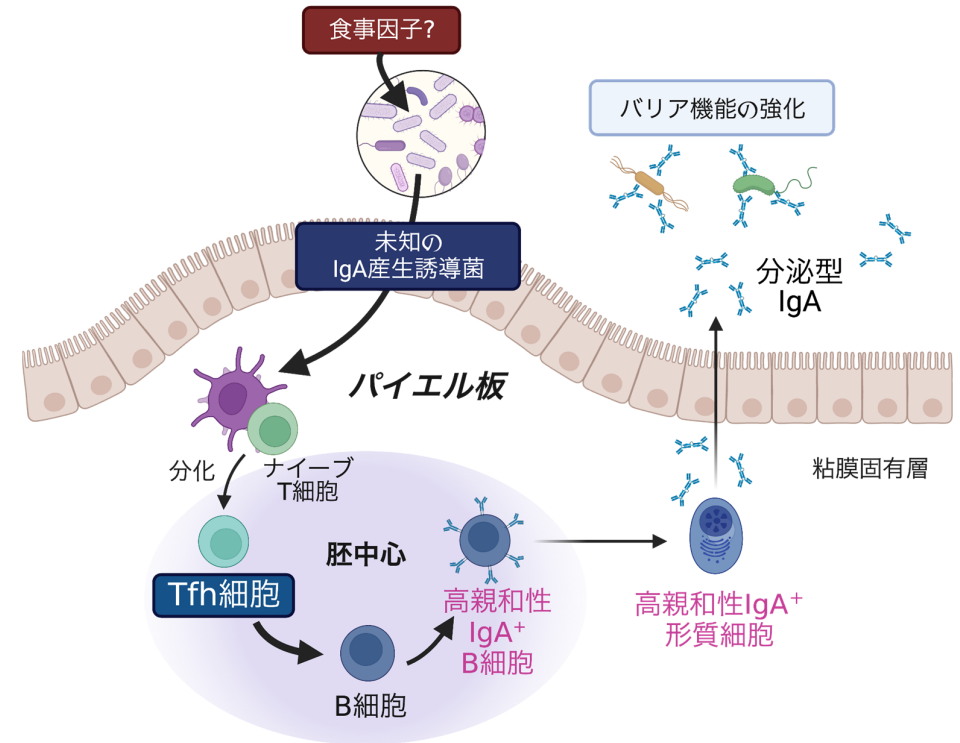


図2 本研究計画の概要. Created with BioRender.com.