

シンポジウム 2-3

腸管におけるT細胞応答における腸内共生菌の役割

○本田賢也¹, 新 幸二¹, 田ノ上大¹, 島龍一郎²,

百瀬愛佳⁴, 桑原知巳³, 今岡明美², 梅崎良則², 伊藤喜久治⁴

¹東京大学大学院医学系研究科・免疫学講座, ²ヤクルト中央研究所,

³徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・分子細菌学分野,

⁴東京大学大学院農学生命科学研究科・獣医公衆衛生学研究室

転写因子Foxp3を発現する制御性T細胞 (regulatory T cell, Treg) は, 自己反応性T細胞の増殖・活性化を抑え, 免疫寛容の維持, 過剰な免疫応答の抑制に特化した細胞である. Treg細胞の分化にはTGF- β の存在が必要であることが知られている. Treg細胞およびTreg細胞の産生する抗炎症性サイトカインIL-10が, 腸管免疫系のホメオスタシス維持に重要であることがすでに明らかとなっている. 本研究では, 腸内細菌の特にクロストリジウム属菌が, 腸管のTreg細胞増加に貢献していることを示した.

まず, 無菌マウスとSPF環境下で飼育したマウスの, 大腸粘膜固有層のTreg細胞数を比較した. その結果, 無菌マウスでは大腸Treg細胞数が著明に減少していることが明らかとなった. 特に, IL-10を高産生するTreg細胞分画が優位に減少していた. このことから, 腸内細菌の存在が, 大腸Treg細胞, 特にIL-10産生性Treg細胞の集積を促進していると考えられた. 次に, どのような細菌種がTreg細胞を誘導するのかを検討するため, SPFマウスにバンコマイシン (主にグラム陽性菌に対する抗菌スペクトルを持つ) またはポリミキシンB (主にグラム陰性菌に対する抗菌スペクトルを持つ) の経口投与実験を行った. その結果, バンコマイシン投与群において大腸Treg細胞の減少が観察された. 次に, 無菌マウスに, SPFマウス由来のクロロホルム処理便 (即ち芽胞形成細菌群) を投与したところ, 著明なTreg細胞誘導が観察された. これらの結果から, グラム陽性でかつ芽胞を形成する腸内細菌が, Treg細胞の集積に関与していることが示唆された.

グラム陽性でかつ芽胞を形成するとして腸内に最も多く存在するのはクロストリジウム属菌である. そこで無菌マウスに, 46菌株のクロストリジウム属菌 (その殆どがクラスターIV及びXIVaに属する46菌株) を混合したものを投与したところ, 著明な大腸Treg細胞の増加が観察された. さらに誘導されたTreg細胞はIL-10を高発現していた. そのようなTreg細胞の増加は, ラクトバチルス属菌, セグメント細菌, バクテロイデス属菌などの腸内細菌種の投与では観察されなかった. また, Treg細胞の分化にはTGF- β の存在が必要であることが知られているが, クロストリジウム属菌の存在は大腸上皮細胞におけるTGF- β 産生を促進した. 従って, クロストリジウム属菌は, 大腸上皮細胞におけるTGF- β 産生増加を介して, IL-10産生性Treg細胞の分化を誘導していると考えられた.

制御性T細胞は, 自己免疫疾患やアレルギーに深く関わる細胞である. 我々の研究結果は, こうした疾患の治療に応用できる可能性がある.

参考文献

1. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K*. **Science**. 331: 337-341. (2011)
2. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K*, Littman DR*. **Cell**. 139: 485-498. (2009)
3. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K*, Takeda K*. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. **Nature**. 455: 808-812. (2008)

Regulation of T Cell Responses by Intestinal Commensal Bacteria

○Kenya Honda¹, Koji Atarashi¹, Takeshi Tanoue¹, Tatsuichiro Shima², Aika Momose⁴,
Tomomi Kuwahara³, Akemi Imaoka², Yoshinori Umesaki², Kikuji Itoh⁴

¹Department of Immunology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,

²Yakult Central Institute for Microbiological Research,

³Department of Molecular Bacteriology, The University of Tokushima Graduate School,

⁴Department of Veterinary Public Health, The University of Tokyo

CD4 + T regulatory cells (Tregs), expressing the Foxp3 transcription factor, play a critical role in the maintenance of immune homeostasis. Here, we show that Tregs are highly abundant in intestinal lamina propria. The induction of colonic Tregs is dependent on commensal bacteria with specialized properties. Among the indigenous commensal bacteria, the spore-forming and Gram-positive component *Clostridium* spp. belonging to clusters IV and XIVa are outstanding inducers of Tregs in the colon. Colonization of mice by a defined mix of 46 strains of *Clostridium* spp. provided an environment rich in transforming growth factor- β (TGF- β) and affected Foxp3 + Treg number and function in the colon.

Intestinal Foxp3 + Tregs exert their immunosuppressive activity, at least in part, through IL-10 production. The colonization of *Clostridium* spp. sufficiently induced the accumulation of functionally competent IL-10 + Tregs. These findings suggest that *Clostridium* not only increase the number of Tregs but also induce a shift in the composition of Tregs in the colonic LP, particularly through accumulation of the IL-10 + subset of Tregs.

Identifying the molecular mechanisms underlying the *Clostridium*-host crosstalk will provide invaluable information toward understanding how the gut microbiota regulates immune homeostasis and may suggest potential therapeutic options for treating human autoimmune diseases and allergies.

References

1. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K*. **Science**. 331: 337-341. (2011)
2. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K*, Littman DR*. **Cell**. 139: 485-498. (2009)
3. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K*, Takeda K*. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. **Nature**. 455: 808-812. (2008)