シンポジウム 1-1

IgA 糖鎖による腸内共生細菌の機能制御

Impact of intestinal IgA glycome on shaping symbiotic microbiome landscape

鈴木敬一朗
理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜免疫研究チーム
Keiichiro Suzuki
Laboratory for Mucosal Immunity Center for Integrative Medical Sciences (IMS)
RIKEN Yokohama

IgA は腸管内腔に多量に分泌され，常在細菌の表面に結合して細菌叢の構成と機能に重大な影響を与えている．IgA と腸内細菌の結合には，抗原 - 抗体反応によるものと糖鎖を介するものとが存在する．IgA が細菌抗原を特異的に認識する場合は，凝集塊などを形成することによって病原菌の排除を促進することが報告されている．しかし，糖鎖を介した IgA- 細菌間の結合が腸管恒常性の維持にどのような影響を与えているのかは不明である．

我々は，強い糖鎖修飾を受けており，かつ卵白アルブミンを特異的に認識する単クローン IgA（7-6IgA）を作製した．7-6IgA は，抗原認識部位ではなく糖鎖を介して様々な細菌培養株に結合したが，なかでもヒトの主要な腸内細菌である *Bacteroides thetaiotaomicron*（*B.theta*）の表面に効率よく結合した．7-6IgA と *B.theta* の腸管内における相互作用を解析するために，T/B 細胞を持たない Rag 欠損マウスの皮下に 7-6IgA ミエローマ細胞を接種すると同時に *B.theta* を定着させる実験を行なった．このマウスでは，抗体として 7-6IgA のみを産生する．盲腸内容物における細菌の RNA-Seq を行ったところ，*B.theta* の遺伝子発現プロファイルは 7-6IgA の有無で大きく変化することが明らかとなった．これらの変動遺伝子のなかで，7-6IgA により有意に発現が上昇し，様々な *Bacteroides* 細菌でホモログ遺伝子が保存されている機能未知の遺伝子に注目した．この遺伝子群は，大腸粘液中で高発現することが明らかとなり，Mucus Associated Functional Factor（MAFF）と呼ぶこととした．MAFF 欠損 *B.theta* を作製したところ，SPF マウスの腸内では明らかに野生型 *B.theta* とは機能が変化していたが，無菌マウスにモノコロナイズした場合には大きな違いを認めなかった．したがって，MAFF は *B.theta* と他の細菌種との相互作用において機能を発揮する分子である事が明らかとなった．次に，SPF マウスに野生型あるいは MAFF 欠損 *B.theta* を定着させて 4 週間後にデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）腸炎を誘導した．MAFF 欠損株を定着させたマウスでは，DSS の投与により激しい腸炎を発症したが，野生型の *B.theta* を定着させた場合には腸炎発症が著しく抑制された．

以上より，腸管 IgA は糖鎖を介して腸内細菌の機能と構成に重大な影響を与えることが示された．MAFF がどのようなメカニズムで他の細菌種との相互作用に働いているのか，また，IgA の糖鎖のなかでどのような構造の糖鎖が役割を果たしているのかは不明であり，今後の研究課題である．これらの研究によって，複雑な腸内細菌間の相互作用の理解に迫り，新しい腸炎治療や予防法の開発に資することを期待したい．