

## シンポジウム 2-3

免疫グロブリン A を介した  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞による腸内細菌制御  
The regulation of gut microbiota by  $\text{Foxp3}^+$  T cells and IgA

河本新平

理化学研究所統合生命医科学研究センター粘膜免疫研究チーム

Shimpei Kawamoto

Laboratory for Mucosal Immunity, IMS-RCI, RIKEN

総数 100 兆個, 1,000 種類以上にも及ぶ腸内細菌により構成される腸内細菌叢は, 一層の上皮細胞層のみで宿主の体と隔てられているため, 宿主免疫系と密接な相互作用を形成している. 腸内細菌叢の刺激を常に受けている腸管免疫系は, 大量の免疫グロブリン A (IgA) を腸管内腔へと分泌し, 腸内細菌叢のバランスを維持していることが知られている. 腸管 IgA は, 主にパイエル板の胚中心において濾胞性ヘルパー T 細胞 ( $\text{T}_{\text{FH}}$  細胞) と呼ばれる T 細胞依存的に産生される. 興味深いことに, 我々のこれまでの研究から, 免疫応答に抑制的に働く制御性 T 細胞 ( $\text{Foxp3}^+$ T 細胞) が, パイエル板においてのみ  $\text{T}_{\text{FH}}$  細胞に分化転換し, 胚中心の誘導及び IgA 産生に関与していることが明らかとなった. この結果は,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞が IgA を介して腸内細菌叢を制御していることを示唆するものの,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞と IgA の 2 つの因子がどのように腸内細菌叢を制御しているのかについてこれまで不明であった.

そこでまず,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞が腸内細菌叢にどのような影響を与えているのかを明らかにするため,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞を含めた種々の T 細胞を T 細胞欠損マウスに移入し, それらのマウスにおける腸内細菌叢の変化を検討した. その結果,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞を移入したマウスにおいて腸内細菌叢の多様性が有意に増加していることが明らかとなった. 特に,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞を腸管内で誘導する機能をもつことが知られるクロストリジウム属の腸内細菌の多様性が増加していたことから,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞とクロストリジウム属の腸内細菌の間には互いの誘導及び増殖を促す相互作用が形成されていることが示唆された. また,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞による腸内細菌叢の多様性増加には IgA の存在が重要であることが明らかとなった. 実際に,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞を移入したマウスにおいては, 正常マウスと同様に腸内細菌に特異的に結合する IgA が産生されており,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞が腸内細菌に特異的に結合する IgA の産生に関与することで, 腸内細菌叢の多様性や構成を制御していることが示唆された.

さらに, 腸内細菌叢が腸管免疫系にどのような影響を与えるのかを検討するため, 多様性が異なる 2 種類の腸内細菌叢を無菌マウスに定着させたところ, 多様性の低い腸内細菌叢に比べ多様性の高い腸内細菌叢を定着させたマウスにおいて, より効率的な腸管 IgA 誘導と  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞の増殖が腸管内で確認された. よって, バランスのとれた腸内細菌叢は, 効率的な  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞の増殖や IgA 産生に貢献することで腸管免疫系の成熟に寄与していることが示唆された.

以上の結果から,  $\text{Foxp3}^+$ T 細胞, IgA 及び腸内細菌叢の間に正の制御ループが形成されることにより, 腸管内の恒常性が保たれていることが明らかとなった.