

総説

腸管での多元的免疫ネットワークを介した生体防御と疾患

細見晃司¹⁾ 國澤 純¹⁻⁴⁾

- 1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト
- 2) 東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野・国際粘膜ワクチン開発研究センター
- 3) 大阪大学大学院 医学系研究科・薬学研究科・歯学研究科
- 4) 神戸大学大学院 医学研究科

連絡担当者：國澤 純

(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト)

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

Tel : +81-72-641-9871 Fax : +81-72-641-9872

E-mail : kunisawa@nibiohn.go.jp

【要約】

体内に存在する免疫細胞のうち半分以上が存在する腸管は、単なる消化・吸収組織としてだけではなく最大の免疫臓器としても機能している。免疫学的に見ると、腸管は多くの病原体の初発感染部位であると同時に食事や腸内細菌といった有益な異物も存在するユニークな環境にある。この特殊な免疫環境における生体防御と恒常性維持を担うため、腸管免疫システムは多種多様な細胞を備えるのと同時に、生体内や生体外の様々な分子を介し多角的に制御されている。なかでも最近特に注目されているのが腸内環境因子を介した免疫制御である。代表的な腸内環境因子である腸内細菌叢（腸内フローラ）についてはゲノム解析技術の発展もあり、免疫制御における実体が徐々に明らかになりつつある。また食事や栄養を介した免疫制御についても分子・細胞・個体レベルでのメカニズムが解明されつつある。本稿では腸内環境を介した免疫制御について著者らが得ている最近の知見も含め紹介したい。

キーワード：アレルギー、腸管免疫、共生細菌、粘膜ワクチン、脂質

【生体防御と免疫学的恒常性の維持に働く腸管免疫】

腸管は消化管という名が示す通り食物の消化と吸収を担う組織である。これらの食物の消化や吸収に伴う生命活動と共に、病原微生物が侵入してくる危険性が生じる。実際にロタウイルスやサルモネラといった多くの病原体が腸管を初発感染・病態形成部位としている。さらに腸管には病原微生物だけではなく腸内フローラと

総称される共生細菌も存在する。これら微生物に加え、食事成分の多くも生体にとっては異物である。すなわち腸管は生体にとって排除すべき有害な異物と共生もしくは摂取すべき有益な異物に同時に晒される可能性のある免疫学的にユニークな環境にある。そのため腸管には、病原体を認識・排除することで生体防御を担い、かつ有益な異物に対しては寛容や無視を示す独自の免疫システムが備えられている。これらユニークな免疫制御は腸管組織に存在する多種多様な免疫担当細胞が協調的に機能することで確立されている。一方で、腸管免疫系を介した免

受理：2015年4月27日

疫学的恒常性の破壊は、炎症性腸疾患や食物アレルギーに代表される腸管免疫疾患のリスク因子となる。近年の研究から、腸管免疫の発達と制御における腸内細菌や食事・栄養成分といった腸内環境因子の重要性が明らかとなってきた。本稿ではこれら腸内環境因子を介した免疫制御について概説したい。

【腸管生体防御因子としての分泌型 IgA 抗体】

様々な新興・再興感染症が世界規模で問題になっており、その中でワクチン開発の重要性が再認識されている。畜産ワクチンを含む現行のワクチンはそのほとんどが注射による接種である（表1）。注射型ワクチンは脾臓・血液を中心とした全身系免疫により体内に侵入してきた病原体そのものや病原体に感染した細胞を排除できるが、多くの病原体の初発感染部位である粘膜面における免疫誘導能には乏しい。一方、抗原を“吸う、飲む”などの方法でワクチン接種を行う粘膜ワクチンは、粘膜面での防御システムを構築できるということで注目されており、日本においても小児用にロタウイルスに対する経口ワクチンや、鶏用にニューカッスル病

などに対する点眼・噴霧・飲水投与型ワクチンが上市されている（表1）[12]。粘膜ワクチンの特徴としては、①全身免疫・粘膜免疫の双方に免疫応答を誘導可能であること、②注射型ワクチンと異なり噴霧や経口投与など非侵襲性の投与方法であること、③注射器、注射針が必要なく、医療廃棄の問題も少ないこと、などが挙げられる。すなわち、粘膜ワクチンは有効性と安全性、実用性の面から理想的なワクチンであるといえる [12]。

粘膜ワクチンにおいて重要なエフェクター分子はIgA抗体である（図1）[12]。腸管粘膜固有層にはIgA抗体を産生する多くの形質細胞が観察される。形質細胞から産生されたIgA抗体は、上皮細胞が発現するpoly immunoglobulin 受容体（pIgR）により管腔に分泌された後、病原体に結合し生体内への侵入を抑制する。さらに病原体が産生する毒素に対しては、毒素に結合することでその活性を中和し病態形成を阻害する。すなわち分泌型IgAは病原体が生体内に侵入する最初のステップ、もしくは病態形成部位で生体防御することができる機能を有している。

表1 日本国内で市販されている家畜用ワクチン

家畜	ワクチン	種類	効能・効果	投与方法	投与時期など
牛 ¹	牛5種混合	生	牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢粘膜病・牛バラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症の予防	筋肉注射	生後2週齢以降
	牛異常産3種混合	不活化	アカバネ病・チュウザン病・アイノウイルスによる異常産の予防	筋肉注射	春先、4週間隔で2回
	イバラキ病 ^a	生	イバラキ病の予防	筋肉注射	春先
	牛流行熱 ^a	不活化	牛流行熱の予防	筋肉注射	春先、4週間隔で2回
	牛ヘモフィルス	不活化	牛の伝染性血栓性髄膜炎の予防	筋肉注射	3~4週間隔で2回
	牛下痢5種混合	不活化	牛ロタウイルス病（3価）・牛コロナウイルス病・大腸菌症の予防	筋肉注射	妊娠牛に1か月間隔で2回
豚 ²	豚丹毒	生	豚丹毒の予防	皮下注射	生後30~60日齢
		不活化	豚丹毒の予防	筋肉注射	生後5週齢以降、3~5週間隔で2回
	豚日本脳炎	生	日本脳炎・死産の予防	皮下注射	春先~夏季
	豚日本脳炎・豚バルボ混合	生	日本脳炎・バルボウイルス感染症・死産の予防	皮下注射	春先~夏季
	豚流行性下痢・豚伝染性胃腸炎混合	生	子豚の流行性下痢（PED）・伝染性胃腸炎（TGE）の予防	筋肉注射	妊娠豚、分娩2週間前までに2回
鶏 ³	ニューカッスル ^b	生	鶏ニューカッスル病の予防	飲水投与	生後4、14、28日齢、以後2か月毎
	鶏伝染性気管支炎 ^b	生	鶏伝染性気管支炎の予防	飲水投与	生後4、14、28日齢、以後2か月毎
	鶏マイコプラズマ ^b	不活化	産卵率低下の軽減	筋肉注射	生後5週齢以降、1か月間隔で2回
	鶏ヘモフィルス ^b	不活化	鶏伝染性コリエーザの予防	筋肉注射	生後35日齢以降、2か月間隔で2回

¹その他に、炭疽、ボツリヌス症、気腫疽、悪性水腫など

²その他に、豚インフルエンザ、豚ヘモフィルス感染症、豚マイコプラズマ肺炎、萎縮性鼻炎、大腸菌症、豚コレラ、オーエスキー病など

³その他に、マレック病、サルモネラ、大腸菌症、鶏伝染性ファブリキウス嚢症、鶏脳脊髄炎、鶏痘、産卵低下症候群、コクシジウム症など

^{ab}混合ワクチンも用いられる。

[IgA 抗体高産生サブセットの同定]

著者らは腸管 IgA 抗体産生細胞を対象にした解析から、IgA 抗体を高産生する新しいサブセットを同定した [3]。腸管固有層に存在する IgA 陽性細胞を解析したところ、腸管 IgA 細胞は CD11b 分子の発現により二つに分類されることが判明した (図 1)。両細胞は共に均一な形をしており形質細胞としての形態的特徴を示す。また細胞マーカーも両者とも B220 陰性、CD19 弱陽性、CD138 陽性の形質細胞としての表現型を示した。しかしながらマイクロアレイ解析により両細胞の遺伝子レベルでの違いを検討したところ、CD11b 陽性 IgA 細胞は CD11b 陰性 IgA 細胞に比べ、cdc など細胞周期に関わる分子の遺伝子発現が高いことが判明した。また BrdU の取り込みや増殖細胞を標的とするシクロフォスファミドを用いた解析から

も、CD11b 陽性 IgA 細胞は強い増殖活性を示す細胞サブセットであることが判明した。さらに経口ワクチンに対する免疫応答を評価したところ、CD11b 陽性 IgA 細胞は IgA 抗体の産生能力の高い細胞であることが明らかとなった。

上記の結果から、IgA 抗体の産生能力の高い CD11b 陽性 IgA 細胞を誘導することが経口ワクチンの開発における重要な戦略であると考え、その誘導メカニズムを解析した。抗生物質を投与したマウスや無菌マウスにおいては CD11b 陽性 IgA 細胞の減少が認められたことから、CD11b 陽性 IgA 細胞は腸内細菌に依存して誘導されることが判明した (図 1) [2]。さらに腸管リンパ組織であるパイエル板のリンパ組織構造が必要であることも判明した (図 1)。パイエル板は、マウスでは 10 個程度、ヒトでは数百個小腸に存在している免疫誘導組織である。マウスにおいてパイエル板は、胎生 13 日

図 1

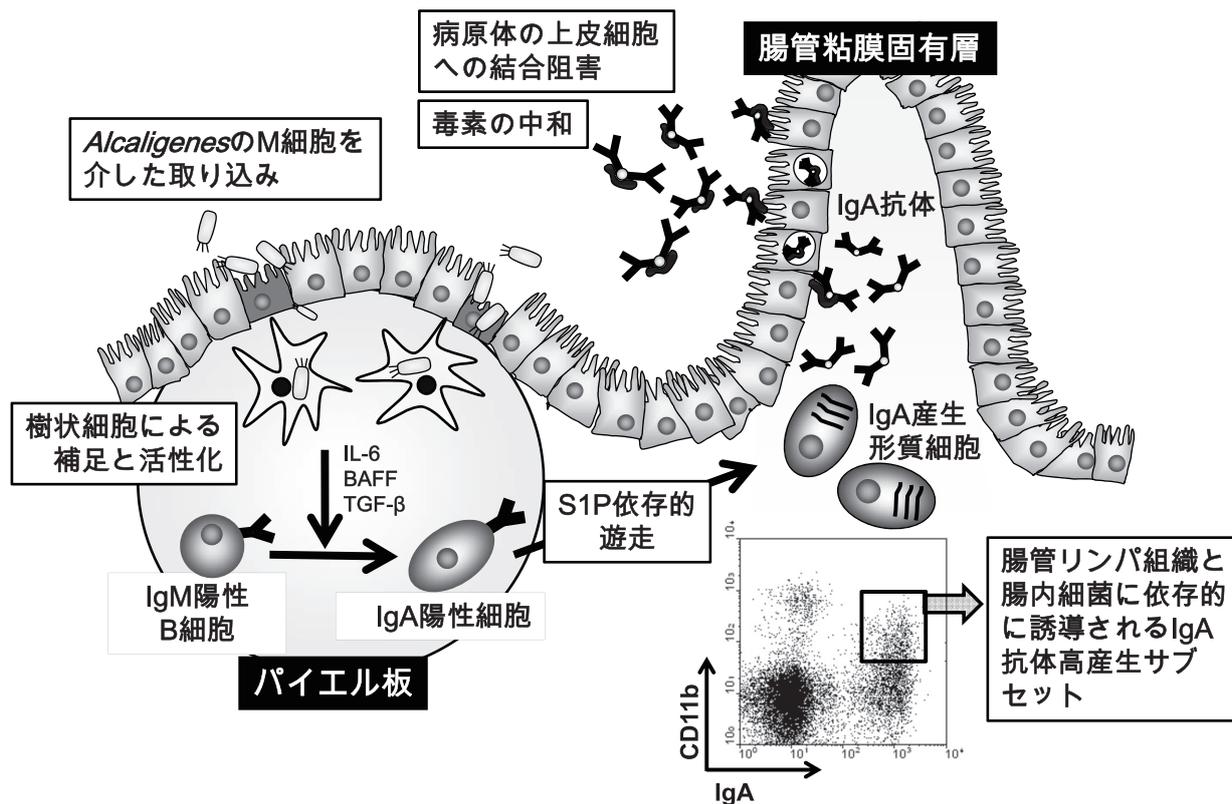


図 1 Alcaligenes を介した免疫制御と IgA 抗体応答

Alcaligenes はパイエル板の上皮細胞層に存在する M 細胞を介してパイエル板に取り込まれた後、樹状細胞に補足される。Alcaligenes は樹状細胞を活性化し、IL-6, BAFF, TGF-β といった IgA 抗体細胞への分化を誘導するサイトカインの産生を増強させる。このような免疫環境で IgA 陽性細胞へと分化した B 細胞は、スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) 依存的に腸管粘膜固有層へ遊走しそこで IgA 抗体を産生する形質細胞へと分化する。腸管粘膜固有層に存在する IgA 産生形質細胞は CD11b の発現の有無により 2 種類のサブセットに分類される。両者は共に形質細胞としての形態的特徴を示すが、CD11b 陽性サブセットは腸内細菌とパイエル板依存的に誘導され、IgA 抗体の産生能力が高いという免疫学的特徴を有する。

目頃に IL-7 受容体やリンホトキシンなどの分子を介し組織形成されるが、これらの経路を阻害することで人為的にパイエル板のみを欠損したマウスを作製することが出来る [8]。これらパイエル板欠損マウスを解析したところ、腸管組織において CD11b 陽性 IgA 細胞の減少が認められた [3]。

【腸管リンパ組織の内部に共生する *Alcaligenes*】

現在、免疫制御における腸内細菌の役割が注目されている。腸内細菌はそのほとんどが難培養性であることから従来の培養法による菌の同定方法ではその実体を語ることは困難であったが、ゲノム情報をもとにした細菌叢解析技術が飛躍的に進展したこともあり、腸内細菌の詳細が明らかとなってきた。著者らはパイエル板依存的、腸内細菌依存的な IgA 抗体高産生サブセットに関連した知見として、パイエル板の組織内部に共生する細菌として *Alcaligenes* を同定している [10]。腸内細菌のゲノム解析から、パイエル板を覆う表層（粘液・上皮層）にはセグメント細菌（Segmented filamentous bacteria: SFB）が最優勢に検出されるのに対し、組織内部には *Alcaligenes* が優先的に存在することが判明した。*Alcaligenes* はマウスだけではなくサルやヒトのパイエル板においても検出されるが、絨毛の吸収上皮細胞層の下層にあたる粘膜固有層においては全く認められなかった [4]。すなわち *Alcaligenes* は生物種を越えて普遍的にパイエル板組織の内部に選択的に存在する共生細菌であると言える。

Alcaligenes のパイエル板への取り込みに関して検討を行ったところ、*Alcaligenes* はパイエル板の上皮細胞層に存在する M 細胞と呼ばれる抗原取り込みに特化した細胞に結合した後、パイエル板に取り込まれ、上皮細胞層の直下に存在する樹状細胞に取り込まれていた（図 1） [11]。そこで *Alcaligenes* による樹状細胞への影響を調べたところ、*Alcaligenes* は樹状細胞からの IL-6 や TGF- β 、BAFF などといった IgA 抗体の産生を増強するサイトカインの産生を促進していた（図 1）。現在、著者らは CD11b 陽性 IgA 細胞との関連も含め、*Alcaligenes* による M 細胞への結合や樹状細胞

の活性化などの詳細なメカニズムの解明を通じた粘膜ワクチンへの応用に向けた研究を進めている。

【腸管 IgA 抗体を増強できる脂肪酸の同定】

腸内細菌と並び食事・栄養成分も免疫の発達や制御に関わる重要な因子であることが知られている。その中で著者らは食用油を始めとする脂質を介した腸管免疫の制御に着目した研究を進めている。様々な食用油が市販されているが、それぞれ構成している脂肪酸の組成が異なる。そこで脂肪酸組成の異なる様々な食用油を含む特殊餌を作製し、その後の IgA 抗体産生を調べたところ、パーム油に IgA 産生増強作用があることが判明した [5]。パーム油はパルミチン酸を多く含むことを特徴としていることに着目し、コントロール油である大豆油にパルミチン酸を加えた餌で飼育したところ、パーム油と同様の IgA 産生促進作用がみられたことから、パルミチン酸が IgA 抗体を産生増強する責任脂肪酸であることが判明した。

パルミチン酸の IgA 抗体産生増強作用として少なくとも 2 つの異なる経路が存在することを見いだした（図 2） [11]。一つは抗体産生する形質細胞に直接作用し抗体産生を増強させる経路であり、in vitro において IgA 産生細胞とパルミチン酸を共培養すると濃度依存的な IgA 抗体産生増強作用が認められる。第二の経路に関し、セリンパルミトイル転移酵素を介したパルミチン酸からスフィンゴ脂質への代謝経路の関与を提示した（図 2） [5]。後述するスフィンゴシン 1 リン酸（S1P）を始めとするスフィンゴ脂質は様々な生理機能を持つことが知られているが、パルミチン酸増加餌を摂取したマウスにおいては、大腸における IgA 産生細胞の増加が認められた。セリンパルミトイル転移酵素阻害剤を投与したマウスでは IgA 産生細胞の増加は認められなかったことから、パルミチン酸→スフィンゴ脂質への経路が重要であることが分かる。

【腸管 IgA 抗体応答における スフィンゴシン 1 リン酸の役割】

スフィンゴ脂質の一つである S1P は、スフィンゴミエリン→セラミド→スフィンゴシン

図 2

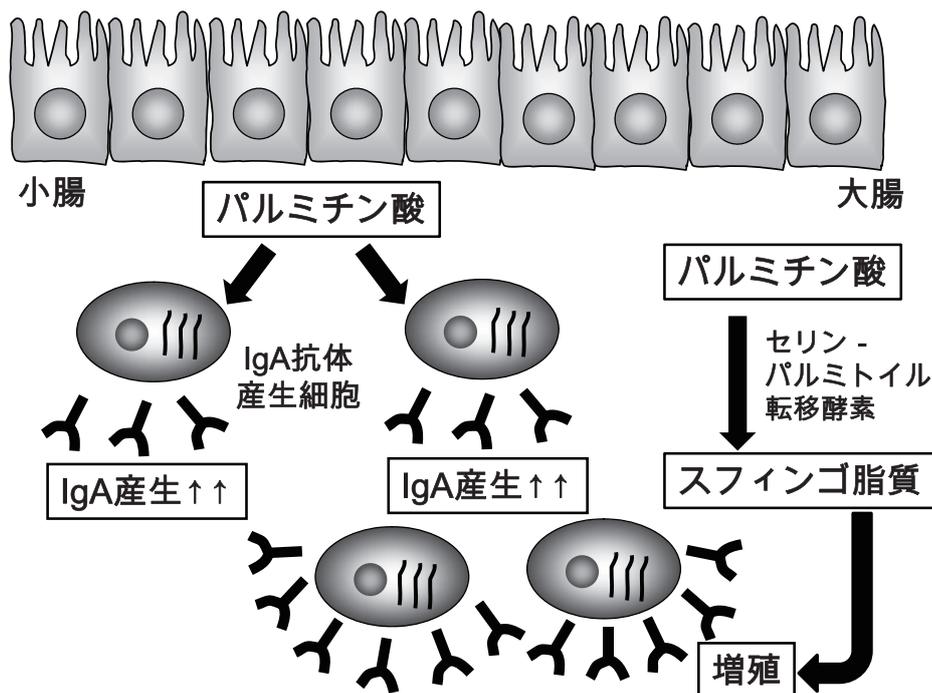


図 2 食事性パルミチン酸を介した腸管 IgA 抗体の増加

腸管組織に取り込まれたパルミチン酸は IgA 抗体産生細胞に直接的に作用し、IgA 抗体の先生増加を誘導する。さらにパルミチン酸は大腸においてセリンパルミトイル転移酵素の働きによりスフィンゴ脂質へと代謝・変換され IgA 抗体産生細胞の増殖を誘導する。これら二つの作用によりパルミチン酸を増加させた餌を摂取させたマウスでは腸管 IgA 抗体の増加が認められる。

→ SIP という経路で産生される [6]。また産生された SIP は、ホスファターゼの作用を受けてスフィンゴシンに戻るか、SIP リアーゼにより不可逆的に分解される。これら産生と分解、代謝のバランスが巧みに制御されることで、生体内には SIP の濃度勾配が形成され、成熟胸腺細胞の胸腺から血中への移行やリンパ球の二次リンパ組織からの移出を制御している。

著者らはパイエル板内における B 細胞の分化過程において、SIP 受容体の発現が変化することで IgA 陽性細胞のパイエル板内での滞留と移出が制御されていることを見いだした [1]。パイエル板組織において、活性化され IgA 陽性細胞へと分化した B 細胞は SIP 受容体の発現を低下させ、リンパ組織内に滞留する。その後、IgA 陽性形質芽細胞へと分化が進むと SIP 受容体の発現は回復し、SIP 依存的にパイエル板から移出し、腸管固有層へ遊走する (図 1)。またその他の主要腸管 IgA 産生細胞となる腹腔 B 細胞の腸管への遊走にも SIP が関わっている [4,7]。そのため、SIP 受容体のダウンレギュレーションを誘導する免疫抑制剤である

FTY720 を投与したマウスにおいては、経口ワクチンにより誘導されるワクチン抗原特異的分泌型 IgA 抗体の産生が低下する [1,4,7]。

【腸管アレルギーの治療標的としての脂質】

SIP は腸管での生体防御に関わる IgA 抗体の産生だけではなく、腸管でのアレルギー応答にも関わることを見いだした。著者らはニワトリ卵白アルブミンの投与によりアレルギー性下痢を示す食物アレルギーモデルマウスを用い、アレルギー応答を引き起こす活性化 T 細胞やマスト細胞が SIP を用いていることを発見した。そのため FTY720 を投与したマウスにおいては、病態性 T 細胞とマスト細胞の SIP 依存的遊走の抑制により、アレルギー性下痢の発症が抑制される [9]。すなわち SIP は腸管アレルギーの治療標的として有用であると考えられる。

さらに著者らは食用油と腸管アレルギーとの関連に着目し、亜麻仁油に抗アレルギー効果があることを見いだした [2]。コントロール油である大豆油の代わりに亜麻仁油を含む餌で飼育

したマウスでは、食物アレルギーによる下痢の発症抑制が認められた。亜麻仁油は ω 3脂肪酸として知られている α リノレン酸を多く含むことを特徴とするが、食用油中の脂肪酸組成と相関し、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの腸管組織では α リノレン酸やその代謝物であるEPA、DHAが増加していた。さらにリピドミクス技術を用いた脂質代謝物の網羅的な解析から、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの腸管組織において増加している脂質代謝物として、EPAの代謝物の一つである17,18-EpETEを同定した。合成17,18-EpETEを投与したマウスでも亜麻仁油を含む餌で飼育した場合と同様のアレルギー性下痢の発症抑制が認められたことから、17,18-EpETEが抗アレルギー活性を担う脂質であると考え、現在、創薬や機能性食品の開発に向けた研究を遂行している [2]。

[おわりに]

近年、様々な解析技術が発達したことにより、今まで曖昧模糊としていた腸内細菌や食事成分を介した免疫制御の実体が明らかになりつつある。これら腸内環境因子は腸管に存在する免疫システムに直接働きかけ、生体防御や恒常性維持に関わっている。またここ数10年で患者数が爆発的に増加している免疫疾患における腸内環境因子の関与も確実に存在すると考えられる。今後は新たに開発・発展してきた技術を免疫学と融合させ、そこから新たな学術的知見を得ると共に、新たな創薬や機能性食品の開発につなげると共に、家畜などに応用し家畜用ワクチンや高品質のプレミアム化家畜へと応用することが可能になると期待される。

[謝辞]

本総説中で紹介した内容は、多くの先生方のご指導を受けながら国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所と東京大学医科学研究所で主に行った研究内容です。本研究に参画して下さっている多くの先生方やスタッフ、学生の皆様、さらに本研究を対象とした支援事業に感謝いたします。

[引用論文]

1. Gohda, M., Kunisawa, J., Miura, F., Kagiya, Y., Kurashima, Y., Higuchi, M., Ishikawa, I., Ogahara, I. and Kiyono, H. 2008. Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. *J. Immunol.* 180: 5335-5343.
2. Kunisawa, J., Arita, M., Hayasaka, T., Harada, T., Iwamoto, R., Nagasawa, R., Shikata, S., Nagatake, T., Suzuki, H., Hashimoto, E., Kurashima, Y., Suzuki, Y., Arai, H., Setou, M. and Kiyono, H. 2015. Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci. Rep.* (in press)
3. Kunisawa, J., Gohda, M., Hashimoto, E., Ishikawa, I., Higuchi, M., Suzuki, Y., Goto, Y., Panea, C., Ivanov, I. I., Sumiya, R., Aayam, L., Wake, T., Tajiri, S., Kurashima, Y., Shikata, S., Akira, S., Takeda, K. and Kiyono, H. 2013. Microbe-dependent CD11b+ IgA+ plasma cells in early-phase robust intestinal IgA responses in mice, *Nat. Commun.* 4: 1772.
4. Kunisawa, J., Gohda, M., Kurashima, Y., Ishikawa, I., Higuchi, M. and Kiyono, H. 2008. Sphingosine 1-phosphate-dependent trafficking of peritoneal B cells requires functional NF κ B-inducing kinase in stromal cells. *Blood* 111: 4646-4652.
5. Kunisawa, J., Hashimoto, E., Inoue, A., Nagasawa, R., Suzuki, Y., Ishikawa, I., Shikata, S., Arita, M., Aoki, J. and Kiyono, H. 2014. Regulation of intestinal IgA responses by dietary palmitic acid and its metabolism, *J. Immunol.* 193: 1666-1671.
6. Kunisawa, J. and Kiyono, H. 2012. Immunological function of sphingosine 1-phosphate in the intestine. *Nutrients* 4: 154-166.
7. Kunisawa, J., Kurashima, Y., Gohda, M., Higuchi, M., Ishikawa, I., Miura, F., Ogahara, I. and Kiyono, H. 2007. Sphingosine 1-phosphate regulates peritoneal B cell trafficking for subsequent intestinal IgA production. *Blood* 109:3749-3756.
8. Kunisawa, J., Takahashi, I., Okudaira, A., Hiroi, T., Katayama, K., Ariyama, T., Tsutsumi, Y., Nakagawa, S., Kiyono, H. and Mayumi, T. 2002. Lack of antigen-specific immune responses in anti-IL-7 receptor alpha chain antibody-treated Peyer's patch-null mice following intestinal

- immunization with microencapsulated antigen.
Eur. J. Immunol. 32:2347-2355.
9. Kurashima, Y., Kunisawa, J., Higuchi, M., Gohda, M., Ishikawa, I., Takayama, N., Shimizu, M. and Kiyono, H. 2007. Sphingosine 1-phosphate-mediated trafficking of pathogenic Th2 and mast cells for the control of food allergy. *J. Immunol.* 179:1577-1585.
 10. Obata, T., Goto, Y., Kunisawa, J., Sato, S., Sakamoto, M., Setoyama, H., Matsuki, T., Nonaka, K., Shibata, N., Gohda, M., Kagiya, Y., Nochi, T., Yuki, Y., Fukuyama, Y., Mukai, A., Shinzaki, S., Fujihashi, K., Sasakawa, C., Iijima, H., Goto, M., Umesaki, Y., Benno, Y. and Kiyono, H. 2010. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107:7419-7424.
 11. Sato, S., Kaneto, S., Shibata, N., Takahashi, Y., Okura, H., Yuki, Y., Kunisawa, J. and Kiyono, H. 2013. Transcription factor Spi-B-dependent and -independent pathways for the development of Peyer's patch M cells. *Mucosal Immunol.* 6: 838-846.
 12. 鈴木英彦、國澤純. 2014. 粘膜免疫システムの多面的機能を応用したワクチン開発の現状と未来 The Frontiers in Life Sciences 「生命科学からの創薬へのイノベーション」 57-62.

Immunological crosstalk with gut environmental factors for the development of mucosal vaccine and immunotherapy

Koji Hosomi¹⁾, Jun Kunisawa^{1,4)}

- 1) Laboratory of Vaccine Materials, National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
- 2) Division of Mucosal Immunology International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
- 3) Graduate School of Medicine, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, and Graduate School of Dentistry, Osaka University
- 4) Graduate School of Medicine, Kobe University

[Abstract]

Intestinal immune system plays an important role in the maintenance of immunosurveillance and immunological homeostasis, which is mediated by both endogenous and exogenous factors. As exogenous factors, accumulating evidence has demonstrated that gut environmental factors such as commensal bacteria and nutritional materials are critical for the control of intestinal immunity. Advanced technologies in the genetic analysis of commensal bacteria allow us to understand host-microbe interaction in detail in the development and regulation of host immunity. In addition, molecular and cellular network between host immune system and nutritional molecules (e.g., lipids and vitamins) is revealed. In this review, we describe the current findings on the unique immune network in the intestine.

Key words: allergy, commensal bacteria, lipid, Intestinal immunity, mucosal vaccine