

腸管免疫ダイナミクス ～臓器間をつなぐ腸管に秘められた免疫の力～

野地智法

東北大学大学院農学研究科
食と農免疫国際教育研究センター
〒980-8572 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 468-1
Tel: 022-757-4312, Fax: 022-757-4315
Email: nochi@tohoku.ac.jp

【要約】

消化器や呼吸器、生殖器といった粘膜組織は、病原性微生物やウイルスの感染の危機に絶えずさらされている。そのため、それらの組織は tight junction (密着結合) や adherence junction (接着結合) といった接着装置によって細胞間が強固に結合された上皮組織によって覆われており、異物が組織内に容易に侵入することはない。一方で、粘膜組織には、微生物の一部を選択的に生体内に取り入れ、それらに対する免疫応答を誘導するための場である粘膜関連リンパ組織 (Mucosa-associated lymphoid tissues: MALT) が発達しており、中でも、腸管に発達する腸管関連リンパ組織 (Gut-associated lymphoid tissue: GALT) の免疫機能に関する研究は最も進んでいる。そこで本稿では、GALT を中心とした腸管免疫系に関する知見を紹介したい。

キーワード: 粘膜免疫、腸管免疫、パイエル板、IgA、腸内微生物

1. 腸管関連リンパ組織 (GALT)

GALT の代表格とも言える小腸のパイエル板は、1677年にスイス人医師のパイエルが発見した複数のリンパ濾胞からなる集合リンパ小節である。マウスの小腸にはパイエル板が8-12個存在しており、また1つのパイエル板には、5-10個程度の濾胞構造が発達している。パイエル板を覆う上皮層は、濾胞関連上皮層 (follicle-associated epithelium; FAE) と称され特殊に分化しており、そこにはM細胞 (Microfold細胞の略) と呼ばれる、病原性微生物や腸内細菌などの外来抗原の取り込みを専門に行う抗原門戸細胞が散在している [1]。M細胞の形態学的特徴は隣接する吸収上皮細胞とは異なってお

り、微絨毛は疎で短く、また細胞内には樹状細胞などの抗原提示細胞を抱え込むポケット構造が発達している。M細胞から取り込まれた外来抗原は、M細胞内で何ら分解処理されことなく細胞内を通過し、M細胞のポケット構造内や、FAE直下の上皮ドーム領域 (sub-epithelial dome: SED) に存在する樹状細胞に引き渡される [2]。SEDの下には、B細胞が豊富に存在する濾胞領域 (follicular area) およびT細胞が多数認められる傍濾胞領域 (parafollicular area) が発達しており、抗原を処理した樹状細胞は傍濾胞領域 (T細胞領域) へと移動し、ナイーブT細胞に抗原情報を提示する。一方、濾胞領域では、抗原刺激を受けたナイーブB細胞が、傍濾胞領域から遊走してくる活性化T細胞からの抗原特異的刺激をさらに受けることで活性化し、さらにはIgM

受理: 2020年11月4日

からIgAへの免疫グロブリンのクラススイッチを誘導し、IgA産生細胞へと分化する。濾胞領域には胚中心（germinal center）が発達しており、活性化したB細胞の増殖の場として機能している。

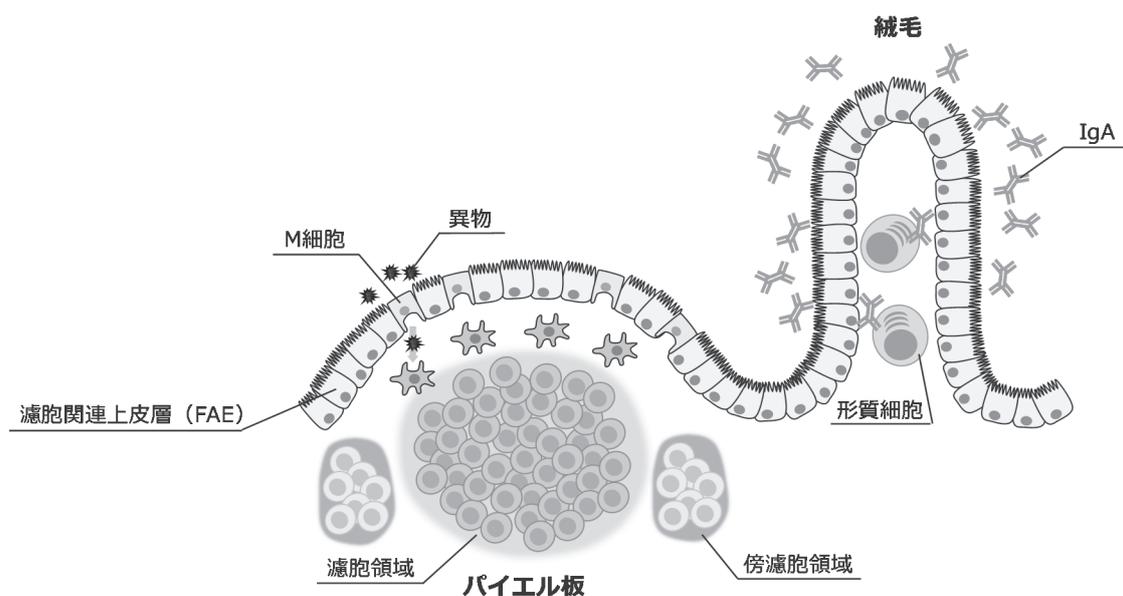
2. パイエル板の形態形成機序

パイエル板を構成する濾胞領域と傍濾胞領域には、成熟B細胞および成熟T細胞が存在しており、それらの細胞は、それぞれの領域形成に関わるCXCL13とCCL19/CCL21といったケモカインの制御により各領域内に呼び寄せられている [3]。事実、CXCL13の受容体はCXCR5であり、濾胞領域に遊走する成熟B細胞が発現している。また、CCL19およびCCL21の受容体はCCR7であり、傍濾胞領域に遊走する成熟T細胞が発現している。成熟B細胞および成熟T細胞が集積することで発達するパイエル板の形態形成を最初に促す細胞として、グループ1、2および3の3つのグループに分類される自然リンパ球（Innate lymphoid cells: ILC）の中でも、グループ3のILC（3型ILC）の存在が知られている [4]。この3型ILCは、リンパ組織誘導細胞（Lymphoid tissue inducer cells: LTi細胞）とも呼ばれている。LTi細胞は、胎生期の肝臓で誕生した後、パイエル板が形成される場（パイエル板原基）に遊走し、そこに存在する間質系

ストローマ細胞（Lymphoid tissue organizer cells: LTo細胞）を刺激する。その際、LTi細胞が発現する膜型サイトカインの一つであるリンフォトキシン $\alpha 1\beta 2$ （Lymphotoxin $\alpha 1\beta 2$: LT $\alpha 1\beta 2$ ）と、LTo細胞が有するその受容体として機能を有するリンフォトキシン β 受容体（Lymphotoxin β R: LT β R）との相互作用が重要である。LT β Rを介して、LT $\alpha 1\beta 2$ からの刺激をLTo細胞が受けると、LTo細胞は、成熟B細胞や成熟T細胞をパイエル板原基に呼び寄せるための上述したケモカイン（CXCL13、CCL19およびCCL21）の分泌を促進させ、その結果として、パイエル板の形態形成が加速する。

3. 分泌型IgA

粘膜組織で分泌される免疫グロブリンのアイソタイプのはんはIgAであり、事実、腸管分泌液（便中を含む）、涙液、鼻汁、唾液、乳汁といった粘膜組織からの分泌液中には多量のIgAが含まれている（補足：ウシやブタの乳汁には、IgGが多く含まれている [5]）。腸管では、GALT依存のおよびGALT非依存のIgA産生機序が備わっていることが知られているが、本稿では、GALTにおけるIgA産生に焦点を当てて解説したい。GALTで活性化したIgA産生細胞は、GALTを離れ全身組織を循環した後、粘膜固有層（絨毛上皮下の結合組織）へ



パイエル板の構造

と遊走する [2]。このパイエル板から粘膜固有層への細胞遊走は、腸管免疫系の最大の特徴と言っても過言ではなく、パイエル板で活性化した B 細胞は IgA 産生細胞に分化する際に、粘膜固有層への遊走に必須分子である $\alpha_4\beta_7$ インテグリンや CCR9 といった分子を発現することで、腸管指向性を獲得する [6]。IgA 産生細胞は粘膜固有層に遊走後、IgA をさらに高産生する形質細胞へと最終分化することが知られており、GALT に存在する遊走前の IgA 産生細胞はそれと区別するために形質芽細胞（形質細胞の前駆細胞）と呼ばれている。形質芽細胞から形質細胞への最終分化を促す分子として、T 細胞から放出される IL-5 や IL-6 といったサイトカインが重要であることが知られている [3]。また、近年の我々の研究から、パイエル板は乳汁中に含まれる母子移行抗体産生にも深く関わっていることが明らかにされており、腸管と乳腺をつなぐ臓器連関の存在も示されている。

形質細胞が粘膜固有層に分泌する IgA は、J 鎖と呼ばれる結合鎖でつながれた二量体（もしくは多量体）であり、腸管上皮細胞の基底膜側で発現されている polymeric Ig receptor (pIgR) と結合することで、腸管上皮細胞内を管腔側に向かって移動し、最終的に細胞外へと放出される [7]。この腸管腔に放出された IgA は、分泌成分と呼ばれる pIgR の一部を結合していることから、そのような分泌成分を含まない血清中の IgA と区別するために、分泌型 IgA と呼ばれている。分泌型 IgA は、腸管腔内に生存する微生物の生体内への侵入を防ぐための重要な役割を有している [7]。事実、pIgR を欠損するマウスでは、腸管腔に分泌型 IgA を放出することができないため、腸内細菌が腸管組織内に容易に侵入し、その結果、腸内細菌の一部が腸間膜リンパ節にまで流入していることが知られている [8]。

4. 家畜のパイエル板

ウシやブタのパイエル板は、空腸と回腸でその形態が大きく異なっており、空腸では楕円型のパイエル板が複数散在しているのに対し、回腸では非常に長い帯状の（連続した）パイエル板が発達している。マウスやヒトのパイエル板と同様に、ウシのパイエル板も FAE で覆われ

ており、そこには抗原取り込み能力を有した M 細胞が散在している。マウスでは、M 細胞特異的発現分子であり、FimH（細菌の繊毛上のタンパク質）に対する親和性分子で、FimH を持つ細菌を取り込む際の受容体として機能している Glycoprotein 2 (GP2) や [9]、M 細胞特有の糖鎖構造である $\alpha 1 - 2$ 結合のフコースが M 細胞のマーカー分子として知られており（注：GP2 はヒトの M 細胞にも特異的に発現している）、抗 GP2 モノクローナル抗体や、 $\alpha 1 - 2$ 結合のフコースを認識する UEA1（レクチンの一つ）が M 細胞を識別する際に広く用いられている。ウシやブタでは、細胞骨格を形成する中間径フィラメントの一つである Cytokeratin 18 が M 細胞に特異的に発現していることが知られており、抗 Cytokeratin 18 モノクローナル抗体を用いることで、ウシやブタの M 細胞を特定することが可能である。ウシやブタのパイエル板の濾胞領域（B 細胞領域）および傍濾胞領域（T 細胞領域）の発達は空腸と回腸で異なっており、空腸パイエル板では、濾胞領域に加え傍濾胞領域の発達が認められるのに対し、回腸のパイエル板では濾胞領域の発達は著しいものの、傍濾胞領域は殆ど確認することができない。また、リンパ濾胞の形態学的特徴も空腸と回腸のパイエル板で大きく異なっており、空腸では瓜実状のリンパ濾胞が発達しているのに対し、回腸では長楕円形のリンパ濾胞が密在している。ウシやブタのパイエル板形成に関する分子メカニズムの詳細は殆ど明らかにされていないが、上述した空腸パイエル板と回腸パイエル板の形態および発生に関する相違点は、2つのパイエル板の機能的相違点の解析を目的とした今後の更なる研究の重要性を強く物語っている。

5. おわりに

粘膜免疫学に関する知見の多くは、マウスを用いて行われた研究から得られたものであり、ウシやブタなどの家畜を対象とした研究は多くはない。家畜の粘膜組織で発症する感染症を予防・治療するための免疫戦略を構築するための、今後の家畜を対象とした粘膜免疫学研究の進展に期待したい。

参考文献

- [1] Owen R.L. Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: an ultrastructural study. *Gastroenterology*, 72: 440-451 (1977)
- [2] Kunisawa J., Kurashima Y., Kiyono H. Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccine. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 64: 523-530 (2012)
- [3] Mebius R.E. Organogenesis of lymphoid tissues. *Nature Reviews Immunology*, 3: 292-303 (2003)
- [4] Ivanov I.I., Diehl G.E., Littman D.R. Lymphoid tissue inducer cells in intestinal immunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 308: 59-82 (2006)
- [5] Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients* 3, 442-474 (2011).
- [6] Williams I.R. Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal immune system. *Immunol. Res.*, 29: 283-292 (2004)
- [7] Mestecky J., McGhee J.R. Immunoglobulin A (IgA): Molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv. Immunol.*, 40: 153-245 (1987)
- [8] Sait L.C., Galic M., Price J.D., et al. Secretory antibodies reduce systemic antibody responses against the gastrointestinal commensal flora. *Int. Immunol.*, 19: 257-265 (2007)
- [9] Hase K., Kawano K., Nochi T., et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*, 462: 226-230 (2009)

Dynamics of intestinal immunity - Organ network through the intestine -

Tomonori Nochi

International Education and Research Center for Food and Agricultural Immunology
Graduate School of Agricultural Science
Tohoku University

[Abstract]

Mucosal tissues, such as the digestive, respiratory and genital tracts, are constantly at risk of infection with pathogenic microorganisms and viruses. These tissues are covered by epithelial tissues that are tightly connected by cell-cell junctions (e.g., tight junction and adhesion junction). Therefore, foreign substances including pathogens are usually not allowed to enter the tissues. On the other hand, several luminal microorganisms are selectively taken by MALTs. Immunocompetent cells process such foreign substances to initiate immune responses. Mucosa-associated lymphoid tissues (MALTs), which develop in the mucosal tissues, play a key role in inducing the immune function responses of the tissues. Among MALTs, the function of gut-associated lymphoid tissue (GALT) in the intestinal tract has been well studied. Therefore, this review focuses on the intestinal immune system that is primarily caused by GALT.

Keywords: Mucosal immunology, Intestinal immunology, Peyer's patches, IgA, Intestinal microflora