

腸内細菌と免疫系

大野 博司 Hiroshi Ohno (国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センターグループディレクター)

● key words Th17細胞/制御性T細胞/短鎖脂肪酸/ヒストン脱アセチル化酵素

はじめに

われわれヒトを含む動物の腸内には膨大な数の細菌が定常的に棲息している。これら腸内細菌叢は、ヒト大腸では数百種類、総数40兆個以上にも達すると試算されており、これは約30兆個と概算される人体を形成するヒト真核細胞数より多い¹⁾。さらに、次世代シーケンサーの登場とともに、糞便や腸内容物中の細菌ゲノムを丸ごと抽出しDNA配列を決めることが可能となった。この「メタゲノム」解析により、これまで腸内細菌叢の大多数を占めると考えられ、解析が困難であった難培養菌を含め、腸内細菌叢全体の遺伝子配列解析が可能となり、腸内細菌叢が総体としてどのような遺伝子を保有し、どのような代謝を行っているか、その全貌が少しずつ明らかにされつつある。その結果、ヒト腸内細菌叢の遺伝子数は1人当たり約60万個と²⁾、ヒト自身の遺伝子数22,000強³⁾を優に凌駕することが明らかにされた。このように多種多様な遺伝子を保有する腸内細菌叢は複雑な代謝系を構築し、宿主と相互作用することで、宿主の生理や病理に大きな影響を与えている。本稿では、腸内細菌が宿主免疫系に与える影響を概説するとともに、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸の役割にも焦点を当てる。

I. 腸内細菌と宿主免疫系

ヒトを含む哺乳動物は子宮内では無菌的であり、出生とともに環境中からさまざまな細菌が定着して腸内細菌叢を形成する。腸内細菌が免疫系の構築に影響することは、新生児や無菌マウスの観察から明らかとなった。無菌マウスでは、腸管局所の免疫組織であるパイエル板が小さく、抗体産生細胞の形成に重要な胚中心という構造もみられない。また、通常の腸内細菌を有するマウスでは上皮細胞下の組織（粘膜固有層）に多数存在するB細胞（抗体産生細胞）やT細胞も少なくなっており、その結果粘膜免疫系で産生されるIgA抗体の産生量も少なく、糞便中のIgAも低値を示す。全身免疫系においても、脾臓の組織構築の異常やCD4⁺ヘルパーT細胞数の減少が観察される⁴⁾⁵⁾。一方、CD8⁺細胞傷害性T細胞やB細胞数は通常のマウスと大差ない。CD4⁺ヘルパーT細胞は、マクロファージやCD8⁺細胞傷害性T細胞を活性化することにより細胞内細菌やウイルス感染細胞の除去に寄与するTh1細胞と、B細胞の抗体産生応答を促すTh2細胞の2つのサブセットに大別される⁶⁾。無菌マウスではこのTh1/Th2バランスが有菌マウスと比較してTh2側に寄っている⁴⁾⁵⁾。同様のTh2への偏りが、細菌にあまり曝されていないヒト新生児の血液中の細胞でも認められる。無菌マウス脾臓のTh1/Th2バランスは腸内細菌の定着により通常のマウスと同様のバランスへとシフトするが、腸内細菌の1つである*Bacteroides fragilis*のpolysaccharide A (PSA) という菌体表面分子の経口投与