

日常食べている食品がどのように免疫系に影響を与えているのか
~低分子βグルカン摂取により炎症性腸疾患を予防、改善~
昆布などの海藻食品の摂取で炎症性腸疾患や食物アレルギーなどを
予防・治療できる可能性を示唆

【論文タイトル】

Inhibition of Dectin-1 signaling ameliorates colitis by inducing *Lactobacillus*-mediated regulatory T cell expansion in the intestine

【著者】

Ce Tang^{1, 2, 3}, Tomonori Kamiya⁴, Yang Liu^{2, 5}, Motohiko Kadoki^{1, 2}, Shigeru Kakuta^{2, 6}, Kenshiro Oshima⁷, Masahira Hattori⁷, Kozue Takeshita⁸, Takanori Kanai⁸, Shinobu Saijo^{2, 9}, Naohito Ohno¹⁰, and Yoichiro Iwakura^{1, 2, 3, 4, 7, 9*}

(唐策^{1, 2, 3}, 神谷知憲⁴, 劉陽^{2, 5}, 角木基彦^{1, 2}, 角田茂^{2, 6}, 大島健志朗⁷, 服部正平⁷, 竹下梢⁸, 金井隆典⁸, 西城忍^{2, 9}, 大野尚仁¹⁰, 岩倉洋一郎^{1, 2, 3, 4, 7, 9*})

¹東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター、²東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター、³CREST、科学技術振興機構、⁴東京大学大学院理学研究科生物化学専攻、⁵現所属：Renji Hospital Clinical Stem Cell Research Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Republic of China、⁶現所属：東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻、⁷東京大学大学院新領域研究科情報生命科学専攻、⁸慶応大学医学部内科学教室、⁹千葉大学真菌医学研究センター、¹⁰東京薬科大学薬学部

【発表雑誌】

Cell Host & Microbe、8月12日号

【背景】

私達の腸管は常に病原体や食品に含まれる様々な物質に曝されており、これらの中にはアレルギーを誘発したり、炎症を引き起こしたりする物質も含まれおり、免疫系はどのようにしてこのような有害な物質から身を守っているのか解明されていませんでした。

先に当研究グループは、デクチン1とよばれる細胞表面上の受容体が、カンジダ菌など真菌の細胞壁に含まれるβグルカン(注-2)を認識することによって、真菌感染防御に重要な役割を果たしていることを明らかにしました(Saijo et al., *Nat. Immunol.*, 2007; *Immunity*, 2010)。

今回の研究ではデクチン1は大腸の免疫担当細胞上に強く発現していることから、大腸に於けるデクチン1の機能について検討しました。その結果、デクチン1を欠損させたマウスは炎症を起こしにくく、また、デクチン1阻害作用を持つ低分子βグルカンを摂取することにより炎症性腸疾患の発症を抑制できることを見出し、その抑制メカニズムを解明

しました。

【成果概要】

β グルカンは、真菌の細胞壁の主な構成成分としてキノコや酵母などに大量に含まれています。古くから健康を増進する漢方薬として使われ、食品添加物としても利用されています。しかし、これまで生体でどのようにしてその機能が発揮されるのか解明されていませんでした。今回、唐助教らは β グルカンの受容体であるデクチン1の遺伝子欠損マウスを利用して、人の潰瘍性大腸炎のモデルであるデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘導大腸炎、および未分化 T 細胞誘導大腸炎モデルを用い、デクチン1を欠損させると大腸炎に耐性となる事を見出しました。

これは、デクチン1シグナルが大腸で抗菌蛋白質の分泌を促し、腸管内の乳酸桿菌の増殖を抑制するのに対し、デクチン1シグナルが入らなくなると、乳酸桿菌の増殖抑制が解除され、その結果増殖した特定の乳酸桿菌(*Lactobacillus murinus*)によって炎症抑制性の T 細胞（制御性 T 細胞: Treg 注-3）の分化が誘導されるためである事が分かりました。

この乳酸桿菌だけを無菌マウスに移入してやると、このマウスでも Treg 細胞が増加し、DSS 誘導大腸炎に耐性となる事や、未分化 T 細胞を *L. murinus* の増加したデクチン1欠損マウスに移植すると、Treg 細胞が増えてくる事から、*L. murinus* が Treg 増加に重要な役割を果たしているものと考えられます。

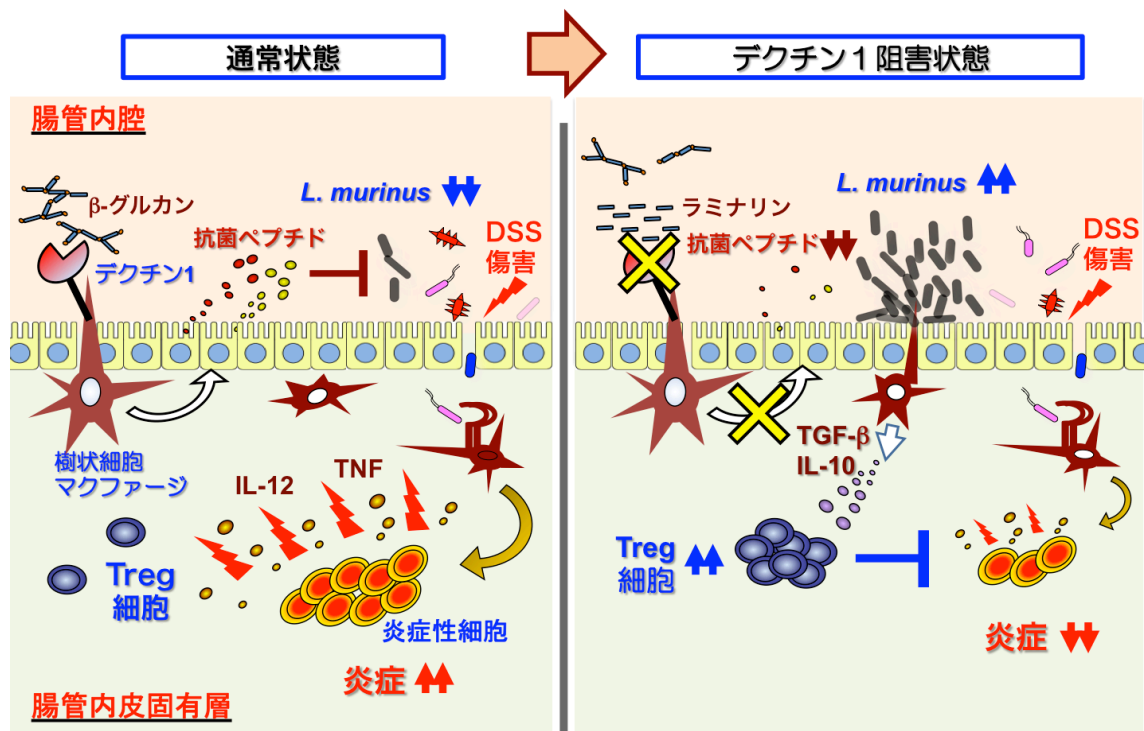
また、人のクローン病患者では *L. murinus* と近縁の乳酸桿菌の腸内での数が少ない事も明らかとなりました。さらに、海藻に含まれる β グルカンの一つであるラミナリンは通常の β グルカンに比べ分子量が小さく、このため、デクチン1を活性化せず、むしろ酵母やきのこ由来の大きな分子量を持つ β グルカンの結合を阻害する事が知られていますが、マウスにラミナリンを食べさせると、やはりデクチン1シグナルが阻害され、*L. murinus* が増殖し、Treg 細胞が増える事によって、腸管炎症が抑制されることがわかりました。

【今後の展望】

この結果、 β グルカンが腸内の細菌叢（マイクロフローラ 注-4）を変える事によって、腸管の免疫応答性を調節している事が明らかになり、我々が日常摂取している食品成分がどのように腸内の微生物叢に影響を与え、それが免疫系や健康にどのような影響を与えるかについて、初めて詳細なメカニズムが明らかになりました。

また、この結果は、ラミナリンを多く含む昆布やわかめなどの海藻や短鎖 β グルカンを食品として摂取する事により、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患(注-5)や食物アレルギーなどを予防・治療できる可能性を示しており、今後、人での検討を進める予定です。

*本研究は農林水産省の農食研究推進事業、科学技術振興機構の CREST、文部科学省の科学研究費補助金の補助を受けてなされたものです。



【図の説明】

通常腸内では食物中のβグルカンによってデクチン1が活性化され、抗菌ペプチド(注-6)が作られます。このため、乳酸桿菌の1種である *Lactobacillus murinus* の増殖は抑制されます。ところが、デクチン1を欠損させたり、デクチン1の阻害剤であるラミナリンを摂取したりした場合は、抗菌ペプチドの産生が抑制され、その結果、*L. murinus* の増殖抑制は解除されます。*L. murinus* は炎症抑制性の Treg 細胞の分化を誘導することができるため、このマウスではデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) などで誘導した炎症が抑制されます。

【用語解説】

1. **デクチン1** : C型レクチンとよばれる一群の膜結合蛋白質の仲間で、細胞外にある糖鎖認識領域でβグルカンを認識すると活性化シグナルを細胞内に伝え、活性酸素種を誘導して真菌を殺す他、IL-1βやTNF、IL-17Fなどのサイトカインと呼ばれる蛋白質の発現を誘導することにより、好中球を遊走させたり抗菌ペプチドの発現を誘導させたりすることにより、真菌に対する感染防御に重要な役割を果たします。
2. **βグルカン** : 多糖の一種で、グルコースがβ1,3結合で直鎖状につながったものに、途中でβ1,6結合の分岐が見られます。キノコや酵母などの細胞壁の構成成分の一つとなっており、分子量50k以上の巨大な分子となりますが、海藻に含まれるラミナリンは分子量3k以下の低分子のものを含まれています。

3. **Treg** : 制御性 T 細胞とも言い、T 細胞の活性化を抑制したり、IL-10 や TGF- β を分泌したりすることによって炎症反応やアレルギー応答を抑制する能力を持つ T 細胞のことです。
4. **腸内細菌** : 腸内には数百種類、総計 100 兆個(10^{14})にも達する細菌が生息していると言われ、我々の健康に重要な影響を及ぼしています。これらのものの中には我々に必須の栄養素を作り出してくれる様な有用な微生物や炎症を抑制する様な役割を果たす微生物がいる反面、毒素を出したりして細胞に傷害を与えるような病原体や炎症を促進させる様な機能を持つ微生物まで、非常に多様です。これらの細菌の増殖は抗菌ペプチドや腸管に分泌された IgA 抗体によって制御されていると考えられています。
5. **炎症性腸疾患** : 炎症性腸疾患（クローン病と潰瘍性大腸炎）は下痢や血便を伴う、主として消化管の原因不明の炎症性疾患です。我国では 40 年前にはほとんど患者は見られませんでした。現在では 17 万人を超え、米国では 140 万人の患者がいると言われています。厚生労働省の特定疾患に指定されており、予防・治療法の開発が強く求められています。
6. **抗菌ペプチド** : 腸管上皮細胞やパネート細胞などが分泌する蛋白質で、細菌の表面に接着することにより、細菌の動きを止めたり、細胞膜に穴をあけて細菌を殺したりする能力を持ちます。S100A8 や α ディフェンシン、 β ディフェンシンなど多くの種類が知られており、それぞれ特定の細菌群の増殖を阻害することが知られています。