

Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

氏名	丸田 ひかり	
所属	慶應義塾大学薬学部薬学科生化学講座	
発表論文 タイトル	Polyreactive IgA induced by <i>Limosilactobacillus reuteri</i> and <i>Muribaculum intestinale</i> enhances gut mucosal barrier.	

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Award という名誉ある賞に選出していただき、大変光栄に存じます。Melchers ご夫妻ならびに選考委員の先生方に、心より御礼申し上げます。また、日頃よりご指導を賜っております長谷耕二教授、高橋大輔専任講師をはじめ、研究室の皆様にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

私たちは、大豆粉および特定の共生細菌によるパイエル板における濾胞性ヘルパーT(Tfh)細胞-IgA 応答の誘導機構について研究を行っております。パイエル板内の Tfh 細胞は、高親和性 IgA の産生に寄与することで、粘膜面の恒常性維持に重要な役割を果たしています。Tfh 細胞の分化誘導には腸内細菌の定着が必須であり、特に病原性共生細菌であるセグメント細菌(SFB)が強力に Tfh 細胞分化を誘導することが報告されています。しかしながら、ヒトのように SFB が定着していない宿主においても恒常的に Tfh 細胞の分化が誘導されていることから、SFB 以外の共生細菌がその分化を担っている可能性が示唆されます。

そこで私たちは、食事因子が腸内細菌叢の重要な修飾因子である点に着目し、異なる餌を摂取させたマウスにおけるパイエル板内 Tfh 細胞数および産生 IgA を比較することで、Tfh 細胞分化を誘導する共生細菌の同定と、誘導された IgA の生理学的意義の解明を試みました。

その結果、精製飼料 AIN-93G を摂取したマウスでは、非精製飼料 CE-2 を摂取したマウスと比較して、パイエル板内の Tfh 細胞数が著しく減少し、糞便中 IgA 濃度も低下していることが明らかとなりました。一方、CE-2 に含まれる成分のうち大豆粉を AIN-93G に添加すると、CE-2 摂取群と同程度の Tfh 細胞数および IgA 陽性 B 細胞数が認められました。この条件下では総細菌数は減少するものの、腸内細菌叢の構成は CE-2 摂取群と類似し、大豆粉添加 AIN-93G 群では SFB の定着が認められませんでした。加えて、大豆粉添加 AIN-93G 群に抗菌剤を投与すると Tfh 細胞の分化誘導は消失しました。これらの結果から、大豆粉摂取によって増加した腸内細菌が Tfh 細胞の分化誘導に関与していることが示唆されました。そこで、抗菌剤感受性および大豆粉添加 AIN-93G 摂取群における腸内細菌叢の変化を統合的に解析し、*Limosilactobacillus reuteri* および *Muribaculum intestinale* を Tfh 細胞誘導菌の候補として同定しました。これらの菌を単独、あるいは両菌を定着させたノトバイオートマウスを作製したところ、両菌ノトバイオートマウスにて最も顕著な Tfh 細胞数および糞便中 IgA 量の増加が認められました。さらに、Tfh 細胞の応答性から *L. reuteri* は抗原として、骨髄由来樹状細胞のサイトカイン産生量から *M. intestinale* は樹状細胞活性化のアジュバントとして協調的に Tfh 細胞分化を誘導することを明らかにしました。

最後に、これら 2 菌によって誘導された IgA の生物学的意義を検証するため、ノトバイオートマウスから B 細胞ハイブリドーマを作製し、分泌された IgA の細菌抗原に対する結合性を解析しました。その結果、いくつかの IgA クローンは、2 菌のみならず病原菌である *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) に対しても結合性を示しました。さらに、これらの IgA クローンは *S. Typhimurium* 感染に対する宿主抵抗性を増強させました。以上より、食事因子が共生細菌の定着を促進し、Tfh-IgA 応答を増強すること、さらに T 細胞依存的に産生された細菌特異的 IgA が抗原となる細菌以外にも応答性を示すことで、宿主の粘膜免疫を強化している可能性が示されました。

本研究内容を第 54 回日本免疫学会学術集会にて口頭およびポスター発表し、さまざまな視点から貴重なご質問とご助言を賜りました。第一線でご活躍されている研究者の先生方から同世代の学生、さらには海外研究者まで多様な視点から自身の研究について議論することで、新たな課題や着想を得ることができ、大変有意義な時間となりました。

本学会への参加および発表を通じて得られた知見と刺激を今後の研究活動に還元し、粘膜免疫学分野における基礎的知見の更なる深化に貢献したいと考えております。

注) 本参加記は手書きでなく、ワープロを使用して作成してください。