

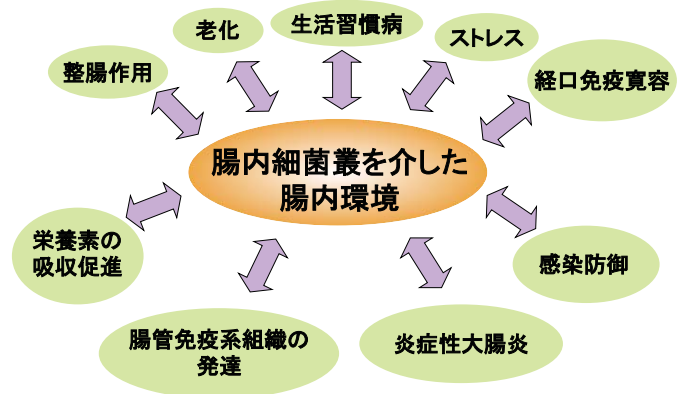
腸内環境を制御した動物モデルによる 免疫系機能性食品の機能性解析

生物資源科学部 食品生命学科 教授 細野 朗

目的・背景

生体で最大の免疫系組織である腸管には膨大な数と種類の腸内細菌が共生し、腸内環境の形成に大きな影響を与えている。例えば、この腸内細菌が宿主の消化吸收はもちろんのこと、免疫系に対しても大きな影響を及ぼしている。さらに、腸内に共生する細菌の菌体成分や細菌が産生する代謝産物が免疫系細胞に対して直接作用して、様々な免疫応答を修飾していることが明らかになりつつある。一方で、腸内環境を制御する腸内細菌叢は、食事や生活習慣、ストレスなどによっても変化することが知られており、腸内環境は宿主の生理機能と相互に影響し合っている。

我々は、腸内細菌環境を制御できる(無菌マウスを含む)ノバイオームマウスをつくることによって、宿主の生理機能、特に免疫系に対する作用について検討を行ってきた。そこで、腸内環境を制御することが期待される機能性食品成分の生理的な機能性評価を行っている。それにより、宿主の免疫系を調節し、免疫機能性食品として生体調節に寄与する食品等の開発につなげることを目指している。



腸内環境は生体の様々な生理作用に強い影響を与えている

原理・方法

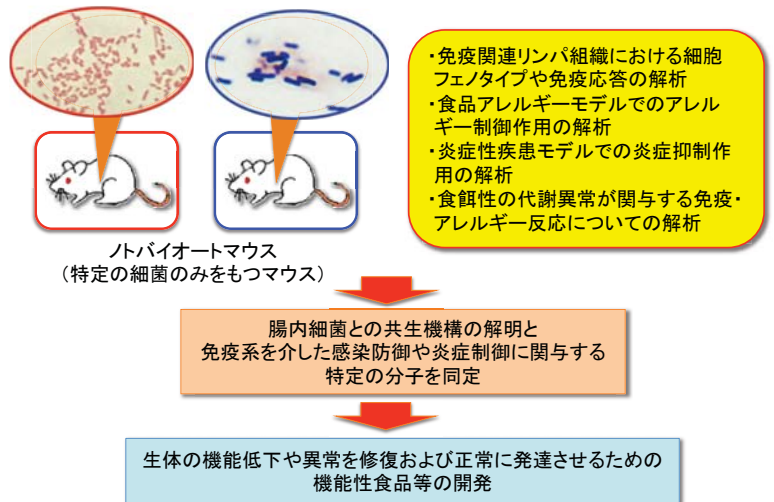
腸内共生菌が宿主の免疫系に対して大きな影響を与えていることは、特に、生きた腸内細菌をもたない無菌マウスを用いた研究において、直接的な腸内共生菌の作用を解析することができる。例えば、無菌マウス(GFマウス)の腸管関連リンパ組織の形成については、通常の腸内細菌叢を有する通常マウス(CVマウス)と比較して小腸パイエル板や盲腸リンパ節のサイズが小さく、細胞数も少ないことなどからも、腸内共生菌の影響が宿主の免疫系に大きな影響を与えていると考えられている。そこで、以下の免疫・アレルギー反応に関与する生体応答の検討を行うことで、腸内共生菌が腸内環境を介した免疫機能性に対してどのような分子機構で作用しているのかを解析した。

- 腸管免疫系における感染防御に重要な免疫グロブリンA(IgA)産生に与える影響を検討した。
- アレルギーを抑えるはたらきを検討する上で、食品アレルギーモデルとして卵白オボアルブミン(OVA) T細胞受容体トランスジェニックマウスを用いて、アレルギー反応に関係の深い血中抗体価やアレルギーの抑制反応に関係の深い食品抗原特異的T細胞応答(経口免疫寛容)に与える影響を検討した。

- ・無菌(GF)マウス
- ・通常(CV)マウス
- ・*Bacteroides*単独定着(BA)マウス
- ・*Lactobacillus*単独定着(LJ)マウス

腸内共生菌の存在が腸管関連リンパ組織の形成に 大きな影響を与えている

	通常(CV)マウス	無菌(GF)マウス
	細胞数	細胞数
小腸パイエル板 Peyer's patch (PP)	10^7 cells/マウス	10^6 cells/マウス
盲腸リンパ節 Cecal patch (CeP)	10^6 cells/マウス	1 >
結腸リンパ節 Colonic patch (CoP)	10^5 cells/マウス	10^5 cells/マウス



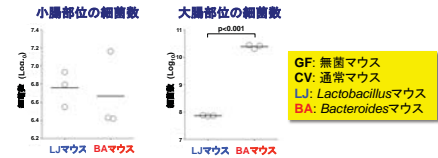
腸内環境を制御した動物モデルによる
免疫・アレルギー・炎症反応の分子機構解明と免疫系機能性食品への応用

腸内環境を制御した動物モデルによる免疫系機能性食品の機能性解析

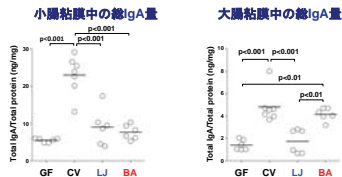
生物資源科学部 食品生命学科 教授 細野 朗

結果・まとめ

①腸管免疫系における感染防御に重要な免疫グロブリンA(IgA)産生に与える影響



LactobacillusマウスとBacteroidesマウスにおける各腸管部位の細菌数



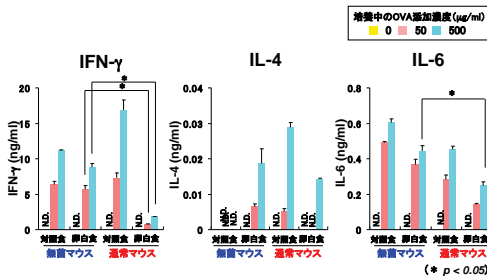
B. acidifaciens は大腸部位の総IgA産生を活性化する (Immunobiology, 218, 645, 2013)

Bacteroides (BA)、*Lactobacillus* (LJ)ノバイオマウスを作製すると、大腸部位ではBAマウス、LJマウスとも小腸部位よりは生菌数が多く検出されたが、BAマウスの方がLJマウスに比べて有意に高かった。*Bacteroides*は腸管免疫系に対して免疫修飾作用を有し、特に、大腸部位における腸管粘膜中の総IgA産生誘導を*Lactobacillus*よりも強く誘導した。したがって、腸管関連リンパ組織の形成が未熟な無菌マウスに対しては、*Bacteroides*を投与することによって小腸および盲腸のリンパ節における胚中心の形成を誘導するとともに、腸管粘膜固有層での総IgA産生を活性化することができる。腸内共生菌の中でも*Bacteroides*が腸管免疫系におけるIgA産生の誘導に重要な役割を果たしていると考えられる。

②食品アレルギーを抑制する生体応答についての検討:食品アレルギーモデルとして卵白オボアルブミン(OVA)T細胞受容体トランスジェニックマウスを用いた食品抗原特異的T細胞応答(経口免疫寛容)に与える影響

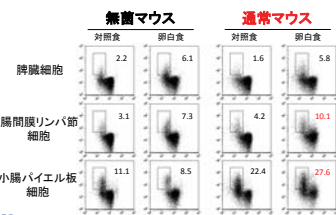
食品アレルギーを抑制する免疫反応として、経口免疫寛容(食品抗原特異的T細胞応答の低応答化・抑制型T細胞の誘導)について検討した。その結果、腸内共生菌をもたない無菌マウスに比べて通常マウスの方が、摂取したOVA抗原特異的T細胞応答が顕著に抑制されていることが明らかになった。すなわち、免疫系の細胞応答を抑制する機能をもつ抑制型T細胞の誘導が腸内細菌の有無によって強く影響を受けている可能性が示唆された。

小腸パイエル板細胞のサイトカイン産生



無菌マウスは通常マウスに比べて、経口摂取した卵白OVA抗原に対するサイトカイン産生の低応答化がおきにくい

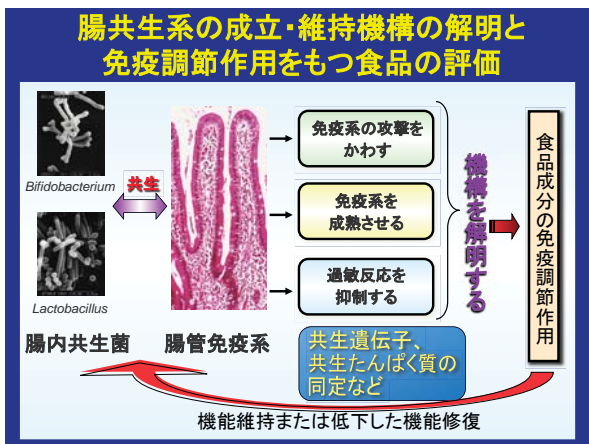
抑制型T細胞フェノタイプの発現



免疫抑制に関与するT細胞の分子マーカー(活性化型T細胞フェノタイプ(CD4⁺CD45RB^{low})細胞で、かつ抑制性マーカー陽性(CTLA-4⁺)の発現については、腸内共生菌をもつ通常マウスの方が、無菌マウスに比べて腸管関連リンパ組織中の同分子発現の割合が高い。

(Immunology Letters, 132, 45, 2010)

応用分野・用途



本研究で用いている腸内環境を直接制御できる実験系は、腸内に存在する腸内共生菌の菌体成分やその代謝産物が、腸内環境を形成する因子として宿主の生理作用に直接関与していると想定される評価系を個体レベルで構築できることが大きなメリットと考えられる。この評価系を用いることにより、腸内環境を形成しているこれらの因子が腸管免疫系の応答を調節している作用機序を効率的に評価できる。

さらに、腸内環境の制御に深く関与しているこれらの腸内共生菌が生活習慣病の発症にも寄与していることが、近年、様々な観点から注目されてきている。特に、エイジング(加齢)や炎症性疾患に関連するさまざまな疾病と腸内細菌叢との関わりについての研究が、近年、さらなる網羅的な解析法と併せて推進されてきている。

腸内環境に影響を与える腸内優勢菌については、例えば、生体内の優勢菌として知られる*Bacteroides*や*Lactobacillus*がどのように宿主において免疫制御しているかを解明するだけでなく、食品として応用されているプロバイオティクス細菌の機能性やその他の食品成分が腸内環境の変化とどのように関わっているのかを評価することができる。さらに、上記については最先端の解析手法も用いながら、より分子生物学的な視点で宿主に対する本質的な生理作用についても研究が進展することで、生体における健康の維持増進や低下した機能修復に重要な知見として応用が大いに期待される。

* 謝辞

本研究は、日本大学生物資源科学部先端食機能研究センターを研究基盤とした同学部大型研究「健康機能性食品の創出をめざしたN. FOODイノベーション拠点の構築と地域連携展開」を中心とした研究助成などによって実施されたものである。

日本大学産官学連携知財センター (NUBIC)

〒102-8275 東京都千代田区九段南4-8-24 日本大学会館

Tel: 03-5275-8139 Fax: 03-5275-8328 E-mail: nubic@nihon-u.ac.jp

http://www.nubic.jp