

# ノトバイオートマウスを用いた腸内共生菌による 卵アレルギーの制御機構の解明

日本大学生物資源科学部・准教授 細野 朗

## ■ 目的

近年、食品アレルギーをはじめとするアレルギー性疾患の増加は世界的な問題として注目されている。本研究では、卵アレルギーの制御反応における腸内共生菌による免疫反応の制御機構を詳細に解明することを目指した。特に、腸内共生菌の刺激によって増強される抑制型 T 細胞応答に関与している細胞分子の探索と、腸内共生菌の中でどのような細菌刺激がこのような制御性免疫反応を強く誘導することができるのかを検討した。

## ■ 方法

卵白アルブミン特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスである OVA23-3 マウスの無菌 (GF) マウスと通常 (CV) マウスに、卵白含有飼料を経口摂取させ、腸管免疫系と全身免疫系の CD4<sup>+</sup>細胞中活性化/メモリー型マーカー (CD45RB)、免疫抑制反応に関わる分子 (CTLA-4、Foxp3 など) の発現をフローサイトメトリーにより解析した。さらに、腸管膜リンパ節細胞について、CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> 細胞画分と CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>low</sup> 細胞画分に蛍光セルソーターを用いて分離精製し、それぞれの T 細胞の応答性と抑制活性を評価した。

特定のマウス腸内共生菌による免疫調節作用を検討する目的で、*Lactobacillus johnsonii* 129 (LA) またはグラム陰性菌 *Bacteroides acidifaciens* A43 (BA) を GF マウスに定着させたノトバイオートマウスを作製し、卵白含有飼料を経口摂取させたときの全身免疫系および腸管免疫系の OVA 刺激に対する細胞応答と、CD4<sup>+</sup>細胞の割合を解析した。

## ■ 結果および考察

CD4<sup>+</sup>細胞中の活性化/メモリー型を表す CD45RB<sup>low</sup> 細胞画分および免疫抑制反応に関わる CTLA-4<sup>+</sup>細胞の割合が腸管組織において CV マウスが GF マウスよりも高かった。特に、CD45RB<sup>low</sup>CTLA-4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞の割合も CV マウスが高かった。CV、GF マウスともに CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> 細胞は IL-2 を高産生したが、CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>low</sup> 細胞は IL-2 を低レベルでしか産生しなかった。また、CV、GF マウスともに CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>low</sup> 細胞でのみ抑制活性がみられた。

LA または BA の定着するノトバイオートの実験において、腸管免疫系 MLN 細胞では GF マウスの IL-2 産生が CV マウスより高く、LA と BA マウスは GF マウスより低産生で、CV マウスと近似していた。PP 細胞では、IFN- $\gamma$  産生が CV マウスより GF マウスの方が高く、BA マウスは GF マウスに、LA マウスは CV マウスに近い産生パターンを示した。また、MLN、PP では、CD4<sup>+</sup>細胞数が GF マウスは CV マウスに比べて少なく、LA マウスは GF マウスと同じ程度であったが、BA マウスでは GF マウスよりも増加していた。

## ■ 結語

腸内共生菌は抗原刺激に対して低応答性で、抑制活性を有する CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>low</sup> 細胞の誘導を促進することによって、食品摂取による T 細胞低応答化に寄与することが示唆された。さらに、菌種の異なる腸内共生菌は食品抗原摂取による免疫応答の調節が異なり、特にグラム陽性菌である *Lactobacillus* の定着は食品抗原に対するサイトカイン産生の低応答化を誘導することが示唆された。以上より、プロバイオティクスなどの特定の細菌を用いることによって効果的に経口免疫寛容を誘導して食品アレルギーにつなげる応用が期待される。