

マスト細胞と腸内細菌の相互作用をターゲットとした 食物アレルギーの制御

日本大学生物資源科学部・講師 高橋 恭子

■ 目的

食物アレルギーなど IgE 抗体により媒介される I 型アレルギーの責任細胞として広く知られるマスト細胞は、骨髄中で分化した後未成熟な状態で血中へ放出され、各末梢組織に到達した後に最終分化、成熟する。腸管には莫大な数の腸内細菌が生息していることから、血中から腸管へのマスト細胞の遊走、あるいは腸管におけるマスト細胞の最終分化・成熟に腸内細菌が大きな影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで、腸内細菌とマスト細胞との相互作用の制御を介した食物アレルギーの予防・症状緩和法の確立につなげることを目的として、腸内細菌とマスト細胞との相互作用の解析を行った。

■ 方法

まず、腸内細菌がマスト細胞の腸管への遊走・定着に及ぼす影響を明らかにするために、通常マウス、無菌マウスの腸管組織切片のトルイジンブルー染色及び小腸粘膜固有層及び末梢血の白血球のフローサイトメトリー解析を行った。また、通常及び無菌マウスの小腸組織切片及び小腸上皮細胞から総 RNA を調製し、マスト細胞の腸管への遊走に関与するとされるケモカイン KC、LIX、MIP-2 の発現を定量 RT-PCR により測定した。

次に、マウス骨髄由来マスト細胞の *in vitro* 分化系を用いて、マスト細胞の成熟期間中における *Lactobacillus* 及び *Bacteroides* 菌体の刺激がマスト細胞の性質、機能に及ぼす影響を解析した。細胞表面受容体や転写因子の発現を定量 RT-PCR により、顆粒形成をトルイジンブルー染色により評価した。さらに、IgE/抗原刺激に対する脱顆粒応答を β -ヘキソサミニダーゼの放出を指標として、微生物抗原刺激に対するケモカイン MIP-2 の産生を ELISA により測定した。

■ 結果および考察

通常マウスに比べて無菌マウスの腸管マスト細胞数は有意に少なく、逆に、血中のマスト細胞の割合は、通常マウスに比べて無菌マウスのほうが有意に高いことが明らかとなった。これらの結果から、腸内細菌により血中から腸管組織へのマスト細胞の遊走・定着が促進されることが示唆された。さらに、腸管組織における KC 及び LIX の発現量は、通常マウスに比べて無菌マウスで有意に低かった。また、MIP-2 においても同様の傾向が見られた。さらに、小腸上皮細胞における各ケモカインの発現量を測定したところ、通常マウスに比べて無菌マウスでは KC、MIP-2 の発現量が有意に低くなった。これらの結果から、腸内細菌が腸管上皮細胞から KC、LIX、MIP-2 といったケモカインの産生を誘導することにより、血中から腸管組織へのマスト細胞の遊走を促進することが示唆された。

次に、マウス骨髄由来マスト細胞の *in vitro* における分化系をモデルとして解析を行った結果、*Lactobacillus* 菌体の添加により、転写因子 C/EBP α の発現の増大、顆粒形成の抑制が観察された。

また、*Lactobacillus* 及び *Bacteroides* 菌体の刺激により、IgE と抗原の刺激による脱顆粒応答が程度は小さいが有意に抑制された。一方、微生物菌体刺激に対して誘導される MIP-2 の産生量は、*Lactobacillus* 菌体の添加により増大していた。これらの結果から、腸内細菌が腸管におけるマスト細胞の最終分化・成熟過程に作用して、マスト細胞のアレルギー誘導活性と自然免疫活性のバランスを調節する可能性が示された。

■ 結語

以上の結果より、腸内細菌が腸管マスト細胞の数及び機能の両方に影響を及ぼし、食物アレルギーを制御する可能性が示された。