

プレスリリース

2023年4月28日
国立大学法人宮崎大学

幼若期の抗生剤服用がアレルギー発症リスクを高める仕組みを発見

—幼若期の抗生剤服用による消化管細菌叢異常が消化管粘膜免疫寛容の破綻を導く—

本研究成果のポイント

- アレルギー発症を阻止する消化管粘膜免疫寛容の成立には粘膜組織樹状細胞が必須
- 幼若期の抗生剤服用による消化管細菌叢異常は粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能を喪失し、消化管粘膜免疫寛容の破綻を導く
- アレルギーの新たな治療法開発へ手がかり

宮崎大学(鮫島 浩学長)は、幼若期の抗生剤投与がアレルギー発症リスクを高める仕組みを明らかにしました。これは医学部医学科(菱川善隆医学部長)の佐藤克明教授(免疫学)による研究成果です。

免疫機構は、白血球である免疫細胞が体内に侵入した細菌やウイルス等の病原体を異物(抗原)として認識後に排除し、宿主を病原体の感染から守る高度なシステムです。一方、環境物質や自己成分に対して不適切な免疫反応が起こった場合には、アレルギーや自己免疫病の発症に繋がると考えられています。このため、生体には免疫寛容^{※1}とよばれる不利益な免疫反応を阻止する機構が備わっています。消化管では摂取した食物に対する免疫反応を阻止する消化管粘膜免疫寛容が成立しており、通常、食物に対する免疫反応は起こりません。しかしながら、消化管粘膜免疫寛容^{※1}が破綻すると食物に対する免疫反応が起こり、アレルギーが発症すると考えられています。本邦ではアレルギーの罹患率は増加傾向にあり、厚生労働省の実態調査結果では、国民の約2人に1人が何らかのアレルギーに罹患し、アレルギー発症の低年齢化が指摘されています^{※2}。また、本邦の幼児を対象としたコホート研究では、2歳までの抗生剤の使用と5歳におけるアレルギー疾患の有症率との間には有意な関連があり、抗生剤を使用した群でアレルギー疾患の発症リスクが高くなっていることが報告されています^{※3}。現在までに、抗生剤の服用により消化管細菌叢異常^{※4}が誘発されることが知られていますが、そのアレルギー発症リスクの増加に繋がる消化管粘膜免疫寛容の破綻への関与や作用機序は不明でした。

研究チームは、白血球の一種である樹状細胞(dendritic cells; DCs)^{※5}に着目し、粘膜組織に存在する樹状細胞(粘膜組織樹状細胞^{※5})を欠損した遺伝子改変マウス(粘膜組織樹状細胞消失マウス^{※6})を調べた結果、野生型マウスと異なり、アレルギー発症を阻止する消化管粘膜免疫寛容が成立しないことを発見しました。また、抗生剤を服用した幼若期の野生型マウスは消化管細菌叢異常を呈し、消化管粘膜免疫寛容の成立障害や粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能の低下を示すことを見出しました。このことから、幼若期の抗生剤服用による消化管細菌叢異常が粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能を喪失させることにより消化管粘膜免疫寛容の破綻を導く重要な知見を得ることができました。この成果を応用することで、アレルギーに対する新たな治療法の開発につながる可能性が期待できます。

本研究成果は、2023年5月11日(米国時間 07:00、日本時間 21:00)に米国科学術誌『Cell Reports』のオンライン速報版で公開されます。

1. 背景

免疫機構は、白血球である免疫細胞が体内に侵入した異物(抗原)を認識して排除する高度なシステムです。細菌やウイルスなどの病原体に対する防御免疫反応では、体内に侵入してきた病原体を抗原提示細胞^{※7}ある樹状細胞(dendritic cells; DCs)やマクロファージ^{※8}が最初に取り込んで活性化し、情報伝達物質(サイトカイン^{※9})を分泌して自身や他の免疫細胞による捕食、殺菌を促し、適切な炎症を引き起こします。それと同時に、抗原提示細胞がT細胞^{※10}に病原体(抗原)の情報とサイトカインを与えて活性化させ、病原体やその感染細胞を攻撃して排除します。一方、環境物質や自己成分に対して不適切な免疫反応が起こった場合には、アレルギーや自己免疫病の発症に繋がると考えられています。このため、生体には免疫寛容とよばれる不利益な免疫応答を阻止する機構が備わっております。消化管では摂取した食物に対する免疫反応を阻止する消化管粘膜免疫寛容が成立しており、通常、食物に対する免疫応答は起こりません。この消化管粘膜免疫寛容の成立には、腸間膜リンパ節^{※11}で、粘膜組織樹状細胞により誘導されたCD4⁺Foxp3⁺制御性T(regulatory T; T_{reg})細胞^{※12}が食物抗原反応性T細胞の活性化を抑えることが重要と考えられています。一方、消化管粘膜免疫寛容の破綻では制御性T細胞の誘導が抑制され、食物抗原反応性T細胞の活性化により免疫反応が起こり、アレルギーが発症すると考えられております。本邦ではアレルギーの罹患率は増加傾向にあり、厚生労働省の実態調査結果では、国民の約2人に1人が何らかのアレルギーに罹患し、アレルギー発症の低年齢化が指摘されております。また、本邦の幼児を対象としたコホート研究では、2歳までの抗生剤の使用と5歳におけるアレルギー疾患の有症率との間には有意な関連があり、抗生剤を使用した群でアレルギー疾患の発症リスクが高くなっていることが報告されております。現在までに、抗生剤の服用により消化管細菌叢異常が誘発されることが知られておりますが、そのアレルギー発症リスクの増加に繋がる消化管粘膜免疫寛容の破綻への関与や作用機序は不明でした。

研究チームは、消化管粘膜免疫寛容の成立における粘膜組織樹状細胞の機能に着目し、幼若期の抗生剤服用がアレルギー発症リスクを高める仕組みの解明に挑みました。

2. 研究手法と成果

研究チームは、まず初めに、野生型マウスと粘膜組織樹状細胞消失マウス(図1)を用いて、消化管粘膜免疫寛容の成立について検討しました。アレルギーの原因物質となる食物タンパク質の卵白アルブミンを免疫した野生型マウスでは、卵白アルブミンの経鼻感作により、卵白アルブミンに対する抗体(IgG、IgE)^{※13}の産生(図2A)とともに気管支肺胞洗浄液中の白血球の増加(図2B)、肺炎症像(図2C)を呈する卵白アルブミン特異的アレルギー性喘息が発症しましたが、卵白アルブミン免疫前に卵白アルブミンを経口摂取した野生型マウスでは、抗卵白アルブミン抗体の産生が抑制され、このアレルギー病態は著しく緩和しました(図2A-2C)。これは、野生型マウスでは、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させることで、卵白アルブミンに対する消化管粘膜免疫寛容が成立していることを示しています。しかし、粘膜組織樹状細胞消失マウスでは、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させても、抗卵白アルブミン抗体の産生抑制や卵白アルブミン特異的アレルギー性喘息の緩和が認められず、消化管粘膜免疫寛容が成立しませんでした(図2A-2C)。また、卵白アルブミンを経口摂取した野生型マウスでは、腸間膜リンパ節でのCD4⁺Foxp3⁺制御性T細胞の誘導が認められましたが、粘膜組織樹状細胞消失マウスではその誘導低下が認められました。こ

これらの結果から、消化管粘膜免疫寛容の成立には、腸間膜リンパ節にある粘膜組織樹状細胞が必須であることが明らかとなりました。

次に、野生型マウスを用いて、幼若期での抗生剤服用の消化管粘膜免疫寛容の成立に及ぼす効果について検討しました。幼若期での抗生剤服用の野生型マウスの小腸では、未服用の野生型マウスと異なり、プロテオバクテリア門、バクテロイデス門、放線菌門に属する消化管常在細菌の減少を示す消化管細菌叢異常が認められました。さらに、幼若期での抗生剤服用の野生型マウスでは、未服用の野生型マウスと異なり、卵白アルブミン免疫前の卵白アルブミンの経口摂取による抗卵白アルブミン抗体の産生抑制、卵白アルブミン特異的アレルギー性喘息の緩和は認められませんでした(図3A-3C)。また、幼若期での抗生剤服用の野生型マウスでは、未服用の野生型マウスと比較して、卵白アルブミンの経口摂取による腸間膜リンパ節でのCD4⁺Foxp3⁺制御性T細胞の誘導の低下が認められました。これらの結果から、幼若期での抗生剤服用は消化管粘膜免疫寛容の破綻を導くことが明らかとなりました。

次に、幼若期での抗生剤服用の腸間膜リンパ節に存在する粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能に及ぼす効果について検討しました。幼若期での抗生剤服用の野生型マウスは未服用の野生型マウスと比較して、腸間膜リンパ節粘膜組織樹状細胞の活性化共刺激分子^{※14}(CD80、CD86)の発現亢進と抑制性共刺激分子^{※14}(B7-H1、B7-DC)の発現低下、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-β活性化酵素遺伝子(*Itgb8*)の発現低下、レチノイン酸代謝関連酵素遺伝子(*Aldh1a2*)の発現低下とレチノイン酸代謝関連酵素(ALDH)の活性低下が認められました。また、幼若期での抗生剤服用の野生型マウスは未服用の野生型マウスと比較して、腸間膜リンパ節粘膜組織樹状細胞のCD4⁺Foxp3⁺制御性T細胞の誘導能の減弱が認められました。これらの結果から、幼若期での抗生剤服用は腸間膜リンパ節に存在する粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能を喪失し、CD4⁺Foxp3⁺制御性T細胞の誘導能を減弱することが明らかとなりました。

次に、幼若期での抗生剤服用による腸間膜リンパ節粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能喪失の作用機序の解明を試みました。コロニー刺激因子 2(colony-stimulating factor 2; CSF2)^{※15}は腸間膜リンパ節粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能を亢進することが認められたことから、腸間膜リンパ節のCSF2産生細胞に対する幼若期での抗生剤服用の効果について検討しました。抗生剤未服用の野生型マウスでは、腸間膜リンパ節において、3型自然リンパ球(group 3 innate lymphoid cells; ILC3)^{※16}が最も高いCSF2産生能を示しました。一方、幼若期での抗生剤服用の野生型マウスでは、未服用の野生型マウスと比較して、腸間膜リンパ節におけるCSF2遺伝子(*Csf2*)の発現低下とCSF2産生ILC3の減少が認められました。また、腫瘍壊死因子様リガンド1A(TNF-like ligand 1A; TL1A)^{※17}はILC3のCSF2産生を増強することが認められたことから、腸間膜リンパ節粘膜組織樹状細胞のTL1Aの産生に対する幼若期での抗生剤服用の効果について検討しました。幼若期での抗生剤服用の野生型マウスでは、未服用の野生型マウスと比較して、腸間膜リンパ節粘膜組織樹状細胞のTL1Aの産生低下が認められました。これらの結果から、幼若期での抗生剤服用は腸間膜リンパ節において、粘膜組織樹状細胞のTL1A産生低下を介してCSF2産生ILC3の減少を導き、結果的に粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能を喪失することが明らかとなりました。

3. 今後の期待

今回、アレルギー発症を阻止する消化管粘膜免疫寛容の成立には粘膜組織樹状細胞が必須であり、腸間膜リンパ節において、粘膜組織樹状細胞の TL1A 産生と ILC3 の CSF2 産生が介在する粘膜組織恒常性フィードバックループが粘膜組織樹状細胞に免疫抑制機能を付与することが重要であることが明らかとなりました。さらに、幼若期の抗生剤服用がアレルギー発症リスクを高める仕組みとして、腸間膜リンパ節における粘膜組織恒常性フィードバックループが抗生剤服用により障害され、粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能喪失を導くことにより消化管粘膜免疫寛容の破綻を生じ、結果的にアレルギー発症リスクを高める重要な知見を得ることができました(図 4)。この成果を応用することで、アレルギーに対する新たな治療法の開発につながる可能性が期待できます。

〈原著論文情報〉

Tomohiro Fukaya, Tomofumi Uto, Shuya Mitoma, Hideaki Takagi, Yotaro Nishikawa, Moe Tominaga, Narantsog Choijookhuu, Yoshitaka Hishikawa, and Katsuaki Sato
“Gut dysbiosis promotes the breakdown of oral tolerance mediated through dysfunction of mucosal dendritic cells” *Cell Reports*, 42:112431, 2023
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112431>

〈報道担当・問い合わせ先〉

(問い合わせ先)

宮崎大学医学部医学科

感染症学講座免疫学分野

教授 佐藤 克明(さとう かつあき)

TEL:0985-85-9815 FAX:0985-85-9815

宮崎大学医学部総務係

TEL:0985-85-9014 FAX:0985-85-3101

(報道担当)

宮崎大学企画総務部総務広報課

TEL:0985-58-7114 FAX:0985-58-2886

<補足説明>

※1 免疫寛容、消化管粘膜免疫寛容

免疫寛容とは特定の異物(抗原)に対する特異的免疫応答の欠如あるいは抑制状態のこと。消化管粘膜免疫寛容は経口摂取した食物などの生体にとって必要なものを異物として認識せず、免疫反応を起こさない消化管で誘導される免疫寛容。

※2 参考文献

アレルギー疾患の現状等 - 厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905100-Kenkoukyoku-Ganshippeitaisakuka/0000111693.pdf>

※3 参考文献

Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Jul;119(1):54-58. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.013.

国立成育医療研究センタープレスリリース

<https://www.ncchd.go.jp/press/2018/antibiotic-use.html>

※4 消化管細菌叢異常(Dysbiosis)

消化管細菌叢を構成する細菌種や細菌数が減少することにより、細菌叢の多様性が低下した状態を示すこと。消化管細菌叢異常は主に抗生物質の投与や偏った食事、病原体感染などの外因性(後天性)と遺伝的な素因による免疫異常などの内因性(先天性)の原因によって引き起こされると考えられている。消化管細菌叢異常は免疫疾患、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群、メタボリック症候群、血管疾患など種々の疾患との関連性が示唆されている。

※5 樹状細胞(dendritic cells; DCs)、粘膜組織樹状細胞

樹状細胞は樹状突起を持つ白血球。炎症状態では、抗原提示細胞の中で樹状細胞が最も強力にT細胞を活性化する。一方、定常状態(非炎症状態)や特定の状態(粘膜組織等)において、樹状細胞は制御性T細胞の誘導を介して免疫寛容を誘導する。粘膜組織樹状細胞はCD103を発現し、呼吸器や消化管の粘膜組織に存在する。

※6 粘膜組織樹状細胞消失マウス

マウス CD103 遺伝子座にヒトジフテリア毒素(diphtheria toxin; DT)受容体(DT receptor; DTR)遺伝子を導入した遺伝子改変マウスとマウス CD11c 遺伝子プロモーター領域に Cre 遺伝子を導入した遺伝子改変マウスとの交配により得られた二重遺伝子改変マウス。DT の投与により粘膜組織樹状細胞が特異的に消失する。

※7 抗原提示細胞

樹状細胞やマクロファージなどを含む白血球の一種。体内に侵入してきた病原体(細菌やウイルス)やその感染細胞などの断片を異物(抗原)として自己の細胞表面上に提示し、T細胞を活性化する細胞。抗原提示細胞は細胞表面上に主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex; MHC)分子を持ち、これに抗原をのせて提示する。T細胞はMHC分子上に提示された

異物(抗原)を T 細胞受容体(T-cell receptor; TCR)により認識して活性化し、異物(抗原)を攻撃して排除する。

※8 マクロファージ

マクロファージは大食細胞とも呼ばれ、異物(抗原)、微生物、死んだ細胞の貪食作用を示す白血球。

※9 サイトカイン

サイトカインは免疫細胞から分泌されるタンパク質で、特定の受容体を発現する細胞に情報伝達を行う。多くの種類があるが、特に免疫や炎症に関係したものが多い。また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。サイトカインは、インターフェロン(interferon; IFN)、インターロイキン(interleukin; IL)、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)、コロニー刺激因子(colony-stimulating factor; CSF)に分類される。

※10 T細胞

T 細胞は白血球の一種で、CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞に分けられる。CD4⁺T 細胞は抗原の感達を受けていないナイーブ CD4⁺T 細胞からヘルパーT 細胞に分化し、サイトカインを産生して他の免疫細胞の活性化を調節する。CD8⁺T 細胞はナイーブ CD8⁺T 細胞からキラーT 細胞に分化し、宿主にとって異物になる細胞(ウイルス感染細胞、がん細胞など)や、病原体を認識して破壊する。

CD4⁺ヘルパーT 細胞は機能的に IFN- γ を産生する 1 型ヘルパーT 細胞(type 1 T helper cell; T_H1 細胞)、IL-4、IL-5、IL-13 など産生する 2 型ヘルパーT 細胞(type 2 T helper cell; T_H2 細胞)、IL-17 を産生する 17 型ヘルパーT 細胞(type 17 T helper cell; T_H17 細胞)に分類される。産生されるサイトカインにより T_H1 細胞はマクロファージを活性化し、T_H2 細胞は B 細胞を活性化し、T_H17 細胞は好中球を活性化する。T_H1 細胞は細胞内寄生細菌やウイルスに対する感染防御や自己免疫疾患、T_H2 細胞は寄生虫に対する感染防御やアレルギー疾患、T_H17 細胞は細胞外寄生細菌や真菌に対する感染防御や炎症性疾患に関与する。

※11 腸間膜リンパ節

腸間膜リンパ節は小腸の管をつなぐ膜(腸間膜)に存在する結節状のリンパ節であり、多様な免疫細胞が存在し、食物や腸内細菌に対する免疫反応を誘導する。ちなみに腸管は、大腸、小腸、結腸、回腸などからなる。

※12 CD4⁺Foxp3⁺制御性 T(regulatory T; T_{reg})細胞

CD4⁺Foxp3⁺制御性 T(regulatory T; T_{reg})細胞は CD4⁺T 細胞の 5~10%を占める T 細胞亜集団で免疫抑制能を示す。制御性 T 細胞を特定するマーカー分子は、転写因子の Foxp3 である。CD4⁺Foxp3⁺制御性 T 細胞は自己免疫疾患などの免疫病の発症を阻止する。

※13 抗体、IgG、IgE

B 細胞は白血球の一種で、免疫グロブリン (immunoglobulin; Ig) を発現する。活性化された B 細胞は形質細胞に分化し、分泌型の免疫グロブリンである抗体を産生する。抗体は特定の異物 (抗原) に特異的に結合して、その異物 (抗原) を生体内から排除する。B 細胞は 5 種類の免疫グロブリン (IgM、IgD、IgG、IgA、IgE) を発現し、形質細胞に分化後、5 種類の抗体 (IgM、IgD、IgG、IgA、IgE) を産生する。IgG は細菌やウイルスに対する抗体、IgE は寄生虫やアレルギー抗原 (アレルゲン) に対する抗体として作用する。

※14 活性化共刺激分子、抑制性共刺激分子

抗原提示細胞によりナイーブ T 細胞が活性化される場合、TCR を介した抗原-MHC 複合体の認識だけでは不十分で、抗原提示細胞上と T 細胞上に発現する活性化共刺激分子を介した補助シグナルを必要とする。代表的な活性化共刺激分子には T 細胞に発現する CD28、抗原提示細胞に発現する CD80 と CD86 がある。一方、抑制性共刺激分子は T 細胞の活性化を抑制する共刺激分子であり、代表的な抑制性共刺激分子には T 細胞に発現する CTLA-4 や PD-1、抗原提示細胞に発現する B7-H1 や B7-DC がある。

※15 コロニー刺激因子 2 (colony-stimulating factor 2; CSF2)

コロニー刺激因子 2 (colony-stimulating factor 2; CSF2) はコロニー刺激因子 (CSF) に分類されるサイトカイン。コロニー刺激因子 2 (CSF2) は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) としても知られている。活性化した T 細胞、マクロファージ、内皮細胞、線維芽細胞などの細胞が産生し、重要な造血成長因子、免疫調節因子として機能する。CSF2 は、骨髄前駆細胞を誘導して、顆粒球およびマクロファージの増殖を促すサイトカインとして同定された。

※16 3 型自然リンパ球 (group 3 innate lymphoid cells; ILC3)

自然リンパ球 (innate lymphoid cells; ILCs) はリンパ球類似の形態を示し、ヘルパー T 細胞と同様のサイトカインを産生するが、抗原受容体を発現しない免疫細胞として見出された。自然リンパ球は機能的に IFN- γ を産生する 1 型自然リンパ球 (group 1 innate lymphoid cells; ILC1)、IL-5、IL-13 など産生する 2 型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells; ILC2)、IL-17 を産生する 3 型自然リンパ球 (group 3 innate lymphoid cells; ILC3) に分類される。ILC3 は、消化管に豊富に存在し、消化管上皮細胞からの抗菌ペプチド産生を誘導することで消化管細菌叢と消化管免疫との平衡状態確立に重要な役割を果たすと考えられており、慢性炎症疾患へ関与することも報告されている。

※17 腫瘍壊死因子様リガンド 1A (TNF-like ligand 1A; TL1A)

腫瘍壊死因子様リガンド 1A (TNF-like ligand 1A; TL1A) は腫瘍壊死因子 (TNF) に分類されるサイトカイン。腫瘍壊死因子様リガンド 1A (TL1A) は活性化した白血球から産生され、粘膜組織の恒常性維持と病原体感染防御に寄与すると考えられており、炎症性腸疾患への関与も報告されている。

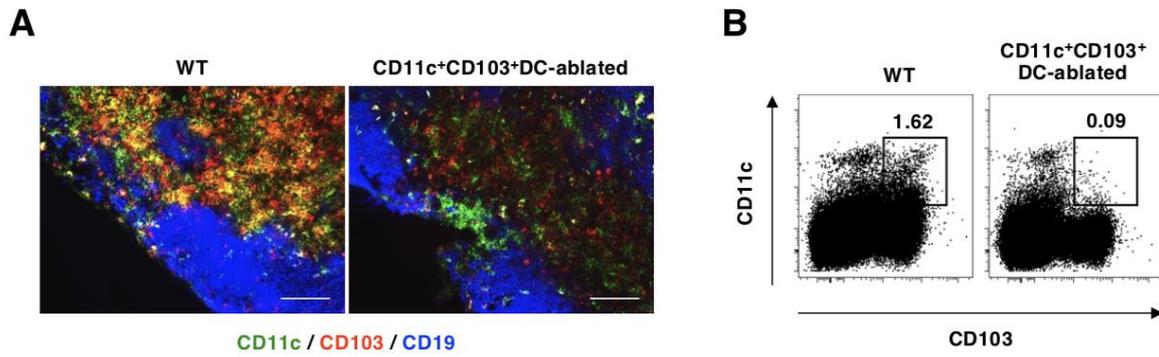


図 1 粘膜組織樹状細胞消失マウスの粘膜組織樹状細胞の特異的消失

(A)腸間膜リンパ節の免疫蛍光染色解析。腸間膜リンパ節を抗 CD11c 抗体(緑)、抗 CD103 抗体(赤)、抗 CD19 抗体(青)を用いて免疫蛍光染色した。野生型(WT)マウスと異なり、粘膜組織樹状細胞特異的消失(CD11c⁺CD103⁺DC-ablated)マウスでは粘膜組織樹状細胞(CD11c⁺CD103⁺樹状細胞; 黄[緑 x 赤])の特異的消失が認められる。(B) 腸間膜リンパ節白血球のフローサイトメトリ解析。抗 CD11c 抗体と抗 CD103 抗体を用いて腸間膜リンパ節白血球の CD11c と CD103 の発現を解析した。野生型(WT)マウスと異なり、粘膜組織樹状細胞特異的欠損(CD11c⁺CD103⁺DC-ablated)マウスでは粘膜組織樹状細胞(CD11c⁺CD103⁺樹状細胞)の特異的消失が認められる。

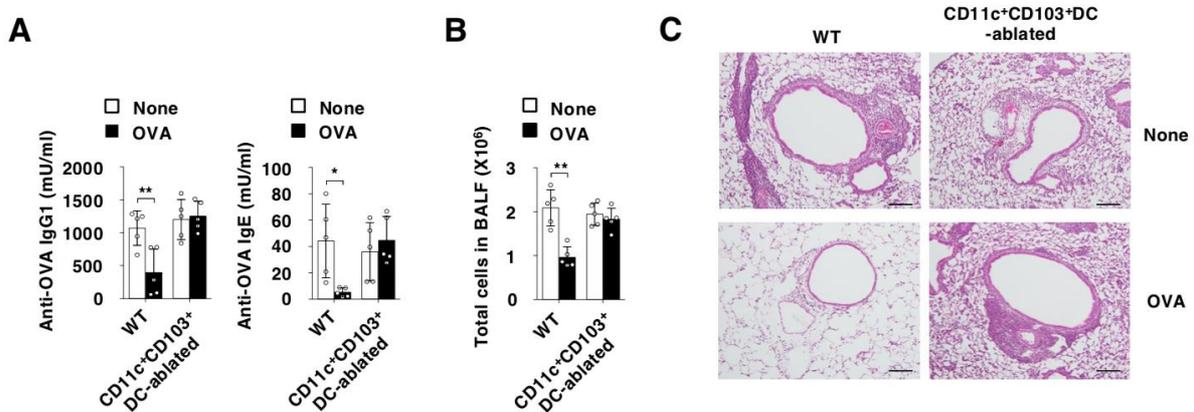


図 2 粘膜組織樹状細胞の特異的消失による消化管粘膜免疫寛容の破綻

食物抗原の経口摂取による消化管粘膜免疫寛容誘導の有無での食物抗原に対するアレルギー性喘息の発症を解析した。(A)抗卵白アルブミン(OVA)抗体産生解析(左パネル; IgG₁、右パネル; IgE)、(B)気管支肺胞洗浄液中の白血球数解析、(C)肺炎症像病理解析(Hematoxylin Eosin [HE]染色)。粘膜組織樹状細胞特異的消失(CD11c⁺CD103⁺DC-ablated)マウスでは、野生型(WT)マウスと異なり、卵白アルブミン免疫前の卵白アルブミン(OVA)の経口摂取による抗卵白アルブミン抗体の産生抑制、卵白アルブミン特異的アレルギー性喘息の緩和は認められない。

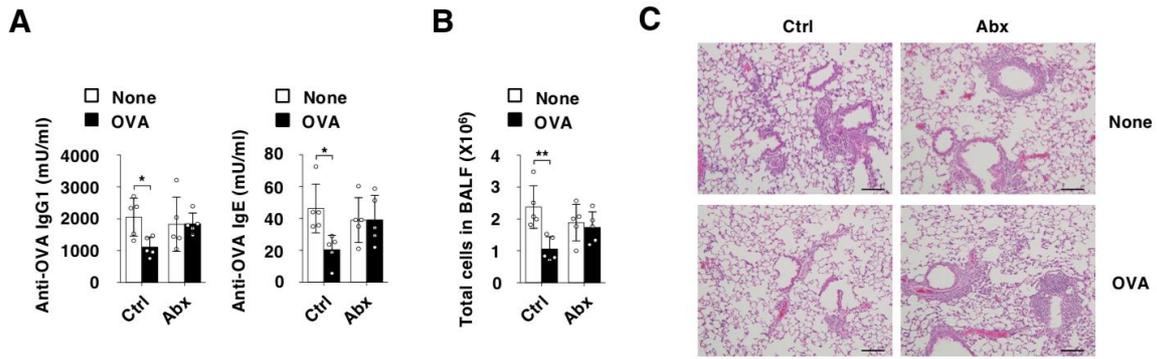


図3 幼若期での抗生剤服用による消化管粘膜免疫寛容の破綻

食物抗原の経口摂取による消化管粘膜免疫寛容誘導の有無での食物抗原に対するアレルギー性喘息の発症を解析した。(A)抗卵白アルブミン(OVA)抗体産生解析(左パネル; IgG₁、右パネル; IgE)、(B)気管支肺胞洗浄液中の白血球数解析、(C)肺炎症像病理解析(Hematoxylin Eosin [HE]染色)。幼若期での抗生剤服用(Abx)の野生型マウスでは、未服用(Ctrl)の野生型マウスと異なり、卵白アルブミン免疫前の卵白アルブミン(OVA)の経口摂取による抗卵白アルブミン抗体の産生抑制、卵白アルブミン特異的アレルギー性喘息の緩和は認められない。

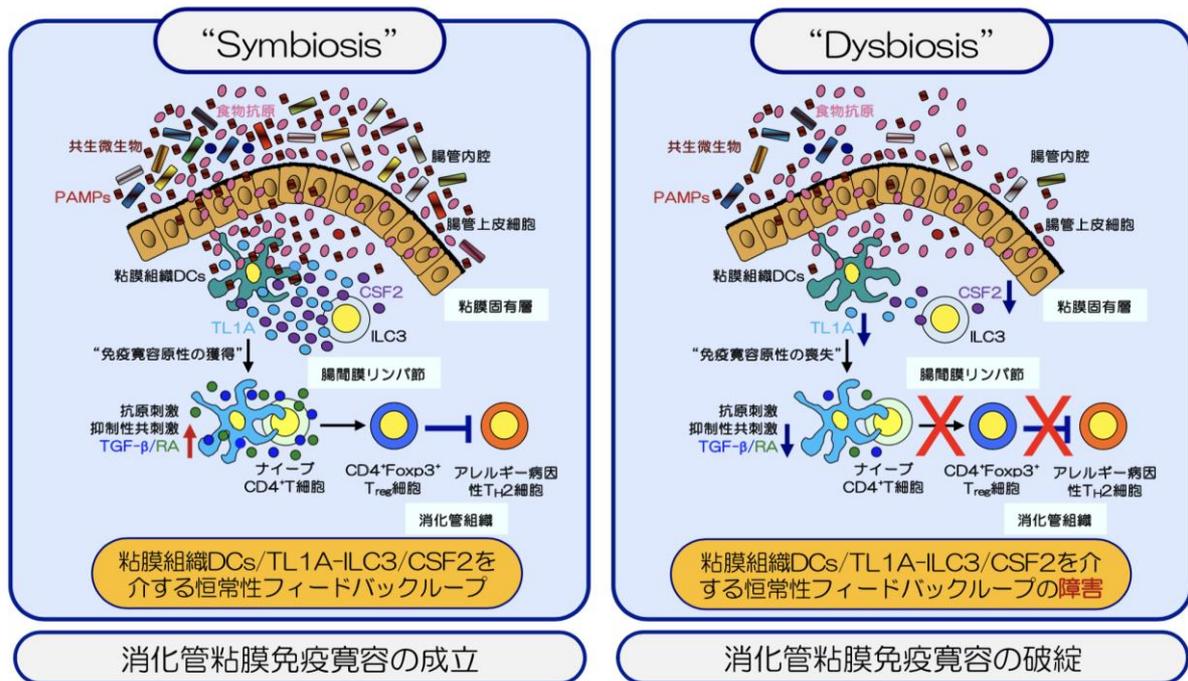


図4 消化管粘膜免疫寛容の成立と幼若期での抗生剤服用による破綻

(左図)消化管細菌叢との共生(Symbiosis)下では、腸間膜リンパ節において、消化管常在細菌からの病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns; PAMPs)刺激により粘膜組織樹状細胞(DCs)の腫瘍壊死因子様リガンド 1A(TL1A)産生と 3 型自然リンパ球(ILC3)のコロニー刺激因子 2(CSF2)産生が促進され、粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能が亢進する(粘膜組織恒常性フィードバックループ)。粘膜組織樹状細胞による CD4⁺Foxp3⁺制御性 T(T_{reg})細胞の誘導増強が消化管粘膜免疫寛容を成立させ、アレルギー病源性 2 型ヘルパー T(T_{H2})細胞の機能を抑制してアレルギー発症を防ぐ。(右図)消化管細菌叢異常(Dysbiosis)下での粘膜組織恒常性フィードバックループの障害が粘膜組織樹状細胞の免疫抑制機能喪失を導くことにより消化管粘膜免疫寛容の破綻を生じ、結果的にアレルギー発症を導く。