

## 要 旨

近年、腸内細菌叢の実態解明に伴い、腸内細菌叢が栄養素の供給のみならず、私たち生体の生理機能に深く関わっていることが明らかになっている。しかし、宿主免疫系が認識し排除すべき細菌叢が、炎症を誘導することなく腸管腔に定着・共生するメカニズムについてはまだ不明な点が多く残されている。われわれは、これまでに大腸に棲息する腸内細菌叢が、大腸上皮の産生する Lypd8 により上皮と接することなく腸管腔内に棲息することを見出してきた。Lypd8 は、腸内細菌の中でも運動性の高い有鞭毛細菌の鞭毛に会合し、その運動性を止めることにより上皮への侵入を抑制している。Lypd8 が欠損すると、有鞭毛細菌が宿主上皮内に侵入し、腸管炎症に対する感受性が極めて高くなっている。また潰瘍性大腸炎の患者で Lypd8 の発現が低下していることから、本疾患への Lypd8 の関わりも示唆されている (図 1)。

### Lypd8による腸内細菌叢の分割は腸管恒常性の維持に重要な役割をはたす

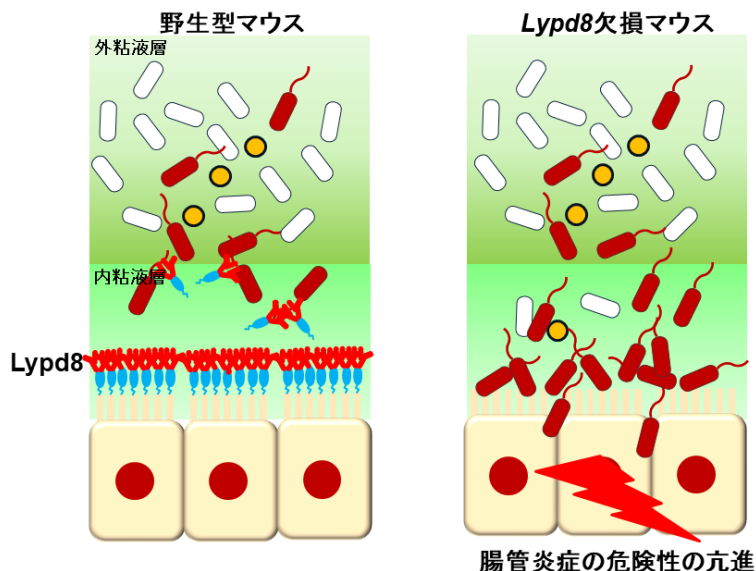


図 1 : 大腸上皮に発現する Lypd8 は、腸内細菌の鞭毛に会合し、その運動性を抑制する。これにより、腸管恒常性の維持を担っている。

また、腸管に定着する微生物叢は、これまで細菌叢を中心にその解析が進んでいるが、腸管には細菌以外にもウイルスや真菌なども棲息している。しかしながら、これら異なる微生物叢が、相互作用を及ぼしながら腸管に棲息し、宿主と共生するメカニズムは全く明らかになっていない。われわれは、インド人と日本人の腸内細菌叢と真菌叢を標的として、腸内微生物叢間の相互作用による宿主共生メカニズムを解析している。その結果、食事習慣の異なるインド人と日本人では、腸内細菌叢ばかりでなく腸内真菌叢にも大きな違いがあることを見出している。本講演では、インド人で優位となっている細菌と真菌を標的として、この細菌と真菌が腸管腔内で相互作用を及ぼしあい定着するメカニズムの解析結果についても報告したい (図 2)。

### 腸管内での真菌・細菌の相互作用による共生メカニズム

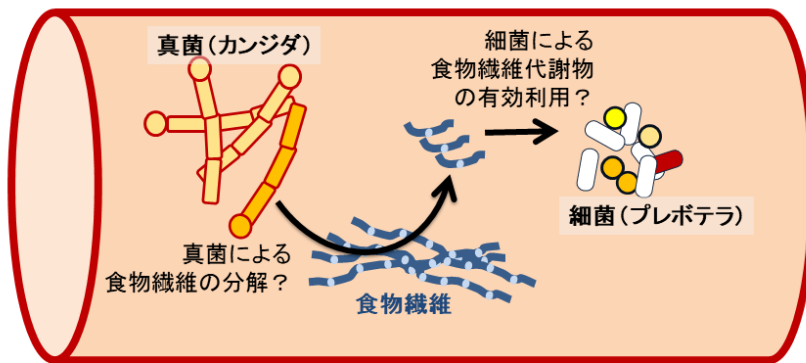


図2：インド人で優位に増加している真菌は、食物繊維を効率よく消化し増殖する。その消化産物を細菌が利用し、増殖する。

#### 参考文献

1. Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, Nagamori S, Kongpracha P, Umemoto E, Okumura R, Kurakawa T, Murakami M, Mikami N, Shintani Y, Ueno S, Andou A, Ito M, Tsumura H, Yasutomo K, Ozono K, Takashima S, Sakaguchi S, Kanai Y, and Takeda K: Slc3a2 mediates branched-chain amino acid-dependent maintenance of regulatory T cells. *Cell Reports* in press
2. \*Cao W, \*Kayama H (\*: equal contribution), Chen ML, Delmas A, Sun A, Kim SY, Rangarajan ES, McKeivitt K, Beck AP, Oikonomopoulos A, Lacey PN, Martinez GJ, Izard T, Lorenz RG, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F, Abreu MT, Hommes DW, Koralov SB, Takeda K, Sundrud, MS: The xenobiotic transporter Mdr1 permits T cell adaptation to bile acid reabsorption in the ileum. *Immunity* in press
3. Kitada S, Kayama H, Okuzaki D, Koga R, Kobayashi M, Arima Y, Kumanogoh A, Murakami M, Ikawa M and Takeda K: BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing *Il23a* expression during *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Exp. Med.* 214, 1313-1331 (2017).
4. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, and Takeda K: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheum.* 68, 2646-2661 (2016).
5. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, Gotoh K, Kimura T, Kamiyama N, Kusu T, Ueda Y, Wu H, Iijima H, Barman S, Osawwa H, Matsuno H, Nishimura J, Ohba Y, Nakamura S, Iida T, Yamamoto M, Umemoto E, Sano K, and Takeda K: Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 532, 117-121 (2016).
6. Tsai, S. H., Kinoshita, M., Kusu, T., Kayama, H., Okumura, R., Ikeda, K., Shimada, Y., Takeda, A.,

Yoshikawa, S., Kurashima, Y., Sato, S., Umemoto, E., Kiyono, H., Karasuyama, H. and Takeda, K.: Ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. *Immunity* 42, 279-293 (2015).

• • • • • • • • • • • • • • • • **MEMO** • • • • • • • • • • • • • • • •