

## 要 旨

口腔に始まる消化管は「内なる外」とも呼ばれ、広大な粘膜面を形成しており、そこに存在する免疫機構の解析は1970年代から本格化し、新たな免疫学領域「粘膜免疫学」の創生に繋がった。約半世紀の学問的蓄積は、近年の学問領域の異分野融合と技術的革新により、「免疫の新世界」と言われていた粘膜免疫機構のユニーク性についての学問的理解が、飛躍的に進歩することに繋がった。

この広大な「内なる外」は、上皮細胞を介して恒常的に直接外界に接しており、食物摂取、共生細菌、病原性細菌侵入など様々な生理学的、免疫学的、病理学的現象に遭遇している。粘膜面では粘膜系自然免疫と、獲得免疫を反映する防御・恒常性因子が含まれた分泌液が産生され、常在微生物との共生環境構築と、病原体に対する侵入阻止・排除という防御機構を担っている。つまり、粘膜免疫機構は「共生と排除」という全く相反する免疫応答を巧みに司っている。

「共生」という観点から、粘膜免疫の要である腸管パイエル板の上皮細胞層に存在するM細胞を介して、一部の共生細菌（例：*Alcaligenes* 菌）が取り込まれ、「組織内共生」を構築していることを明らかにしてきた。近年注目されている自然リンパ球（ILC）が、その組織内共生の環境作りに関わっており、さらに自然リンパ球が腸管上皮細胞の糖鎖修飾の制御を通して、共生細菌叢の維持や病原性細菌感染制御にも関与している。そこには、間葉系細胞による上皮-免疫系との統合的制御が存在している。つまり、消化管粘膜では、微生物群-上皮細胞-間葉系細胞群、そして免疫担当細胞群という3つの独立した生物学的エコシステムが相互・協調作用機構を形成しており、我々は『腸管マルチエコシステム』と呼んでいる。

1. Kurashima, Y. and **Kiyono, H.** 2017. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol.* doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424
2. Goto, Y., Uematsu, S. and **Kiyono, H.** 2016. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat. Immunol.* 17:1244-1251. doi: 10.1038/ni.3587
3. Kurashima Y., Goto Y. and **Kiyono, H.** 2013. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur. J. Immunol.*43: 3108-3115.
4. Fung, T.C., Bessman, N.J., Hepworth, M.R., Kumar, N., Shibata, N., Kobuley, D., Wang, K., Ziegler, C.G., Goc, J., Shima, T., Umesaki, Y., Sartor, R.B., Sullivan, K.V., Lawley, T.D., Kunisawa, J., **Kiyono, H.** and Sonnenberg, G.F. 2016. Lymphoid-tissue-resident commensal bacteria promote members of the IL-10 cytokine family to establish mutualism. *Immunity.* 44:634-46.
5. Goto., Y., Lamichhane, A., Kamioka, M. Sato, S., Honda, K., Kunisawa, J. and **Kiyono H.** 2015. IL-10-producing CD4+ T cells negatively regulate fucosylation of epithelial cells in the gut. *Sci. Rep.* 5: 15918.
6. Goto, Y., Kurashima, Y. and **Kiyono, H.** 2015. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Rheumatol.* 27: 388-396.
7. Goto, Y., Obata, T., Kunisawa, J., Sato, S., Ivanov, I., Lamichhane, A., Takeyama, N., Kamioka, M., Sakamoto, M., Matsuki, T., Setoyama, H., Imaoka, A., Uematsu, S., Akira, S., Domino, S., Kulig, P., Becher, B., Renaud, J-C., Sasakawa, C., Umesaki, Y., Benno, Y. and **Kiyono, H.** 2014. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 345: 1254009. (Airticle)