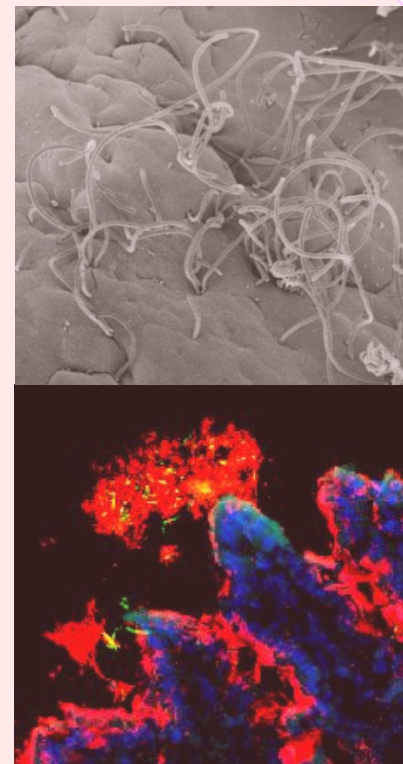
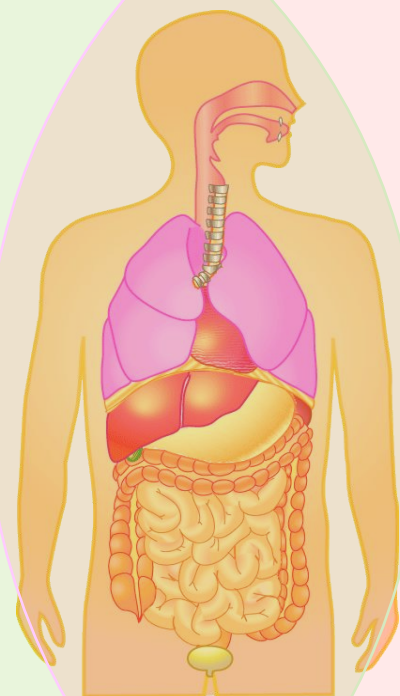
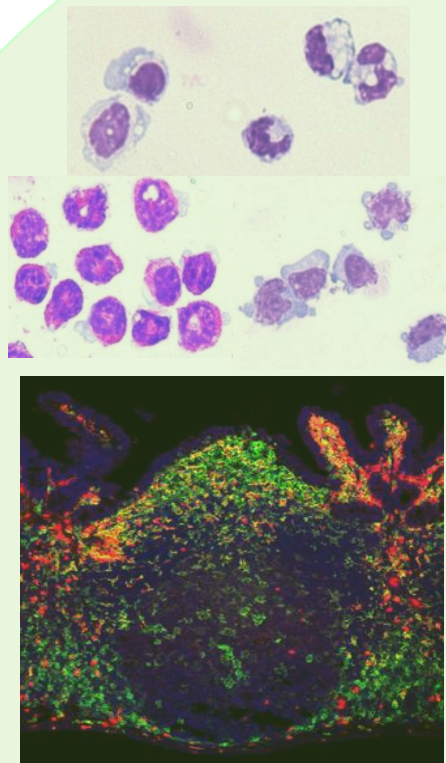


腸管上皮糖鎖修飾機構と腸管恒常性制御



千葉大学真菌医学研究センター 感染免疫分野 微生物・免疫制御プロジェクト 独立准教授

東京大学医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター 粘膜共生学分野 特任准教授

後藤 義幸

本日の発表内容

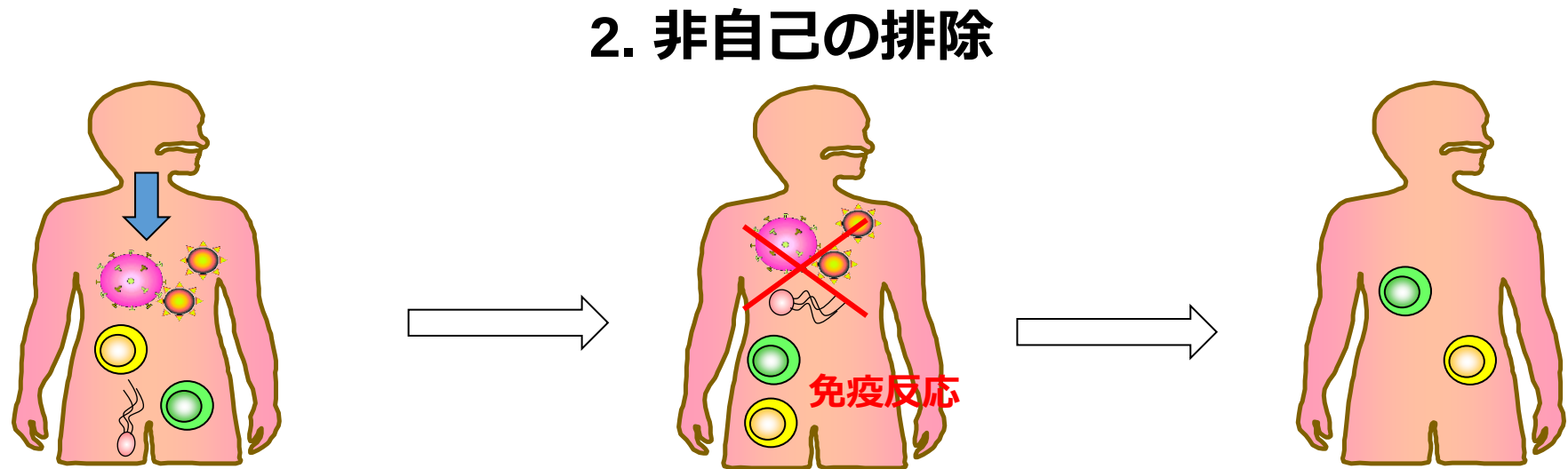
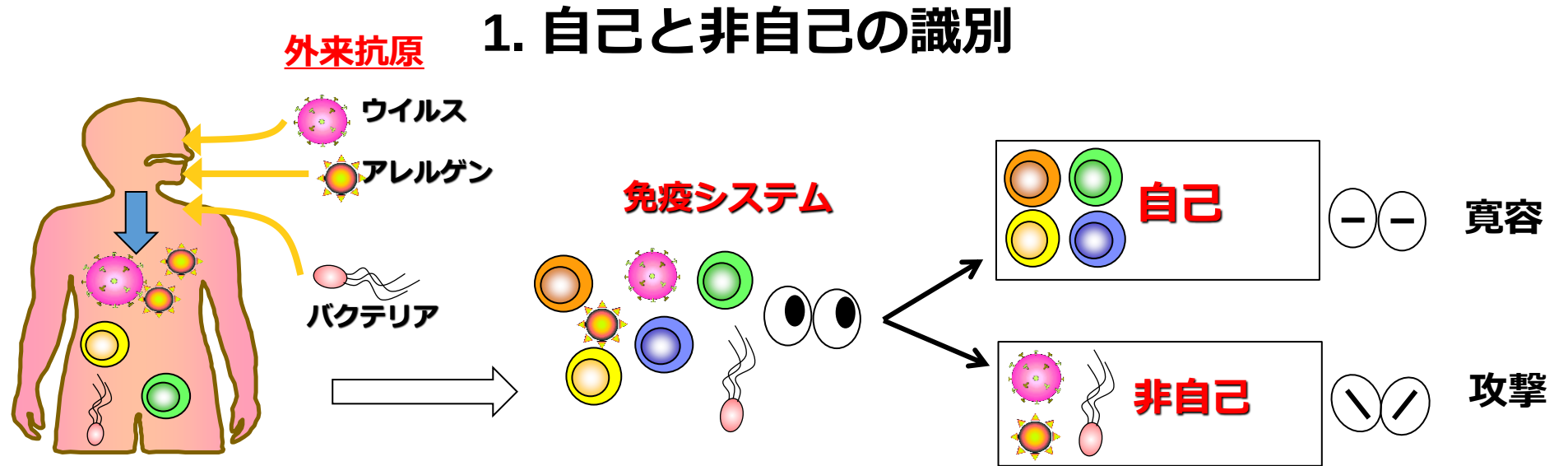
- 1. 腸内微生物と宿主免疫細胞の相互作用**
- 2. 腸管上皮細胞における糖鎖の誘導機構と感染防御**

本日の発表内容

1. 腸内微生物と宿主免疫細胞の相互作用

2. 腸管上皮細胞における糖鎖の誘導機構と感染防御

免疫とは



免疫学研究における未解決の課題

1. 自己と非自己の識別
2. 非自己の排除

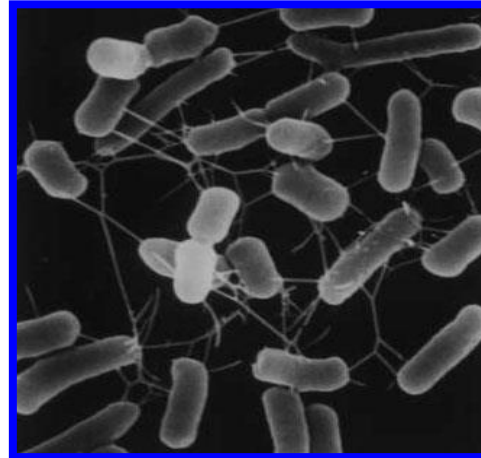
腸管は特殊な環境下に曝されている

食物抗原は？



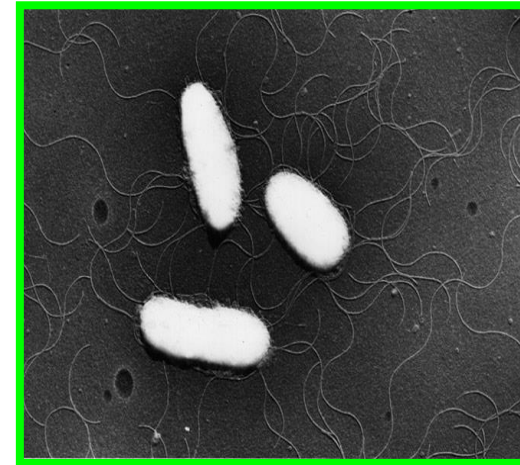
寛容

腸内細菌は？

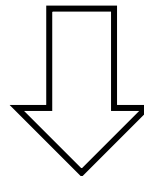


共生

病原性細菌は？

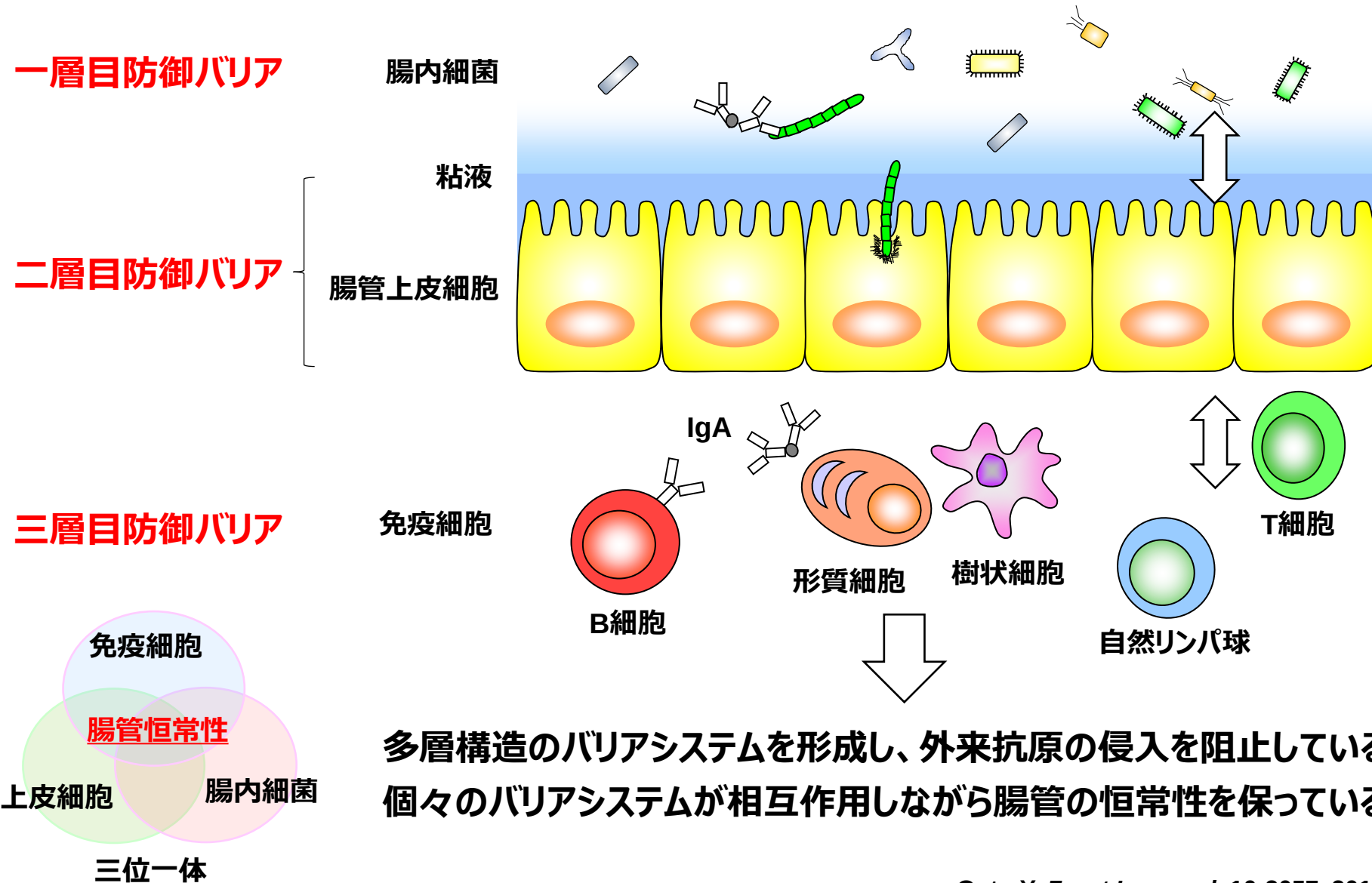


排除



腸管免疫

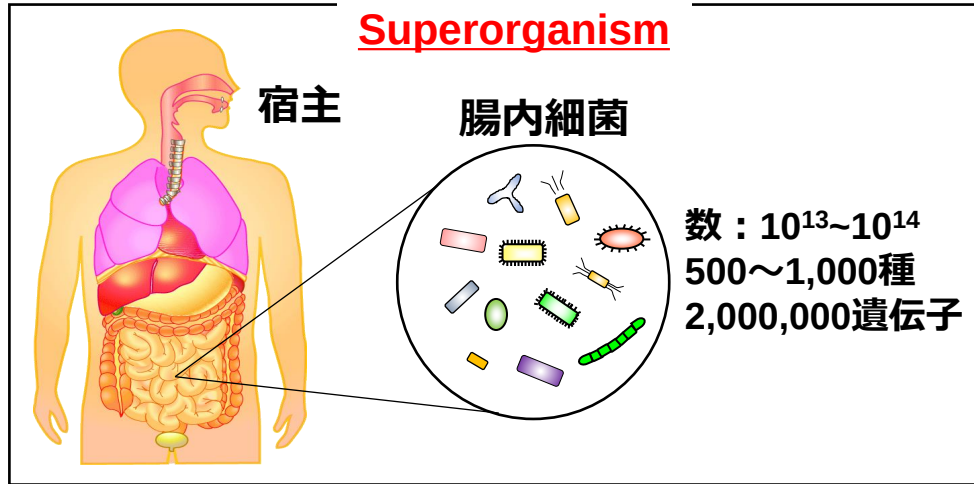
腸管における多層構造のバリアシステム



常在微生物叢

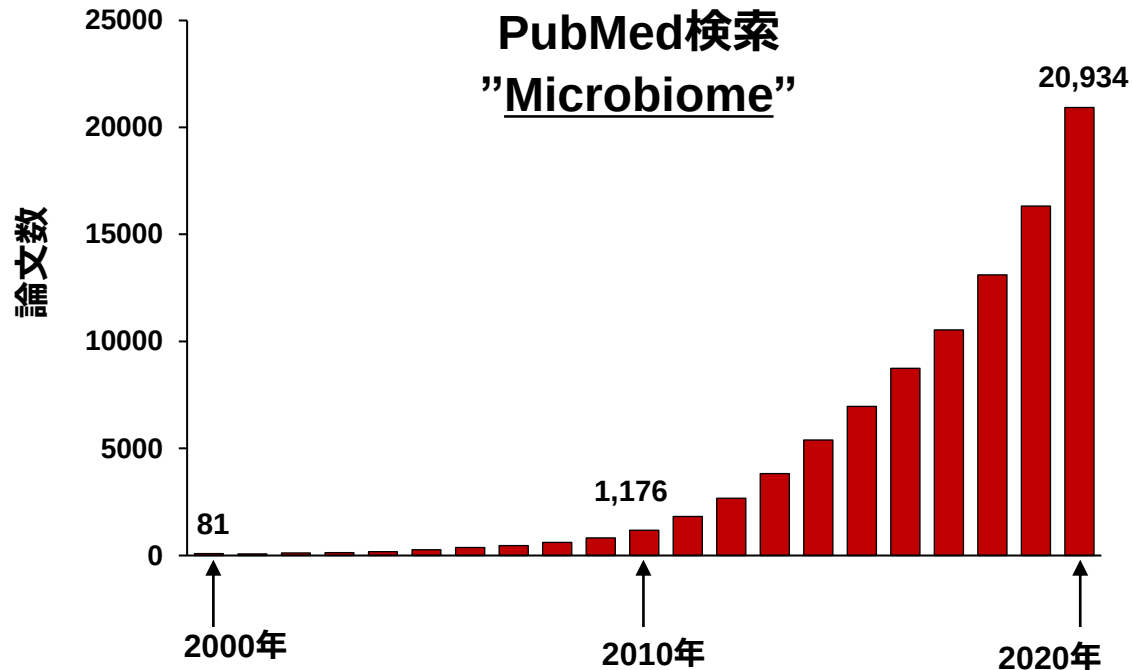
集合体

Superorganism

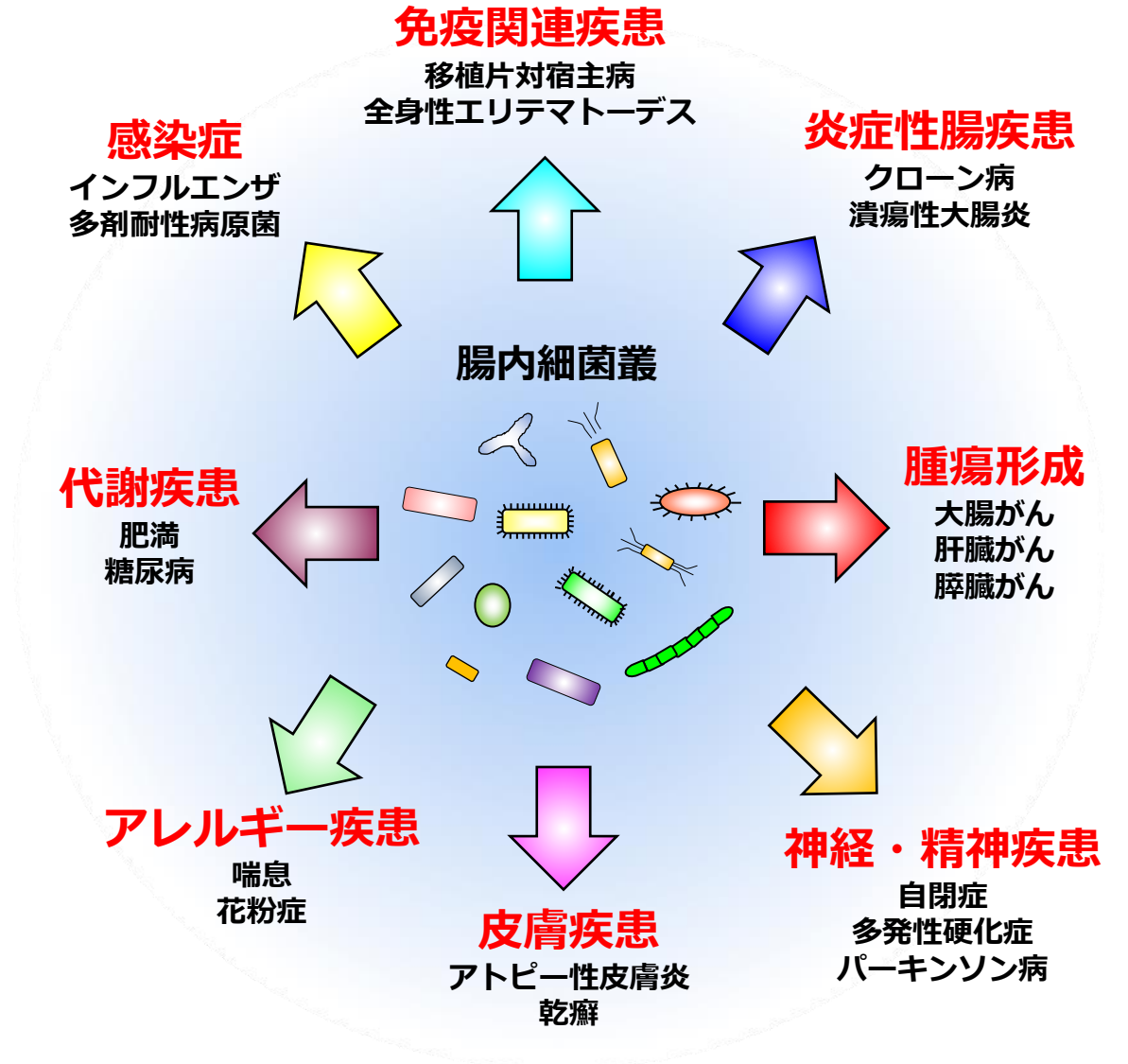


Lederberg J. Science, 288 : 287-293, 2000

PubMed検索
"Microbiome"



腸内細菌と宿主疾患の関連



Dysbiosis (ディスバイオーシス)

= 腸内微生物叢の恒常性（バランス）が崩れた状態

1. 細菌叢を構成する細菌の種類（多様性）が減少
2. 特定の細菌（特に日和見細菌）が増加

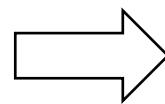
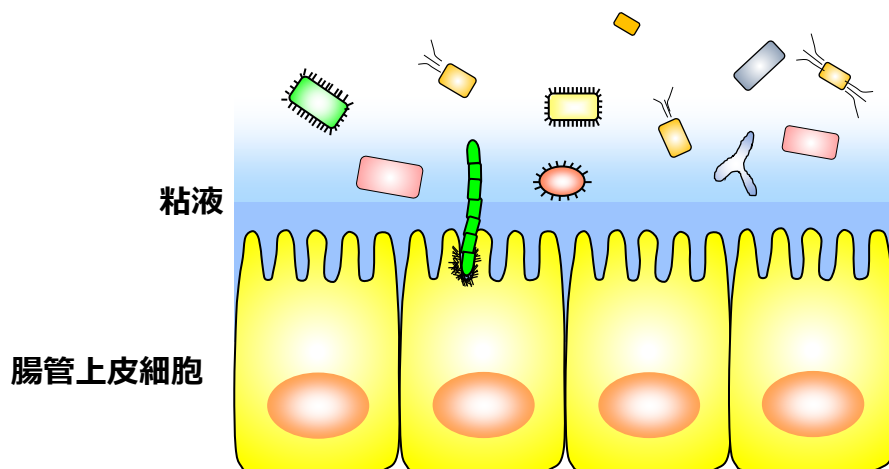
外的要因

1. 抗生物質の服用
2. 食生活の偏り
3. 細菌・ウイルス感染

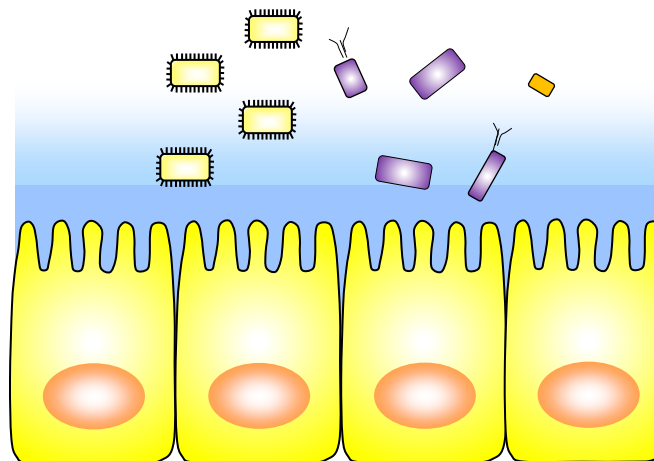
内的要因

1. 遺伝的要因
2. 心的要因（ストレス）
3. 免疫異常

通常の腸内細菌叢

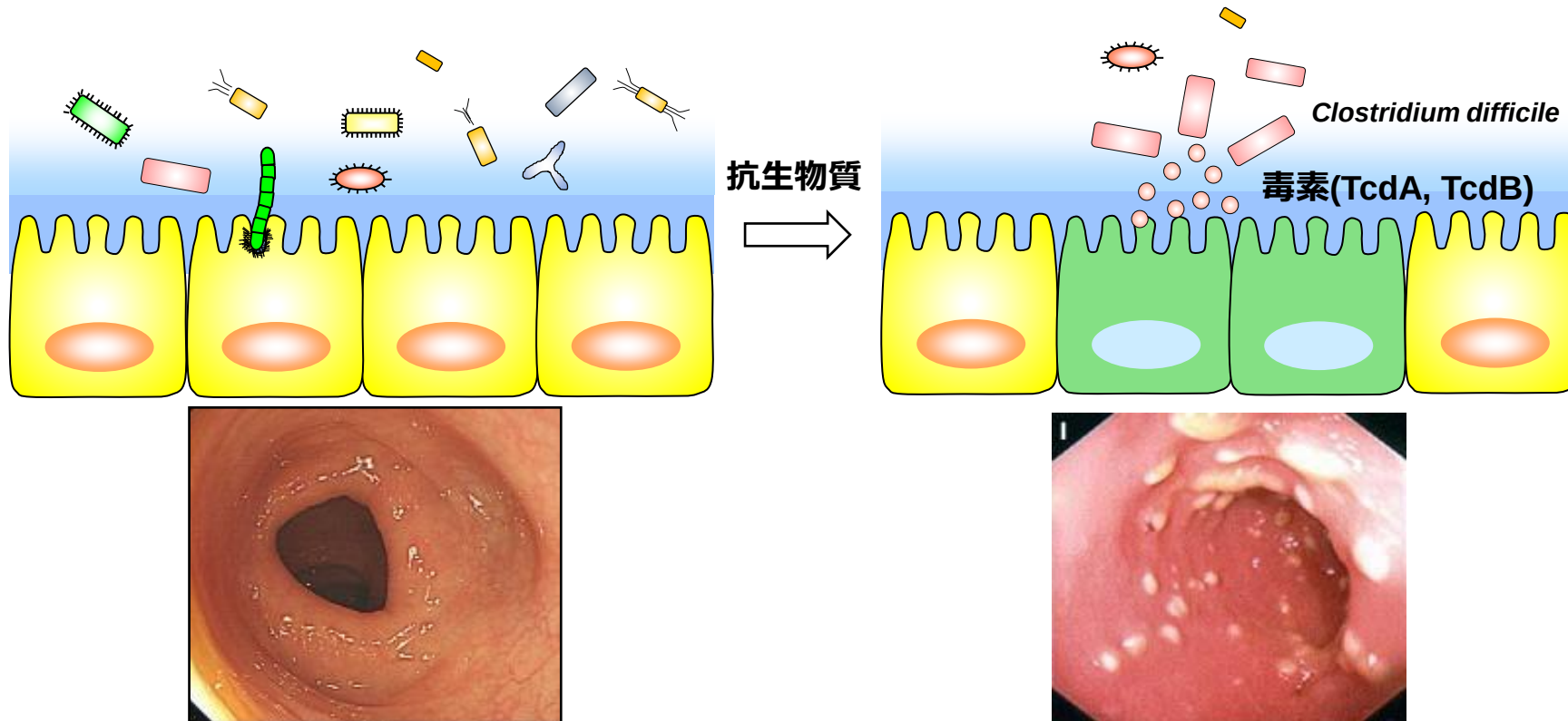


Dysbiosis



Dysbiosisによって引き起こされる疾患

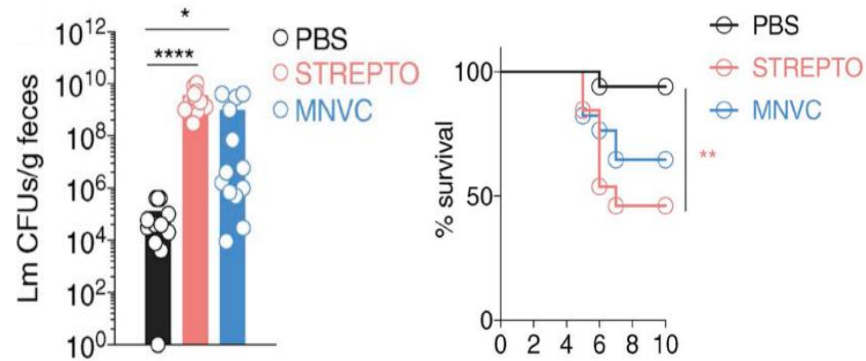
*Clostridium difficile*感染症



偽膜性腸炎

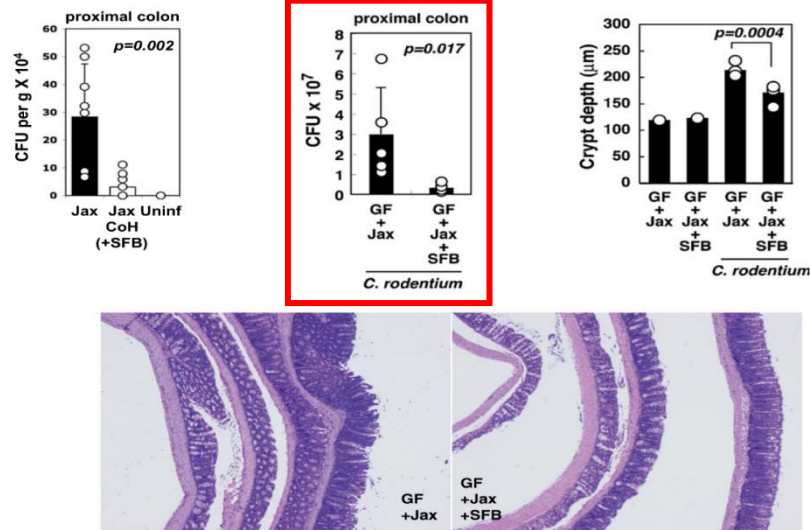
腸内細菌による腸管病原体定着阻害効果

Listeria monocytogenes



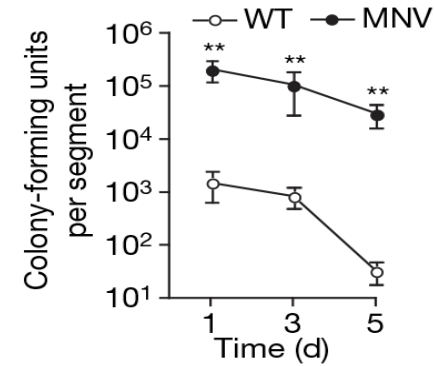
Becattini S, et al. *J Exp Med*. 214: 1973-1989, 2017

Citrobacter rodentium



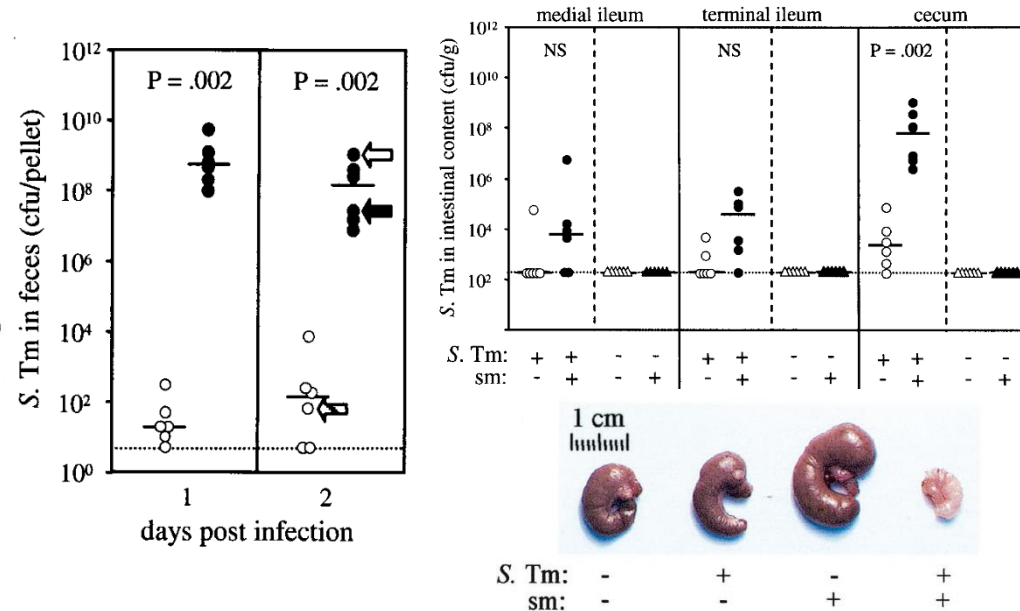
Ivanov II, et al. *Cell*. 139: 485-498, 2009

Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE)



Brandl K, et al. *Nature* 455: 804-807, 2008

Salmonella typhimurium



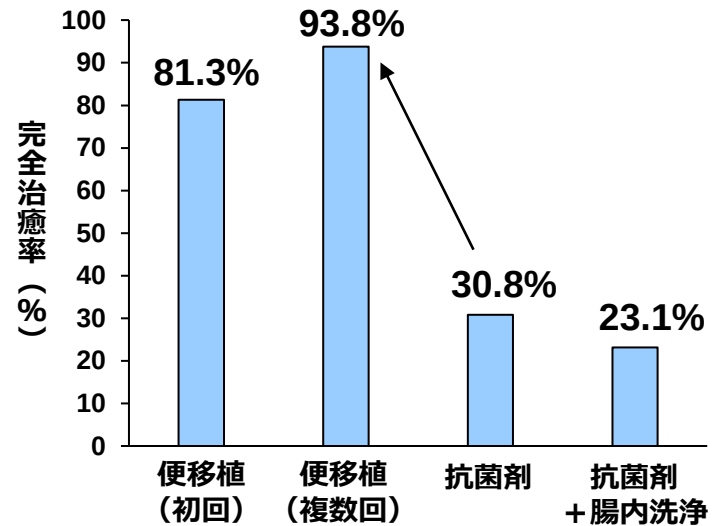
Barthel M, et al. *Infect Immun*. 71: 2839-2858, 2003

病原性微生物の腸管定着に対する阻害 'colonization resistance' 効果

腸内細菌を用いた臨床応用（糞便移植）

糞便移植療法（Fecal Microbiota Transplantation: FMT）

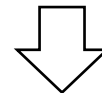
*Clostridium difficile*感染症に 治療効果！！



van Nood E, et al. *N Engl J Med*. 2013; 368: 407-415.

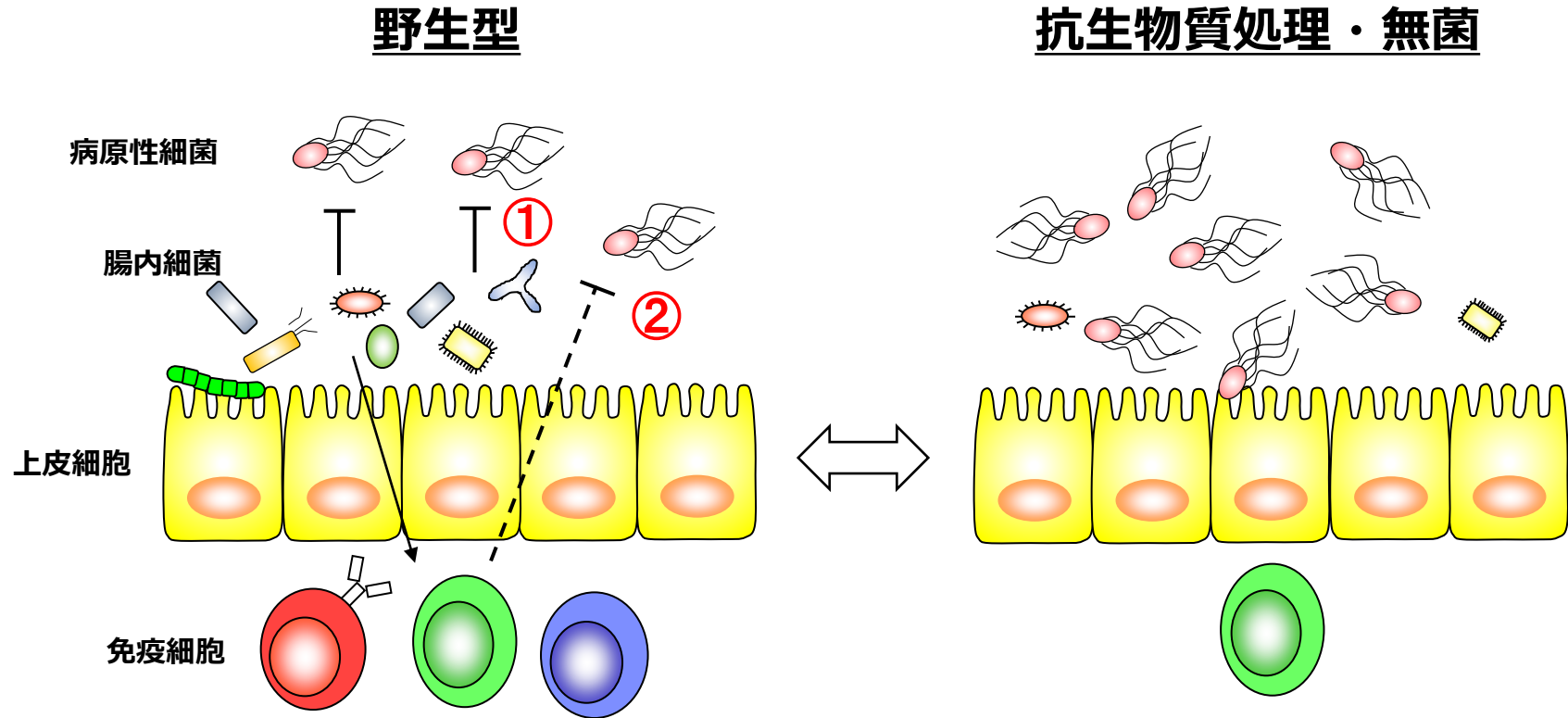


千葉大学医学部附属病院HPより転載

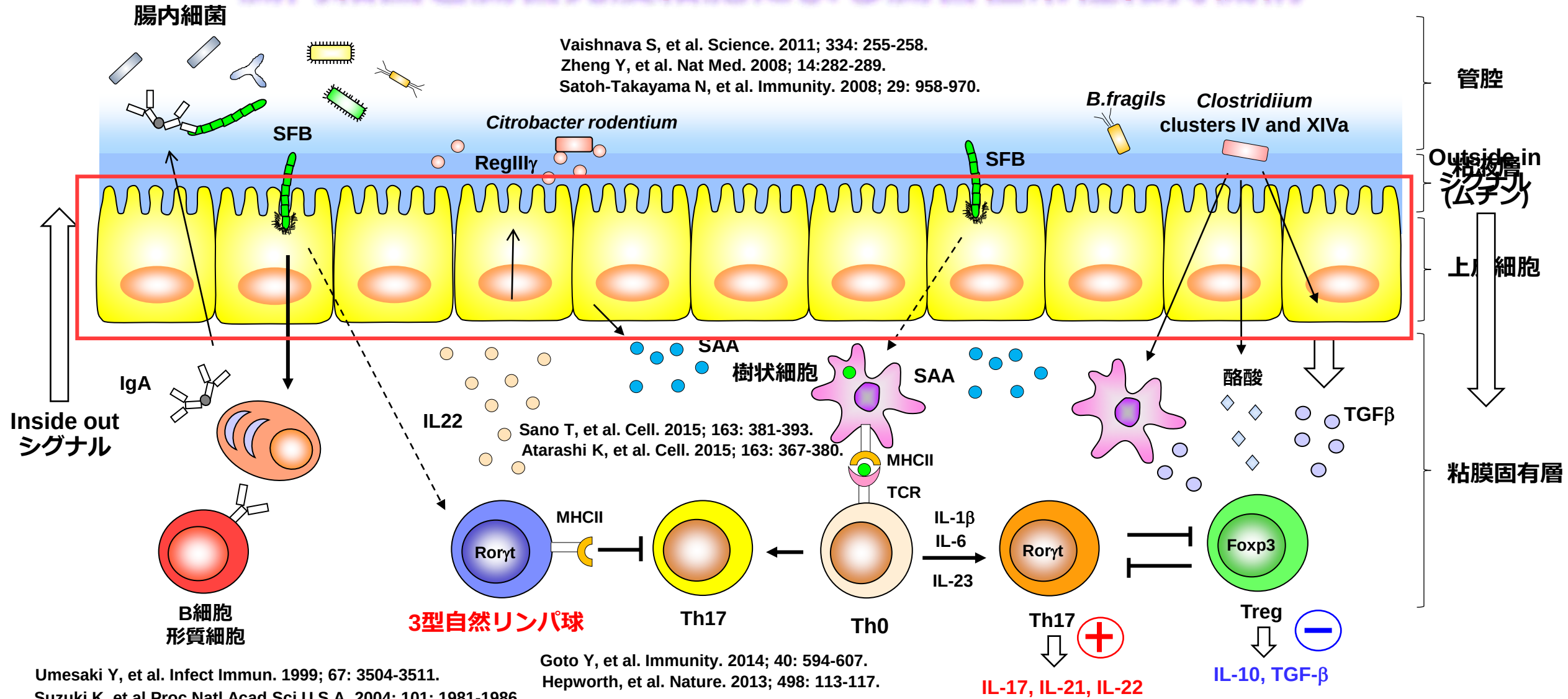


腸内細菌による”colonization resistance”効果を生かした治療法

腸内細菌による腸管病原体定着阻害機構



腸内細菌と腸管免疫細胞による腸管恒常性維持機構



Umesaki Y, et al. Infect Immun. 1999; 67: 3504-3511.

Suzuki K, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101: 1981-1986.

Goto Y, et al. Immunity. 2014; 40: 594-607.

Hepworth, et al. Nature. 2013; 498: 113-117.

Ivanov II, et al. Cell. 2009; 139:485-498.

Gaboriau-Routhiau V, et al. Immunity. 2009; 31: 677-689.

Yang Y, et al. Nature. 2014; 510: 152-156.

Goto Y, et al. *Immunity*. 2014; 40: 594-607.

Atarashi K, et al. *Science*. 2011; 331: 337-341.

Atarashi K, et al. Nature. 2013; 500: 232-236.

Furusawa Y, et al. Nature. 2013; 504: 446-450.

Arpaia N. et al. *Nature*. 2013; 504: 451-455.

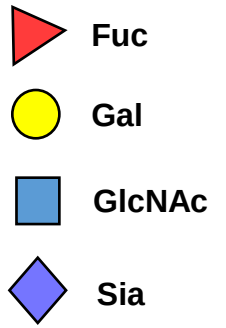
Obata Y, et al. *Nat Immunol*. 2014; 15: 571-579.

本日の発表内容

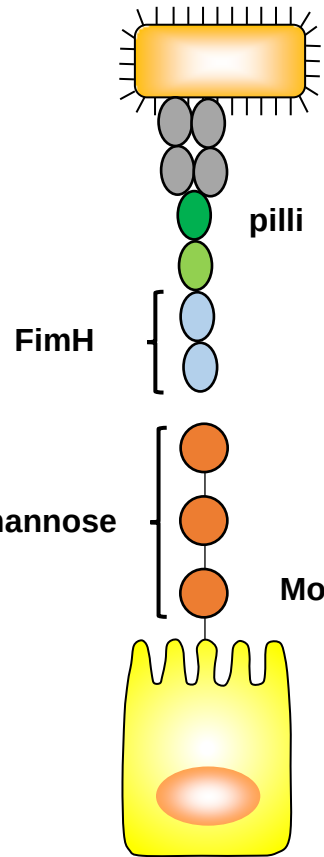
1. 腸内微生物と宿主免疫細胞の相互作用

2. 腸管上皮細胞における糖鎖の誘導機構と感染防御

病原性細菌による宿主の上皮糖鎖利用1（細胞接着）

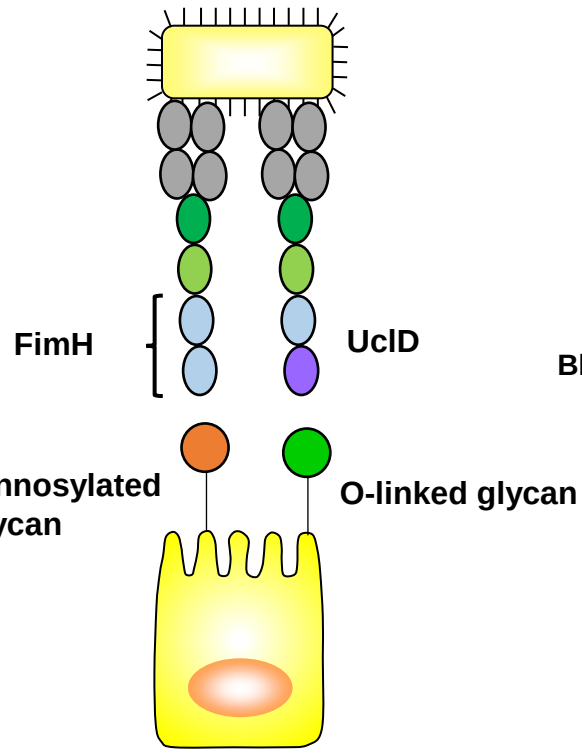


Uropathogenic *E. coli*



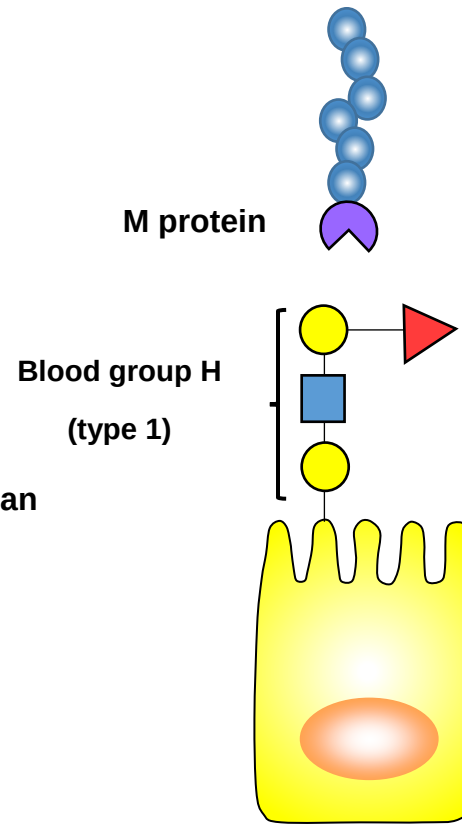
尿上皮細胞
(腎臓)

Commensal *E. coli*



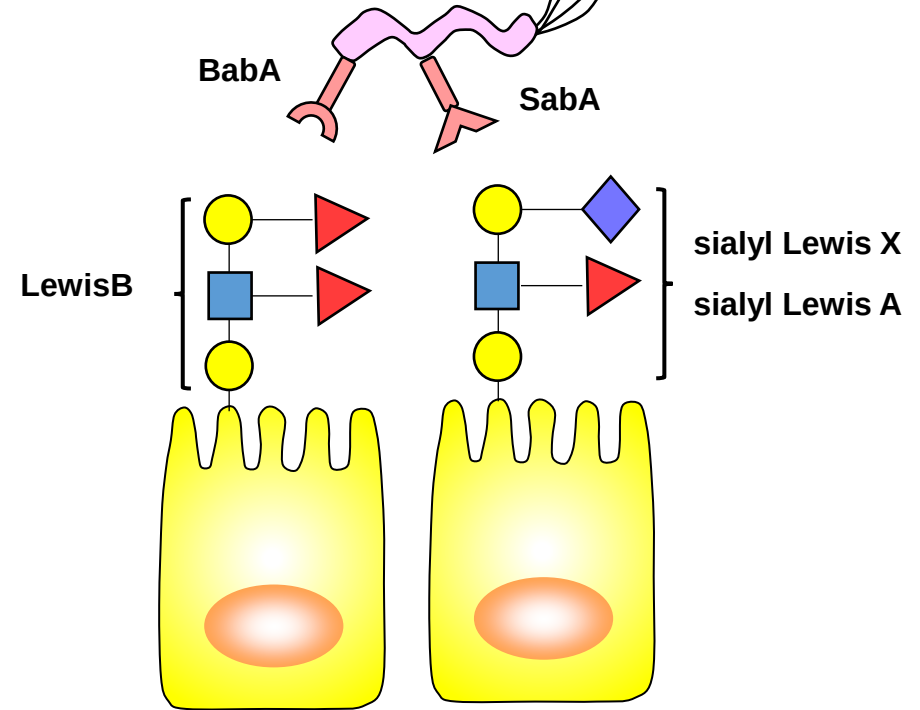
大腸上皮細胞

group A *Streptococcus*
(GAS)



口腔上皮細胞

Helicobacter pylori



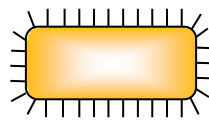
胃上皮細胞

胃上皮細胞

病原性細菌による宿主の上皮糖鎖利用2（毒素）

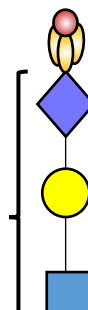
● A subunit
● B subunit

STEC



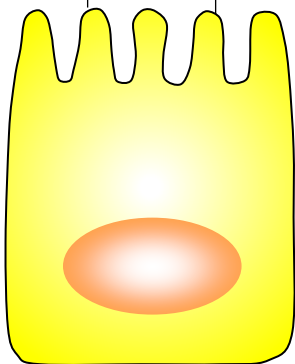
SubAB Stx1, 2

N-glycolylneuraminic acid
(Neu5Gc)



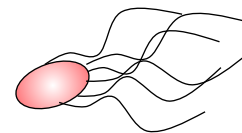
Pk trisaccharide

Globotriaosylceramide
(Gb3)

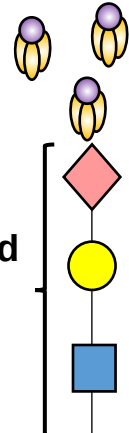


腸管上皮細胞

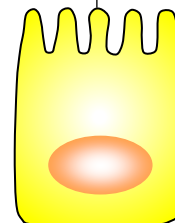
Salmonella enterica Typhi



PltB



N-acetylneuraminic acid
(Neu5Ac)



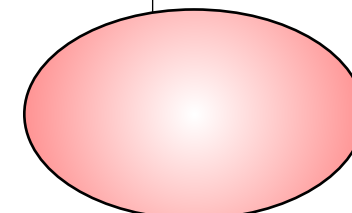
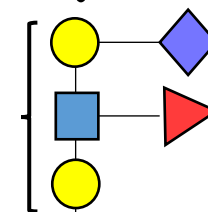
腸管上皮細胞

Streptococcus pneumoniae



pneumolysin (Ply)

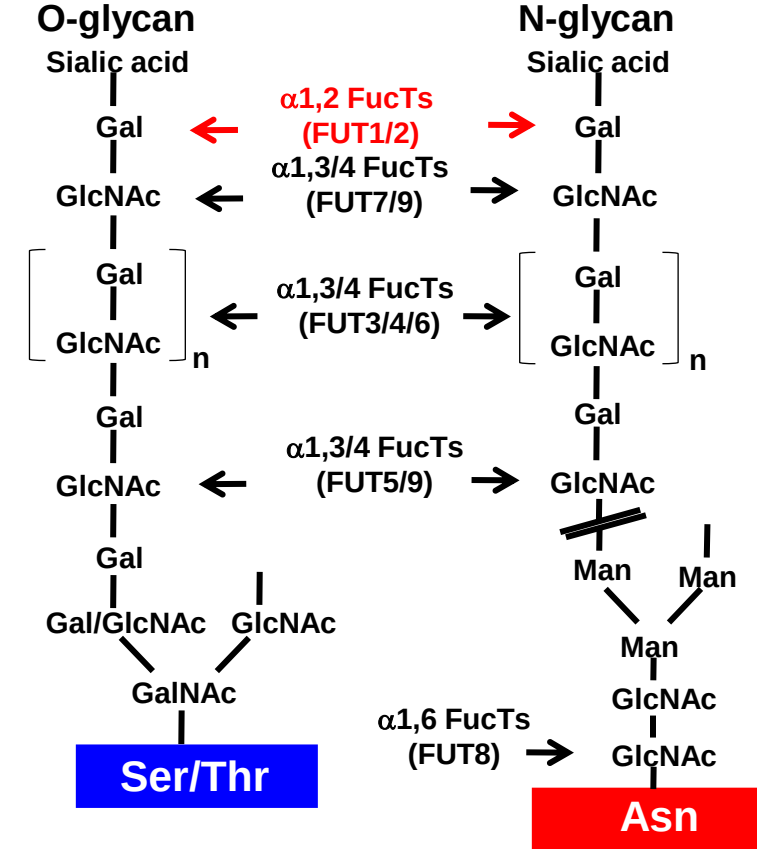
sLeX



赤血球

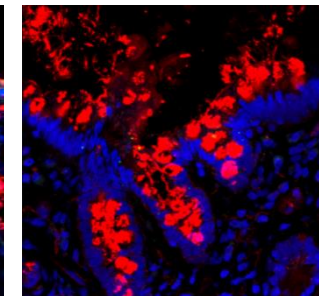
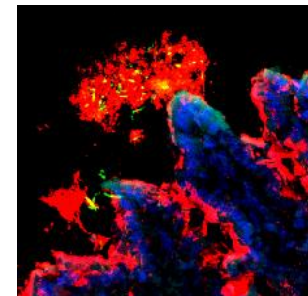
腸管上皮細胞の $\alpha 1,2$ -フコース発現と共生細菌によるその利用

糖鎖構造とフコース転移酵素

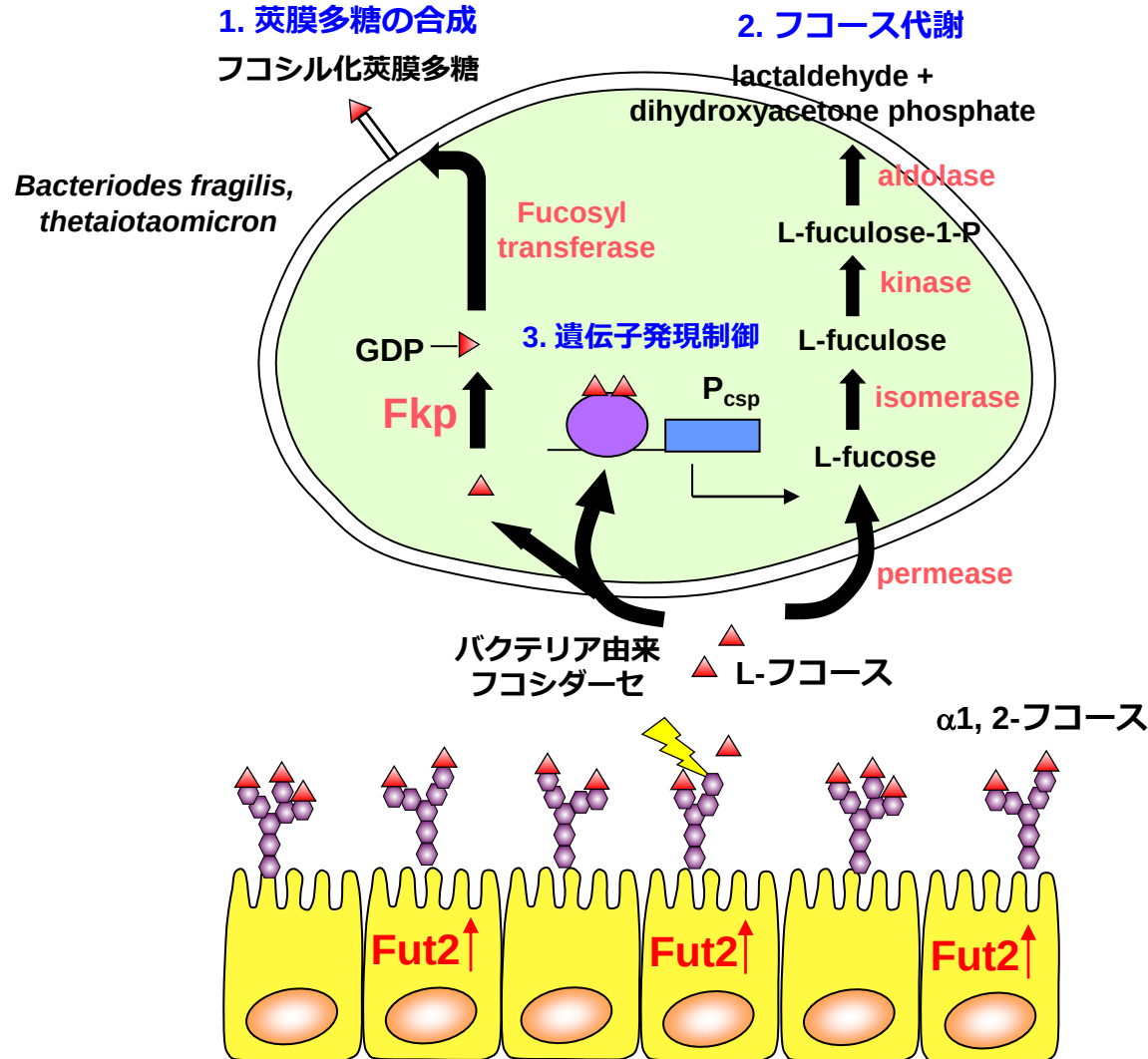


マウス回腸

ヒト回腸



$\alpha 1,2$ -フコース 細胞核



Bry L, et al. *Science*. 1996;273:1380-1383. Coyne MJ, et al. *Science*. 2005;307:1778-1781.
Hooper LV, et al. *PNAS*. 1999;96:9833-9838. Comstock LE, Kasper DL. *Cell*. 2006 ;126:847-850.

FUT2不活性型変異多型とヒト疾患の関係性

ヒト研究

FUT2 不活性型変異多型 428G → A (Trp143 → stop)
約 20 % の白人がG428A不活性型変異をホモに持っている

Lindesmith L, et al. *Nat Med.* 2003;9:548-553

ヒト疾患との関連

悪い側面

1. FUT2 G428A不活性型変異は**I型糖尿病**の関連遺伝子である

Smyth DJ, et al. *Diabetes.* 2011;60:3081-3084

2. FUT2 G428A不活性型変異は**炎症性腸疾患（クローン病）**の関連遺伝子である

McGovern DP, et al. *Hum Mol Genet.* 2010;19:3468-3476. Franke A, et al. *Nat Genet.* 2010;42:1118-1125

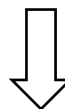
3. FUT2 G428A不活性型変異は**多発性硬化性胆管炎**の関連遺伝子である

Folseraas T, et al. *J Hepatol.* 2012;57:366-375

良い側面

4. FUT2 G428A不活性型変異を有するヒトは**ノロウイルス、ロタウイルス感染**に抵抗性を示す

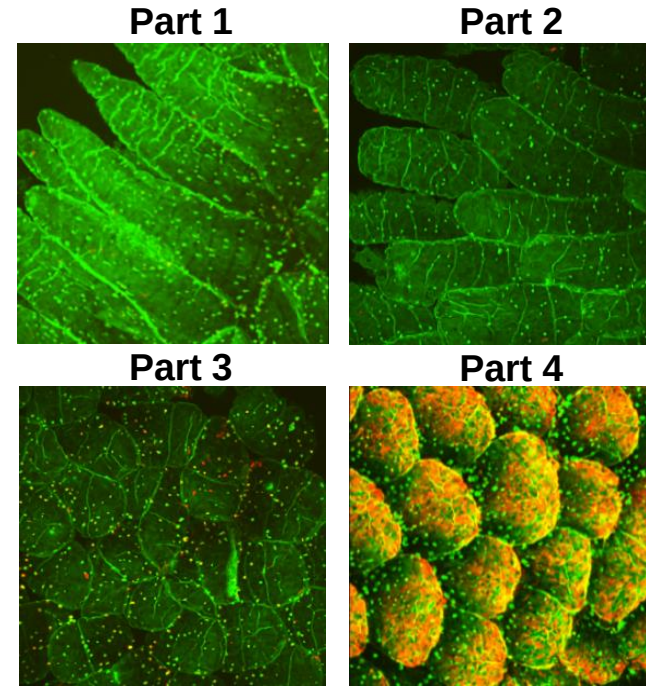
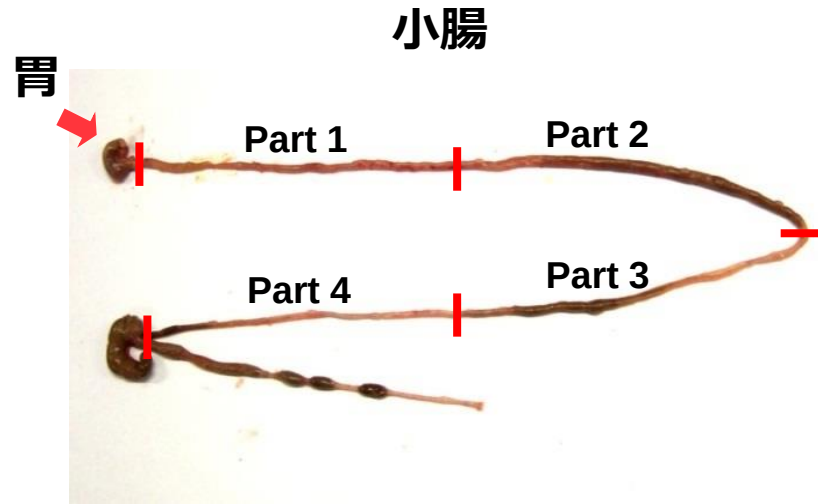
Lindesmith L, et al. *Nat Med.* 2003;9:548-553, Imbert-Marcille BM, et al. *J Infect Dis.* 2014;209:1227-1230



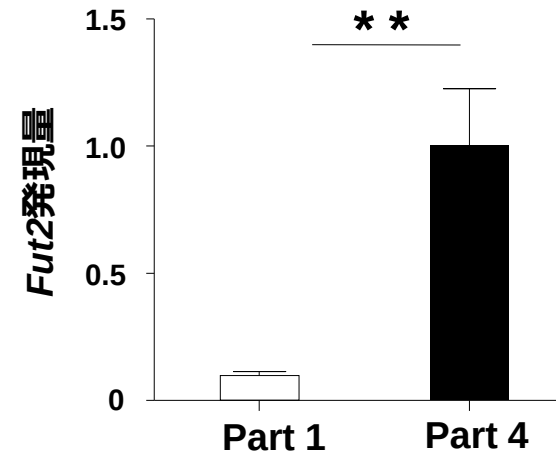
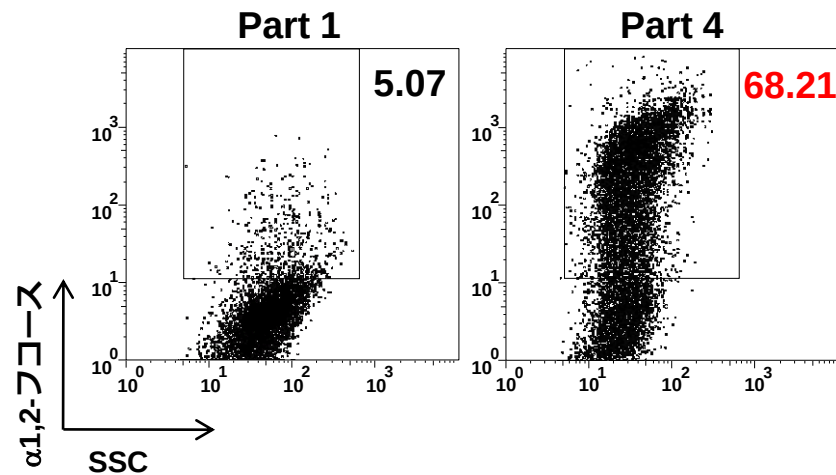
生物学的トレードオフシステム

腸管上皮細胞のFut2発現ならびにフコシル化誘導機構を明らかにすることは、医学的、生物学的観点から重要である

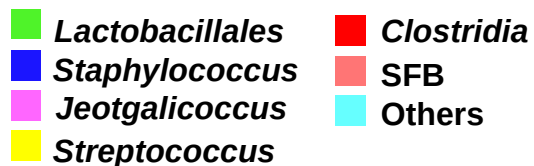
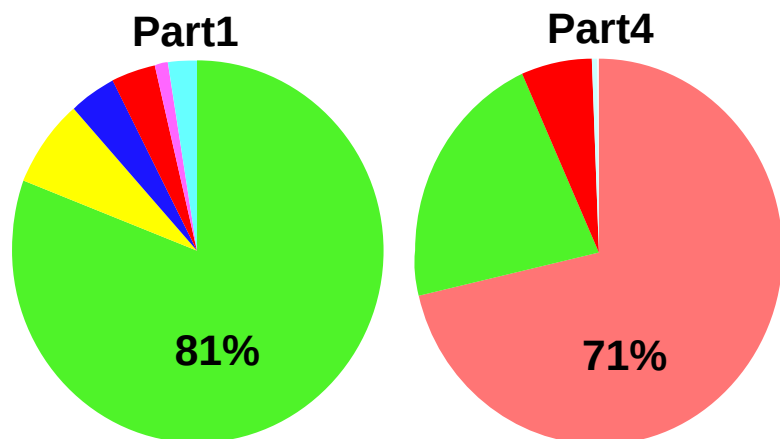
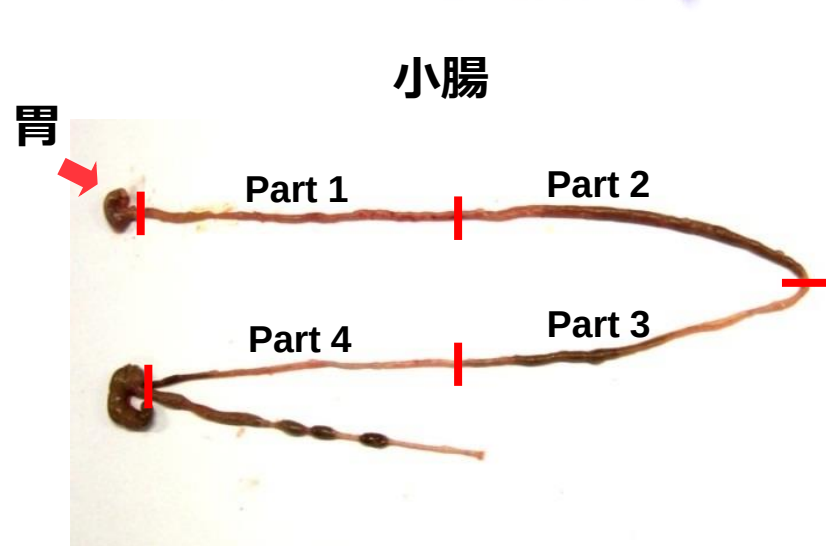
回腸上皮細胞はFut2および $\alpha 1,2$ -フコースを発現する



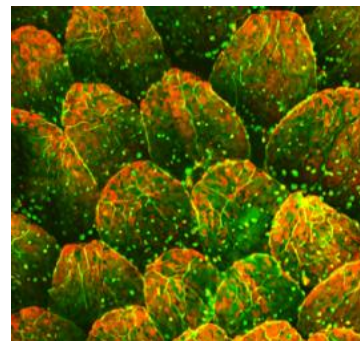
$\alpha 1,2$ -フコース 上皮細胞



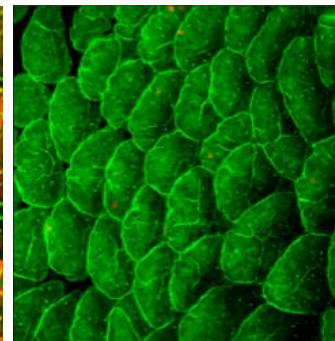
セグメント細菌 (SFB) は上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコースを誘導する



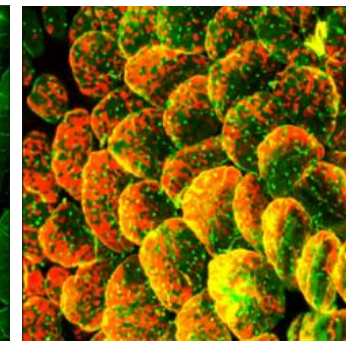
野生型



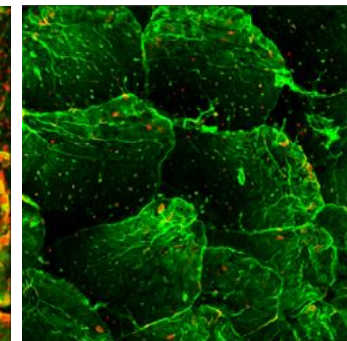
無菌



SFBノトバイオート



L. murinus
ノトバイオート



$\alpha 1, 2$ -フコース 上皮細胞

Jackson C57BL/6 (Jax)

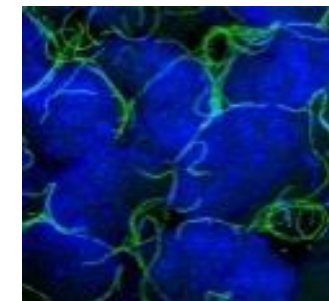


Taconic C57BL/6 (Tac)

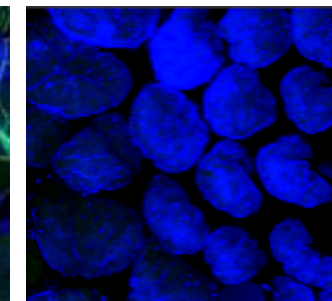


Ivanov I.I., et al. *Cell Host Microbe*. 2008;4:337-349.

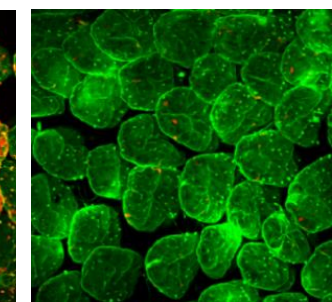
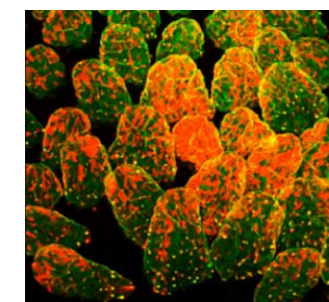
IMS of UT (C57BL/6)



Jax mice (C57BL/6)



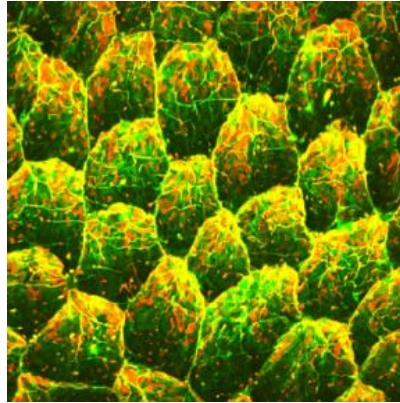
SFB 上皮細胞



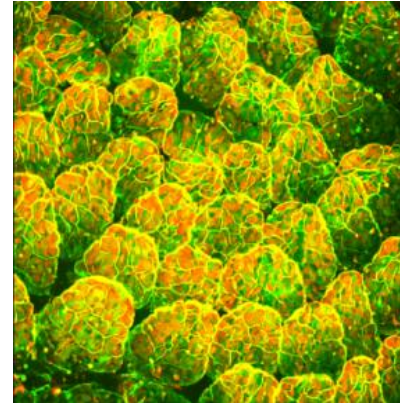
$\alpha 1, 2$ -フコース 上皮細胞

B細胞、T細胞は腸管上皮細胞のフコシル化には必要ではない

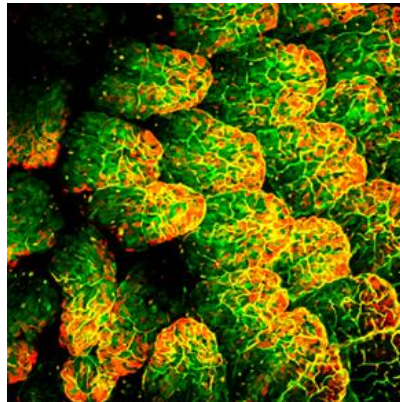
野性型



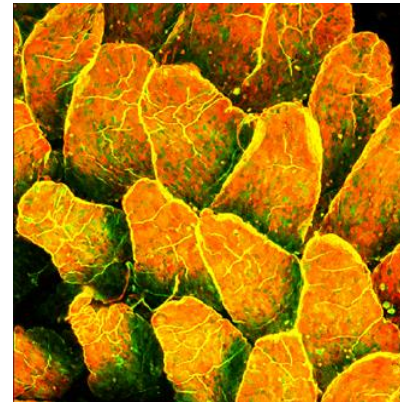
$Tcrb^{-/-}$ $Tcrd^{-/-}$



$Igh6^{-/-}$



$Rag^{-/-}$



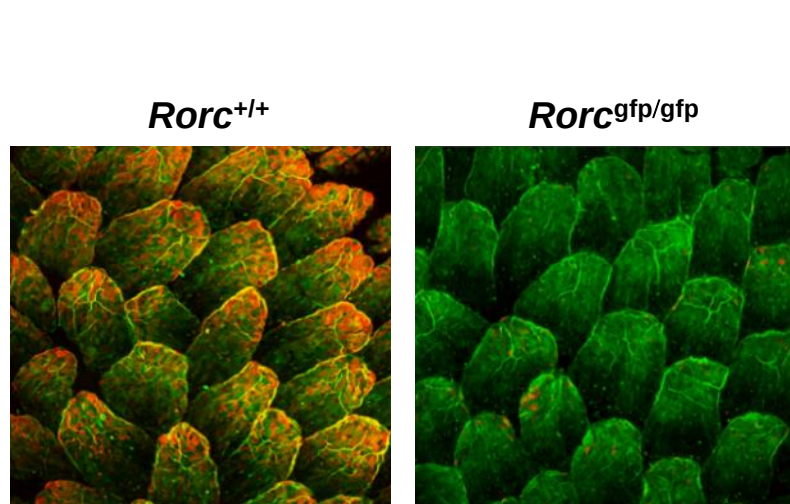
α 1,2-フコース 上皮細胞

$Tcrb^{-/-}$ $Tcrd^{-/-}$ = T細胞欠損

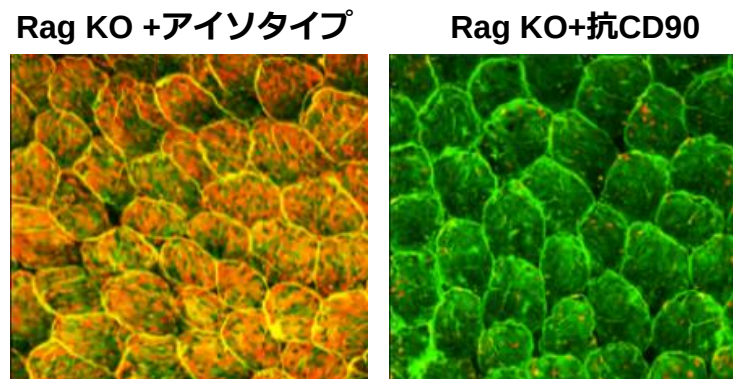
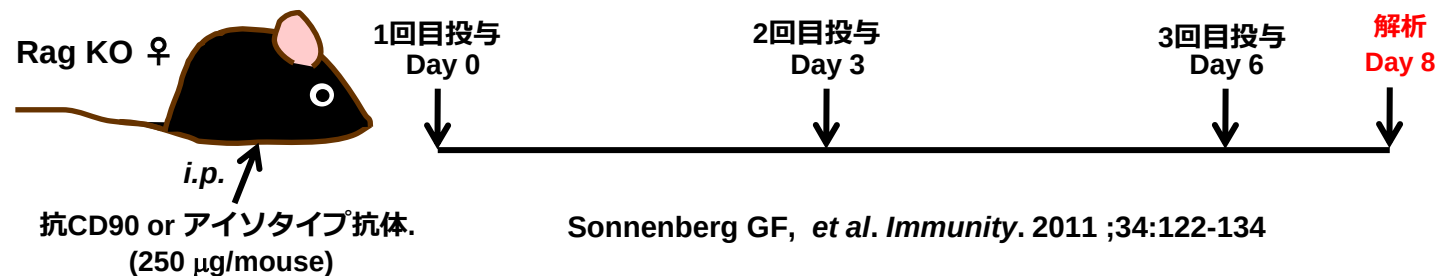
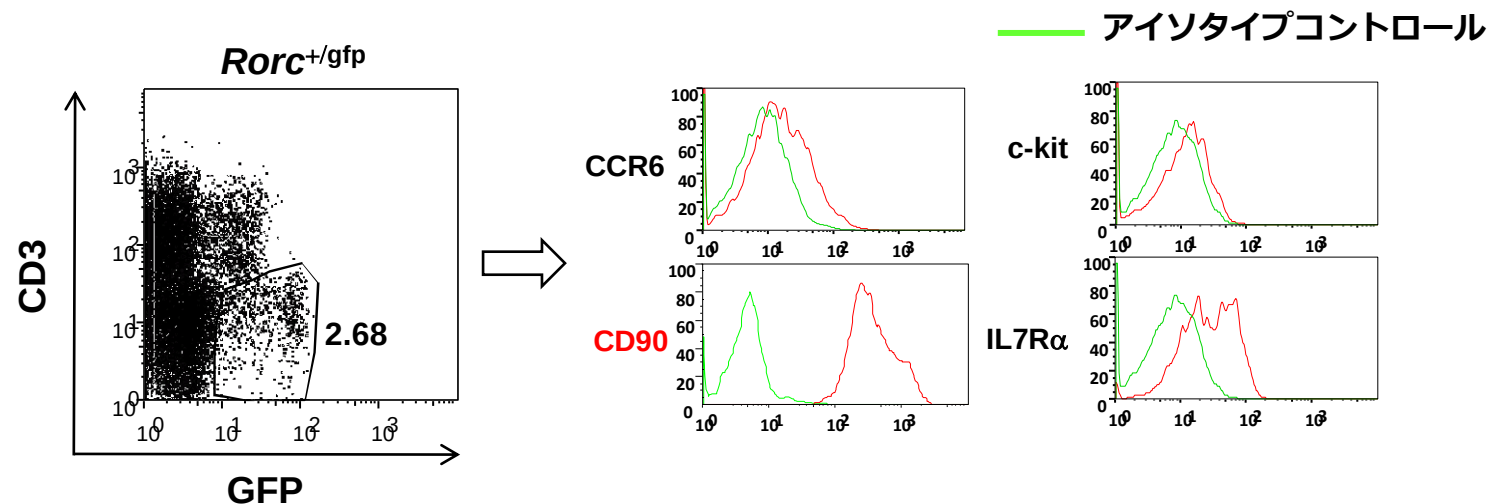
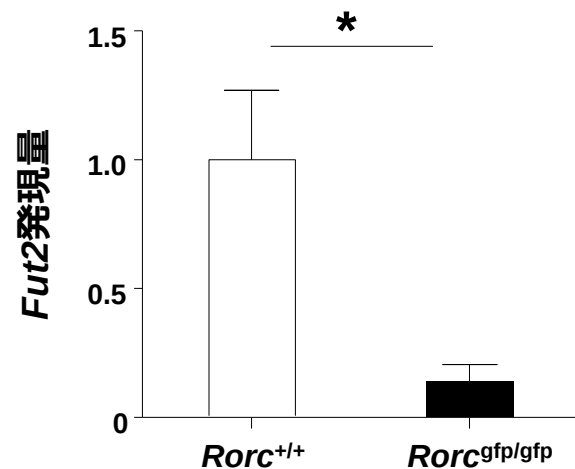
$Igh6^{-/-}$ = B細胞欠損

$Rag^{-/-}$ = T細胞、B細胞欠損

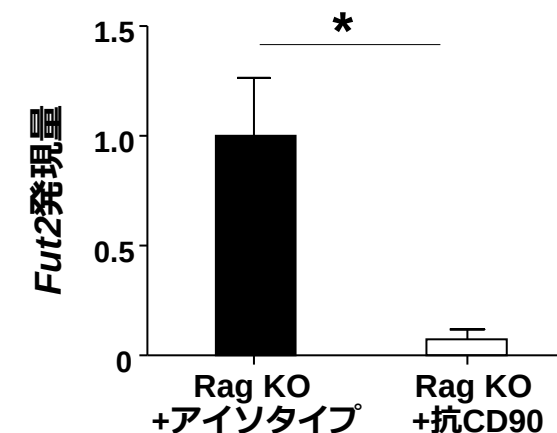
上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコース誘導には3型自然リンパ球 (ILC3) が必要である



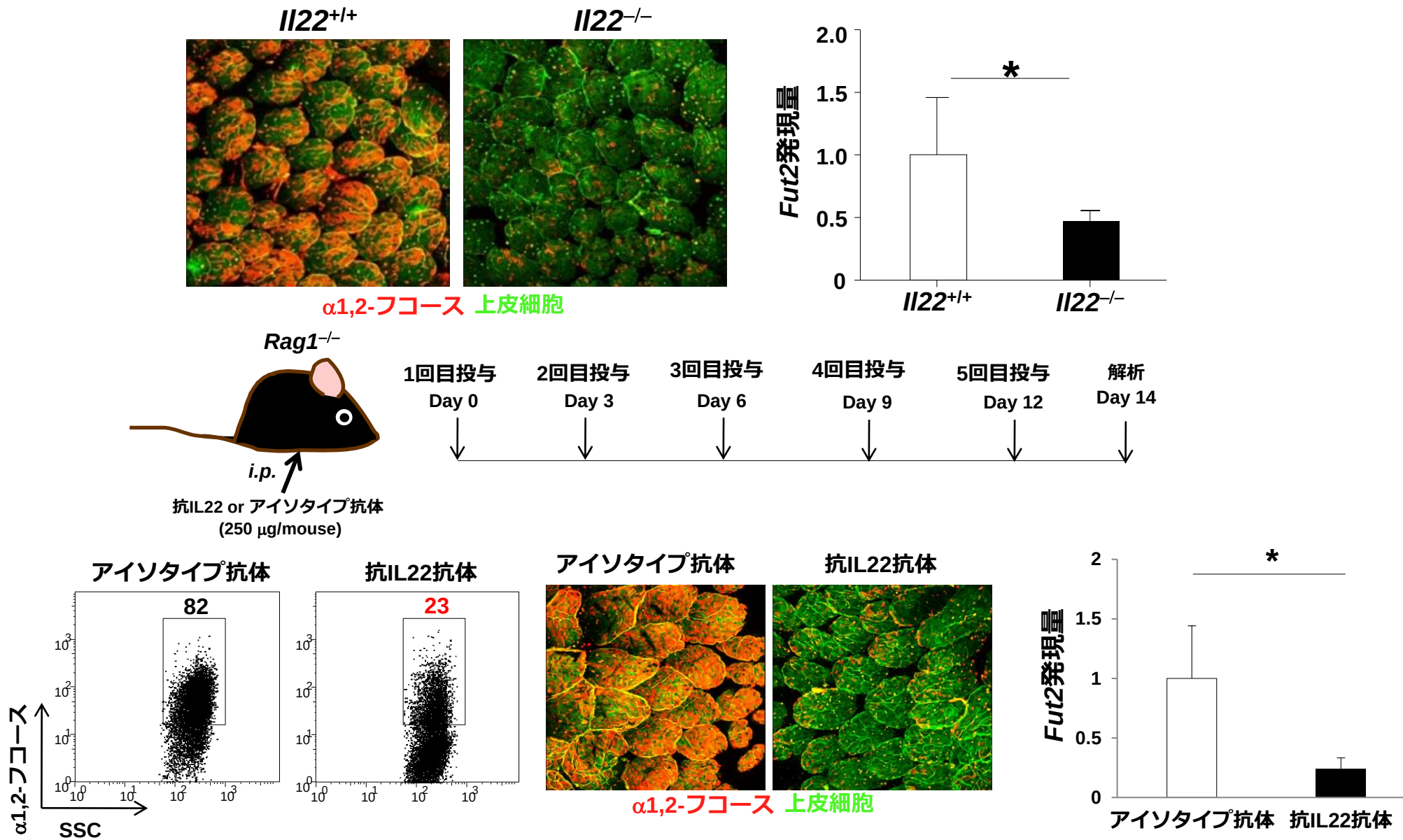
$\alpha 1, 2$ -フコース 上皮細胞



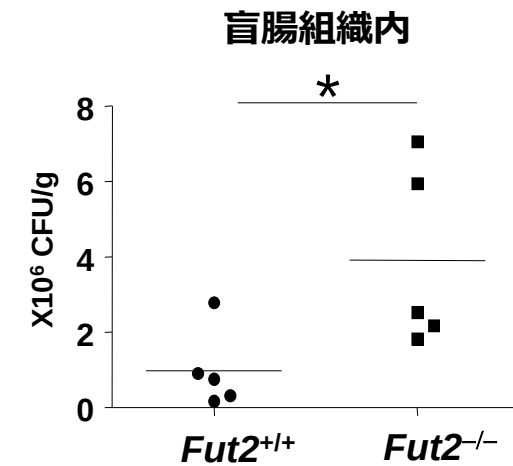
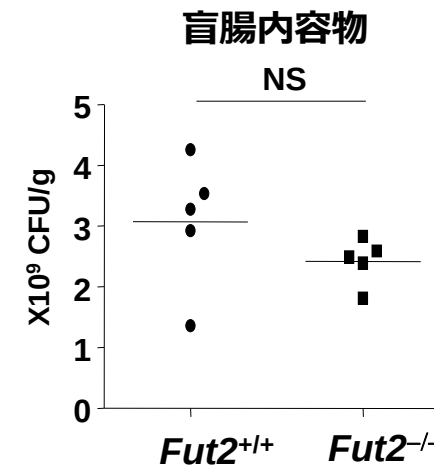
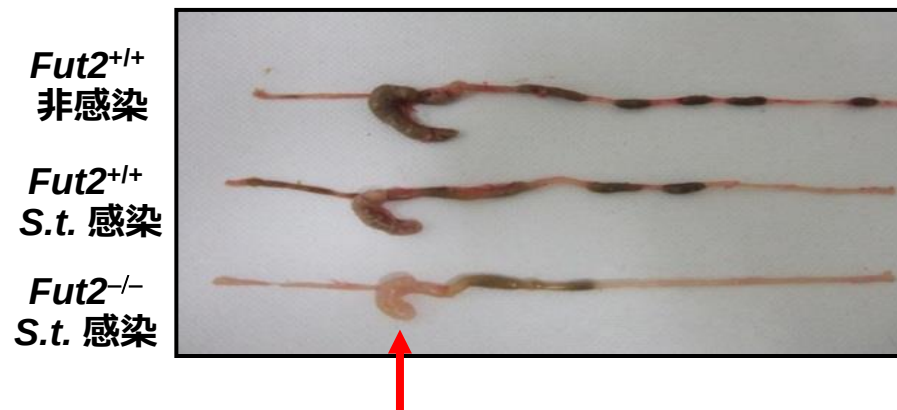
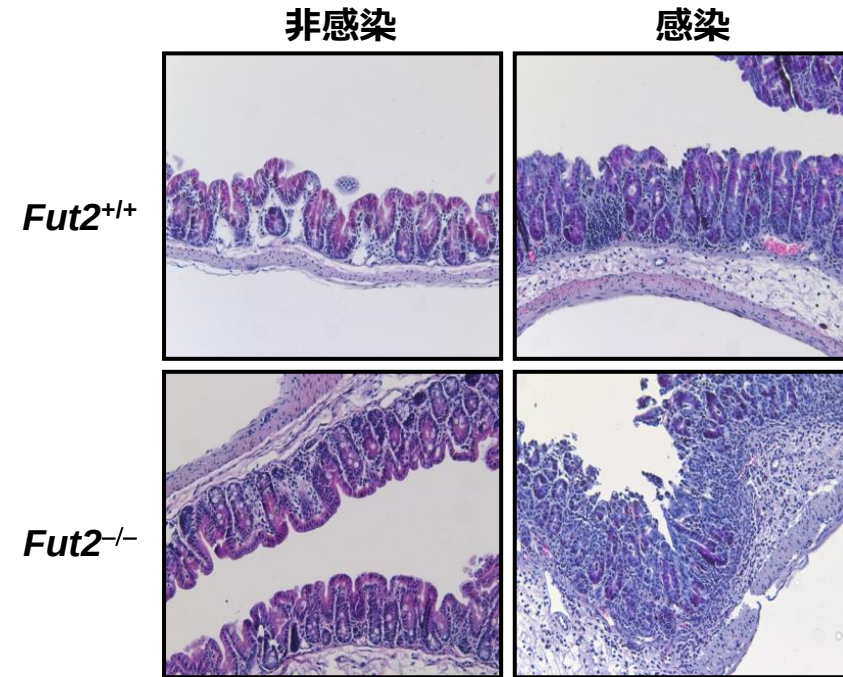
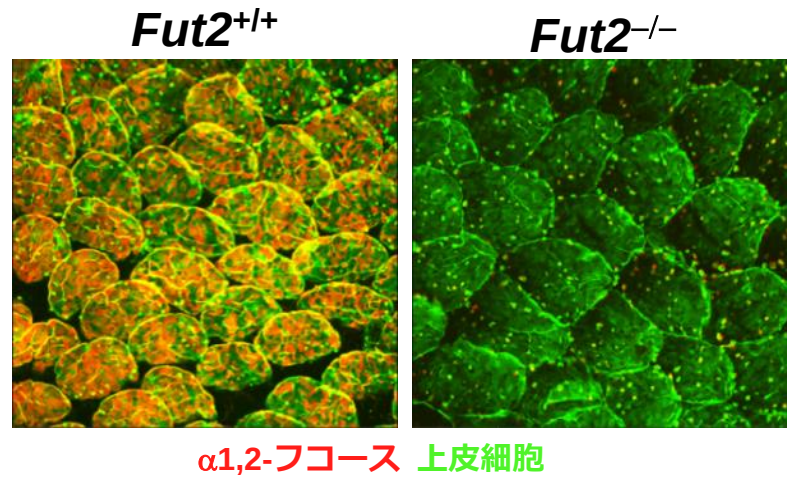
$\alpha 1, 2$ -フコース 上皮細胞



上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコース誘導にはILC3から産生されるIL-22が必要である

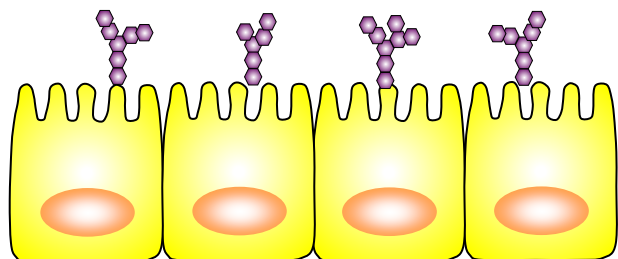


Fut2欠損マウスは*Salmonella typhimurium*の感染に感受性を示す



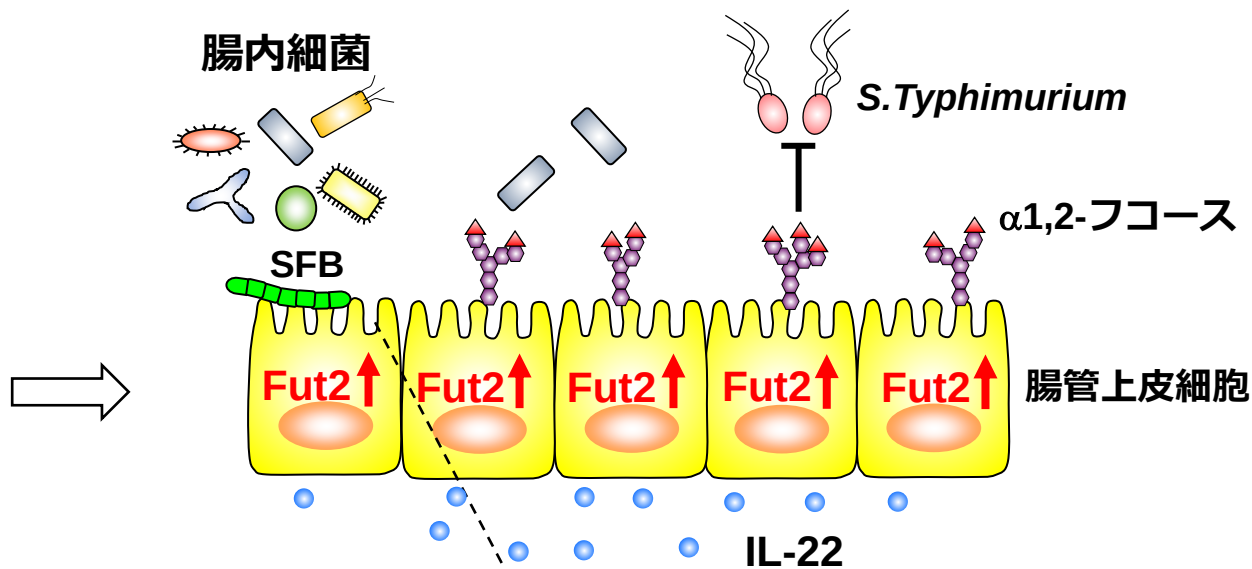
腸管上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコシル化誘導機構

無菌環境下

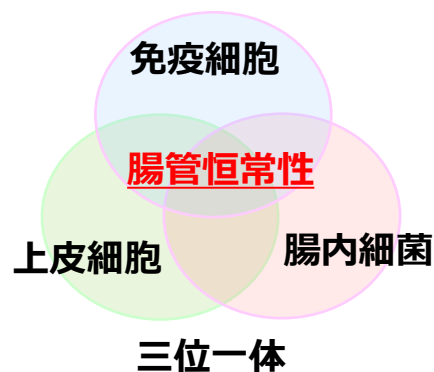


3型自然リンパ球

通常飼育環境下



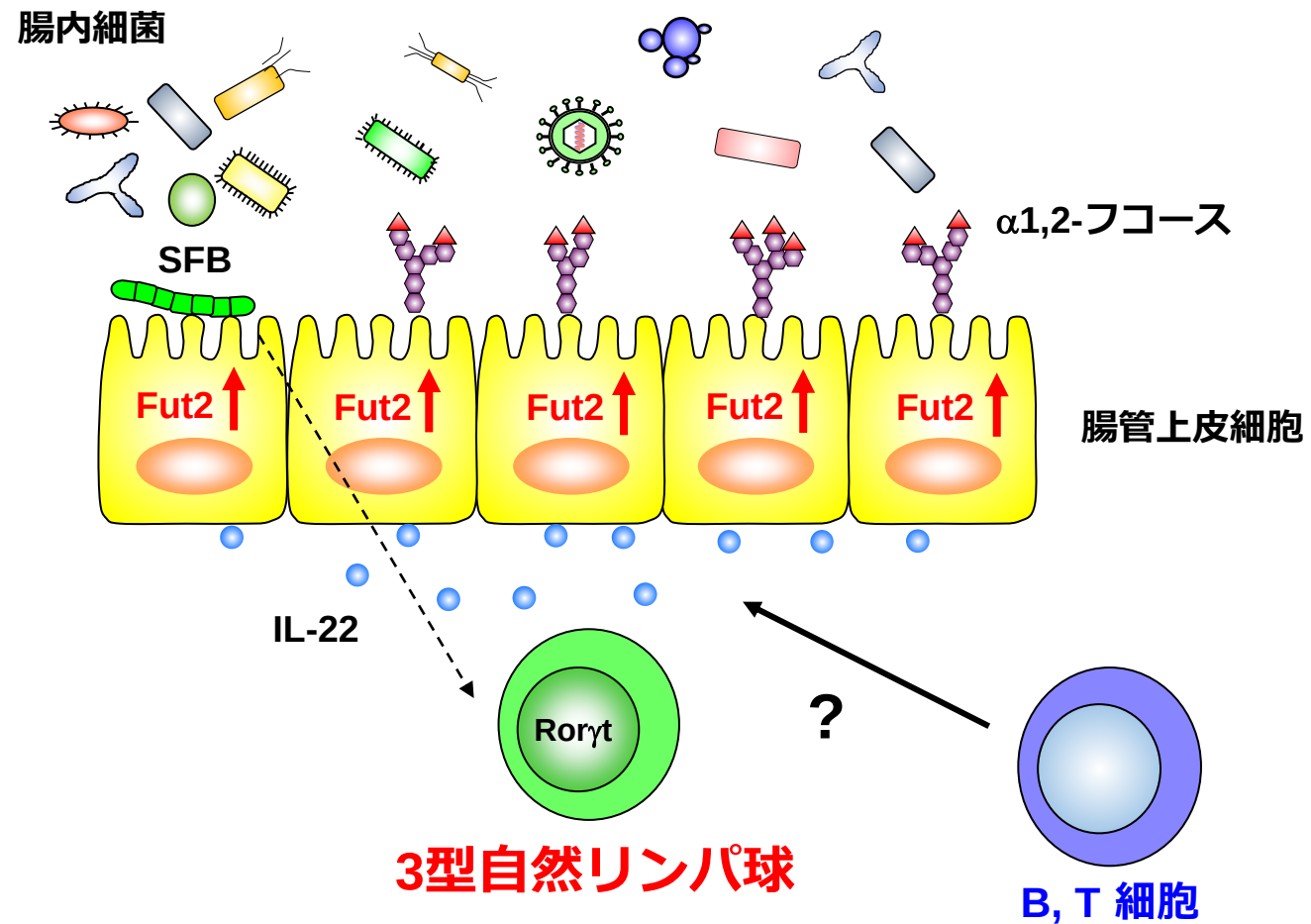
3型自然リンパ球



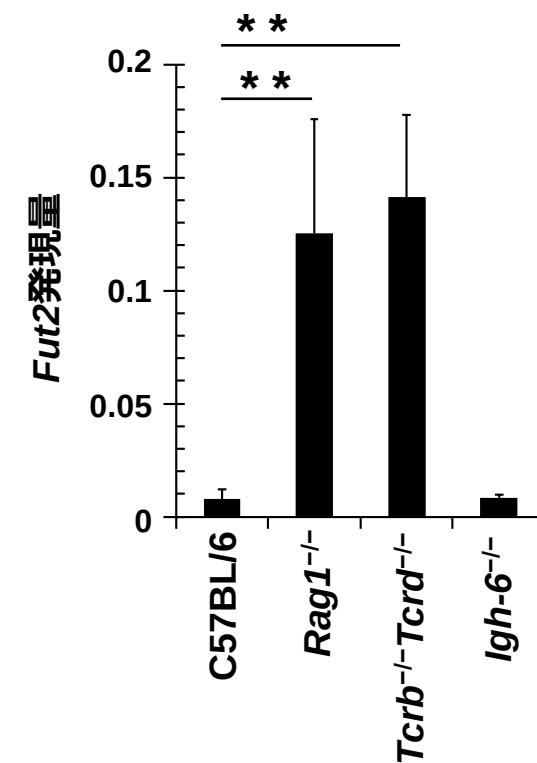
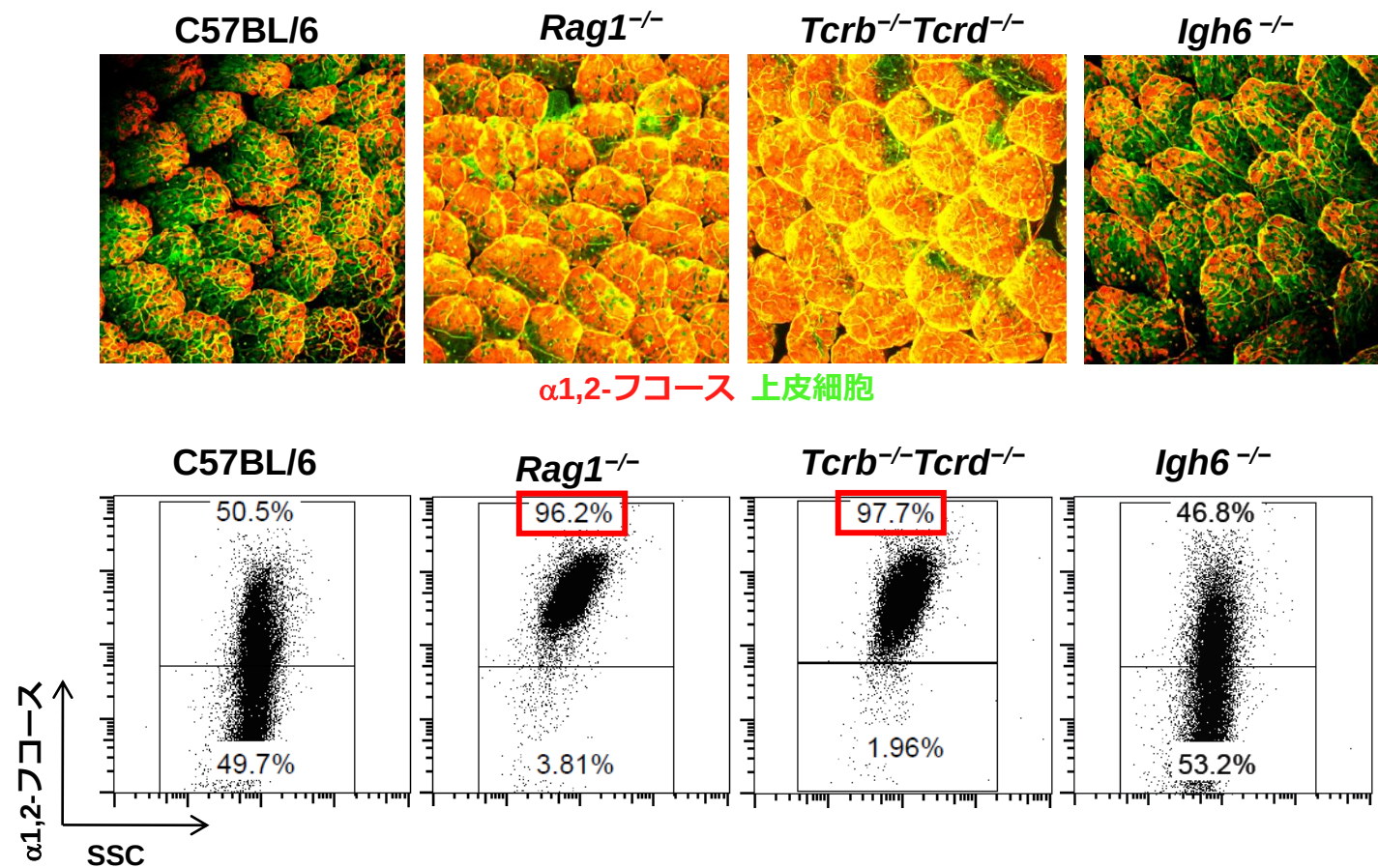
Goto Y, et al. Science. 345: 1254009, 2014

腸管上皮細胞が発現する糖鎖を制御することで感染抵抗性体質を獲得できる可能性

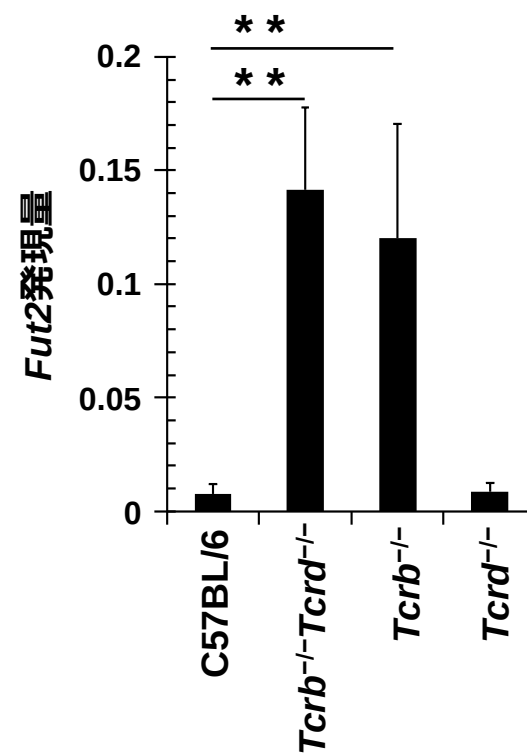
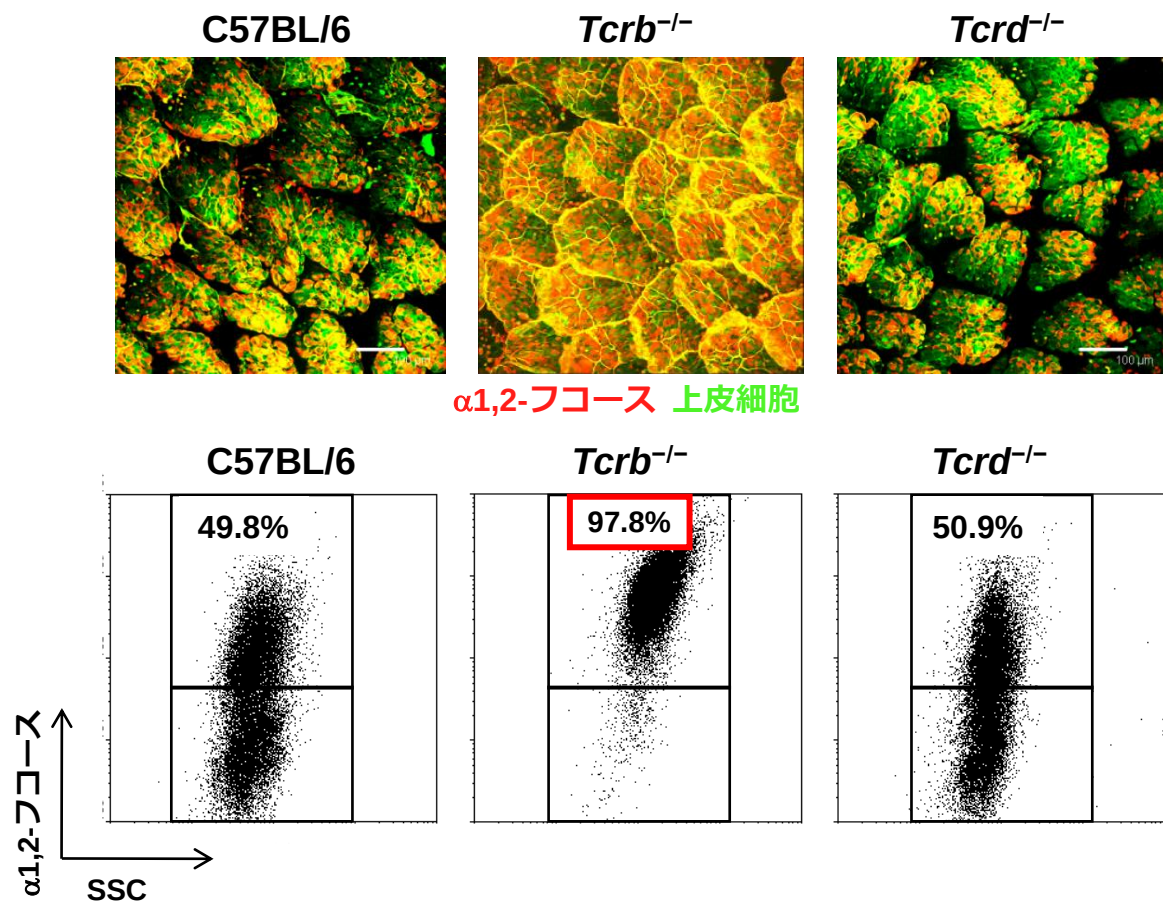
腸管上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコシル化における獲得免疫細胞の役割は？



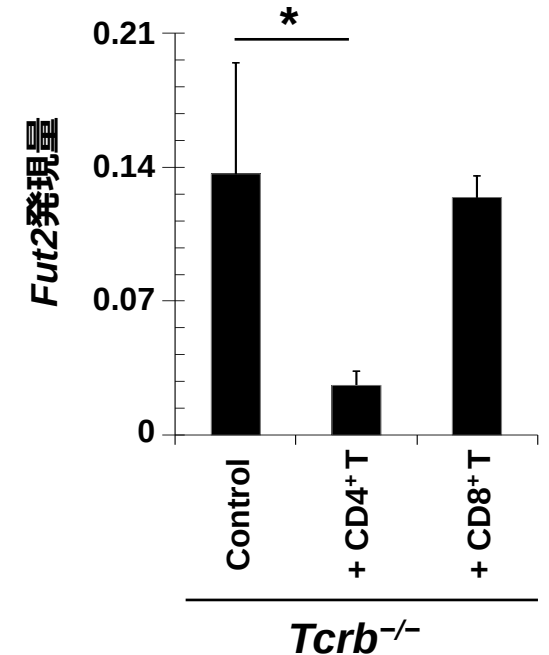
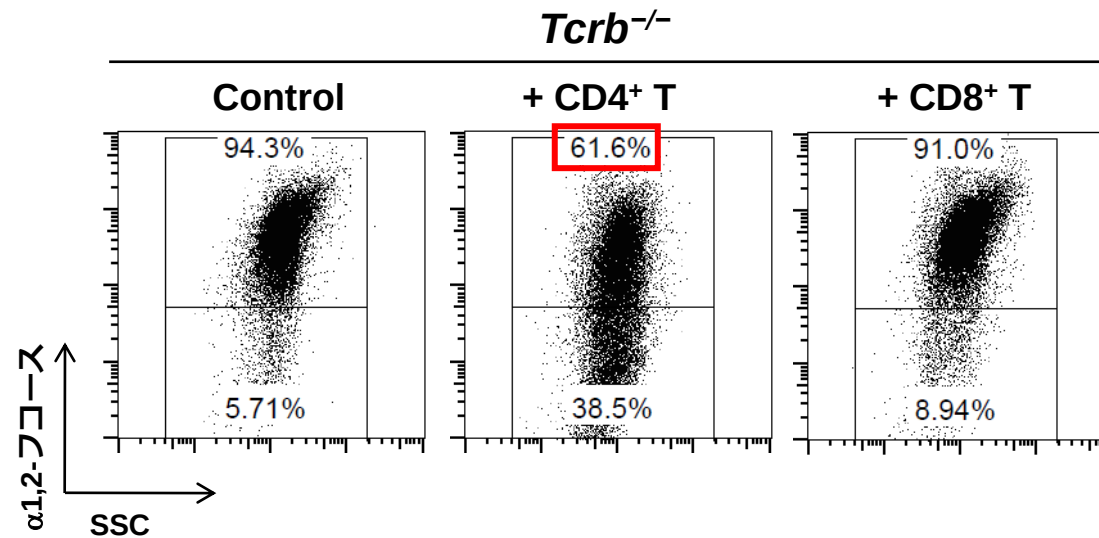
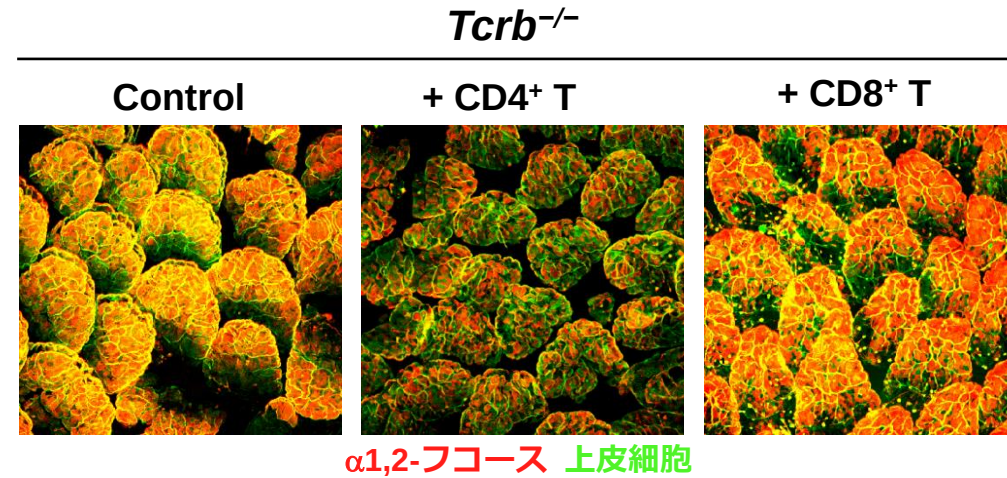
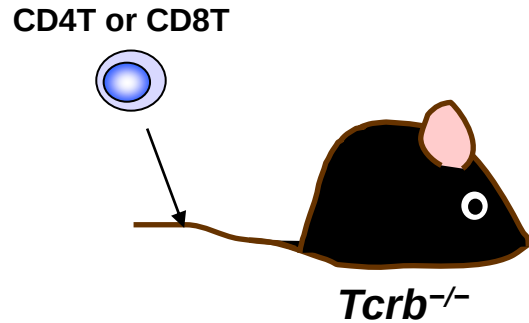
T細胞は上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコシル化を抑制する



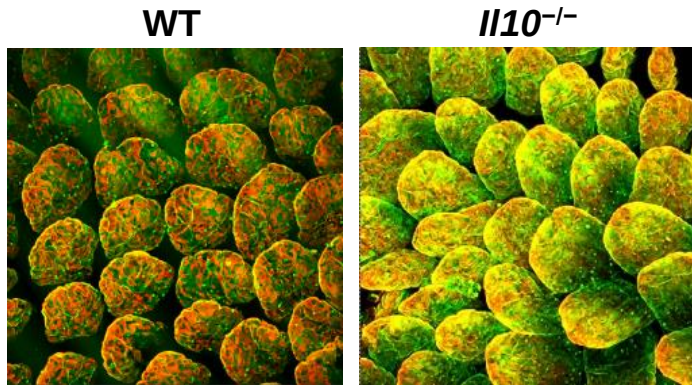
TCR $\alpha\beta^+$ T細胞は上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコシル化を抑制する



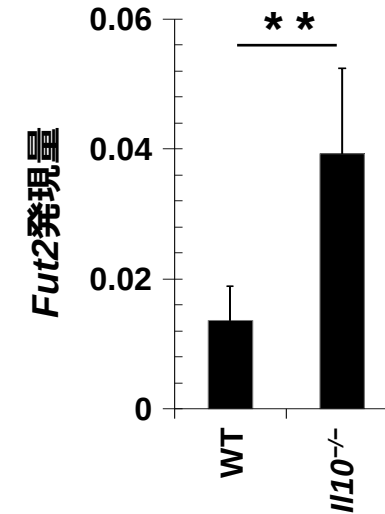
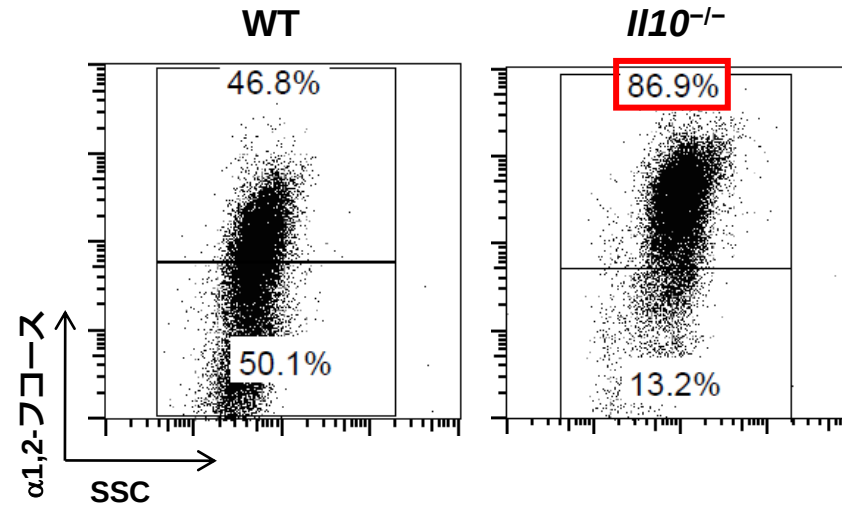
TCR $\alpha\beta^+$ CD4 $^+$ T細胞は上皮細胞の α 1, 2-フコシル化を抑制する



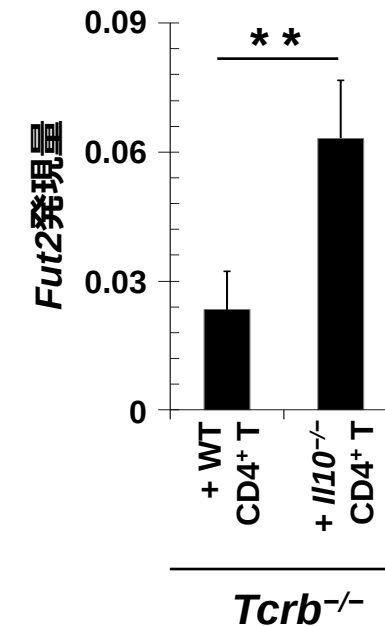
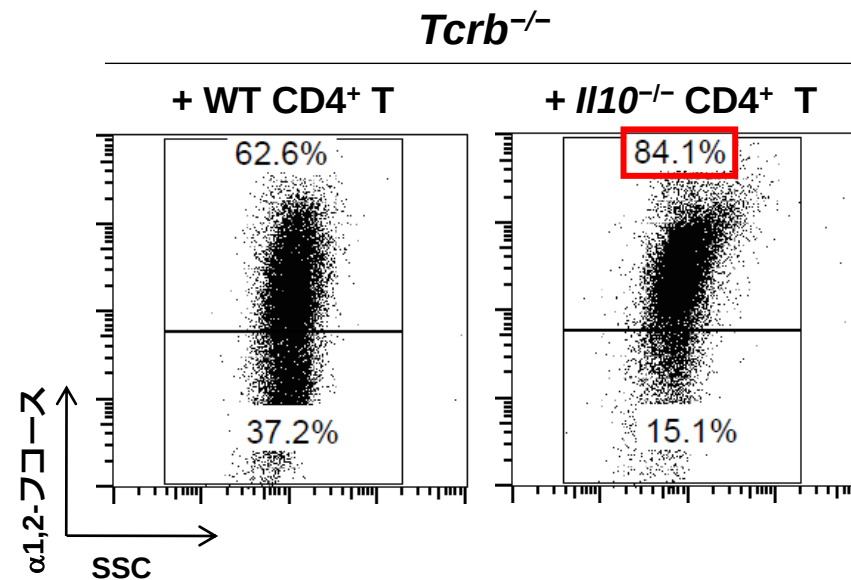
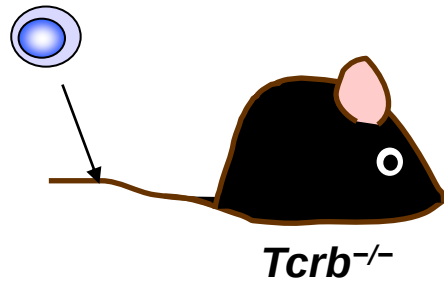
CD4 T細胞が産生するIL-10は上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコシル化を抑制する



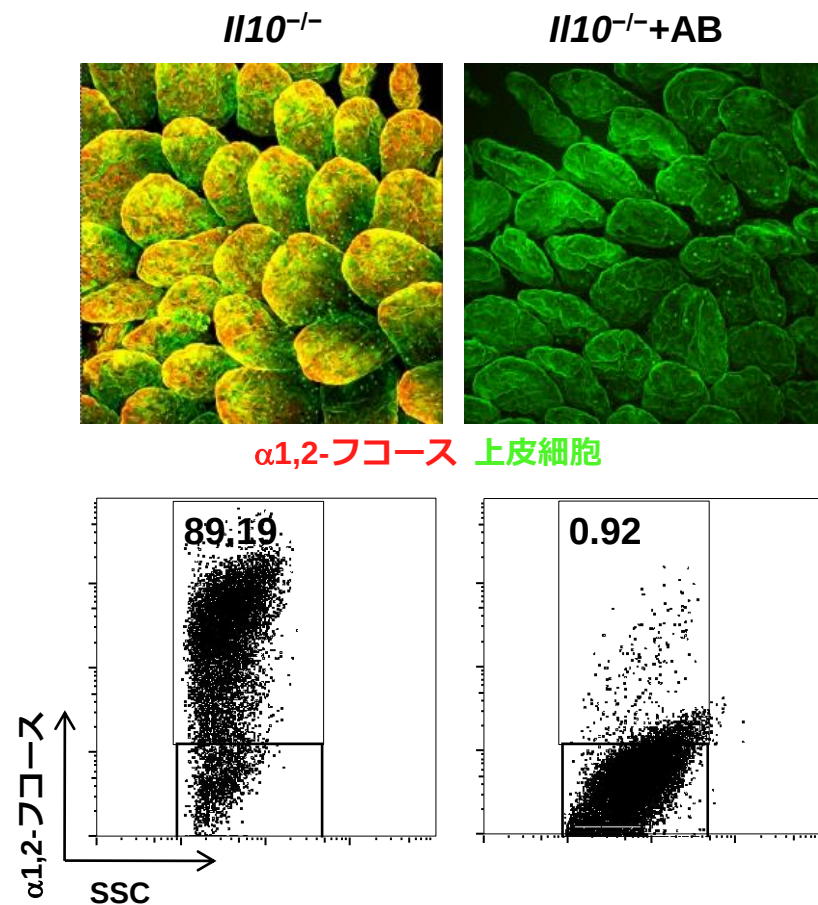
$\alpha 1, 2$ -フコース 上皮細胞



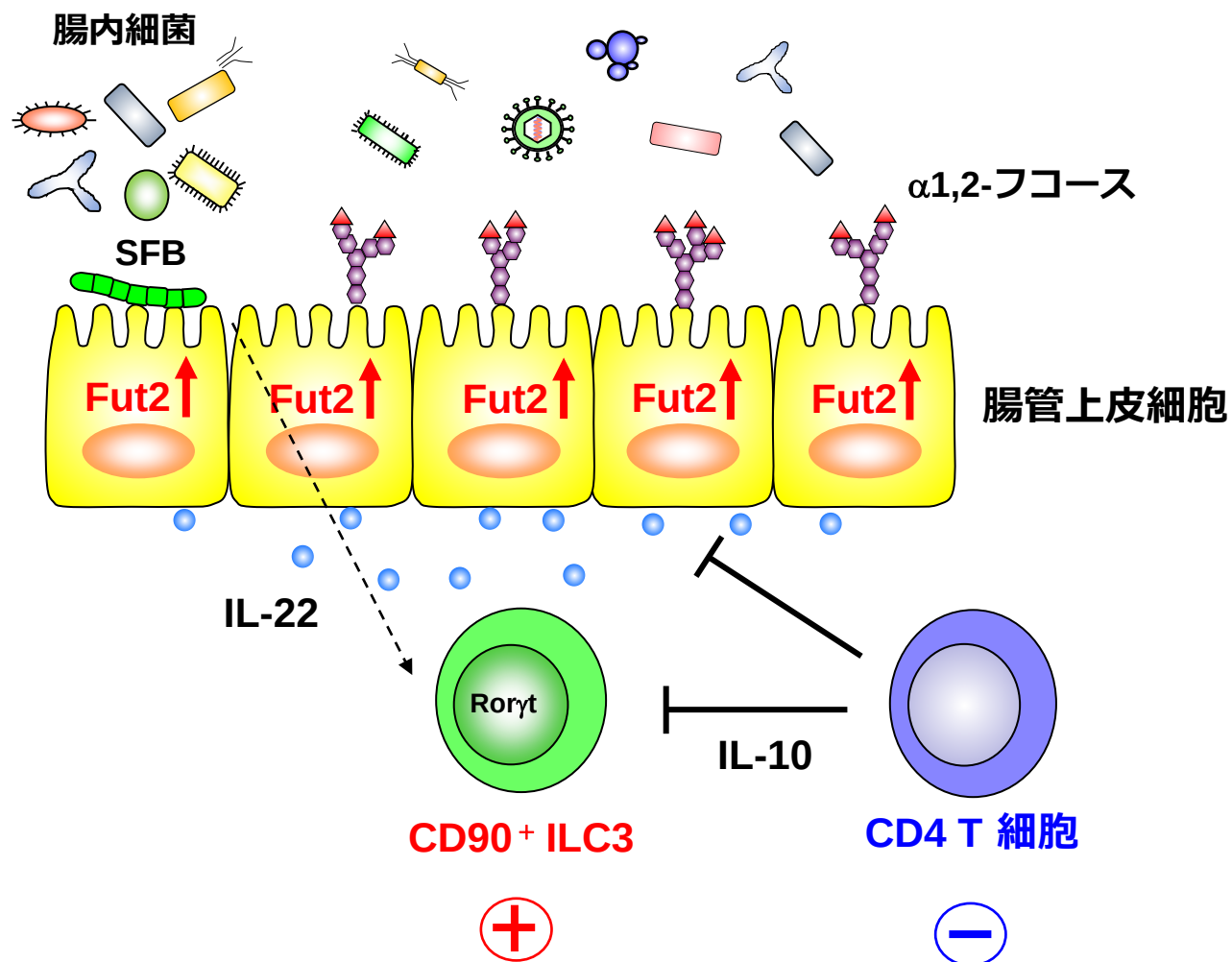
WT or *IL10*^{-/-} CD4T細胞



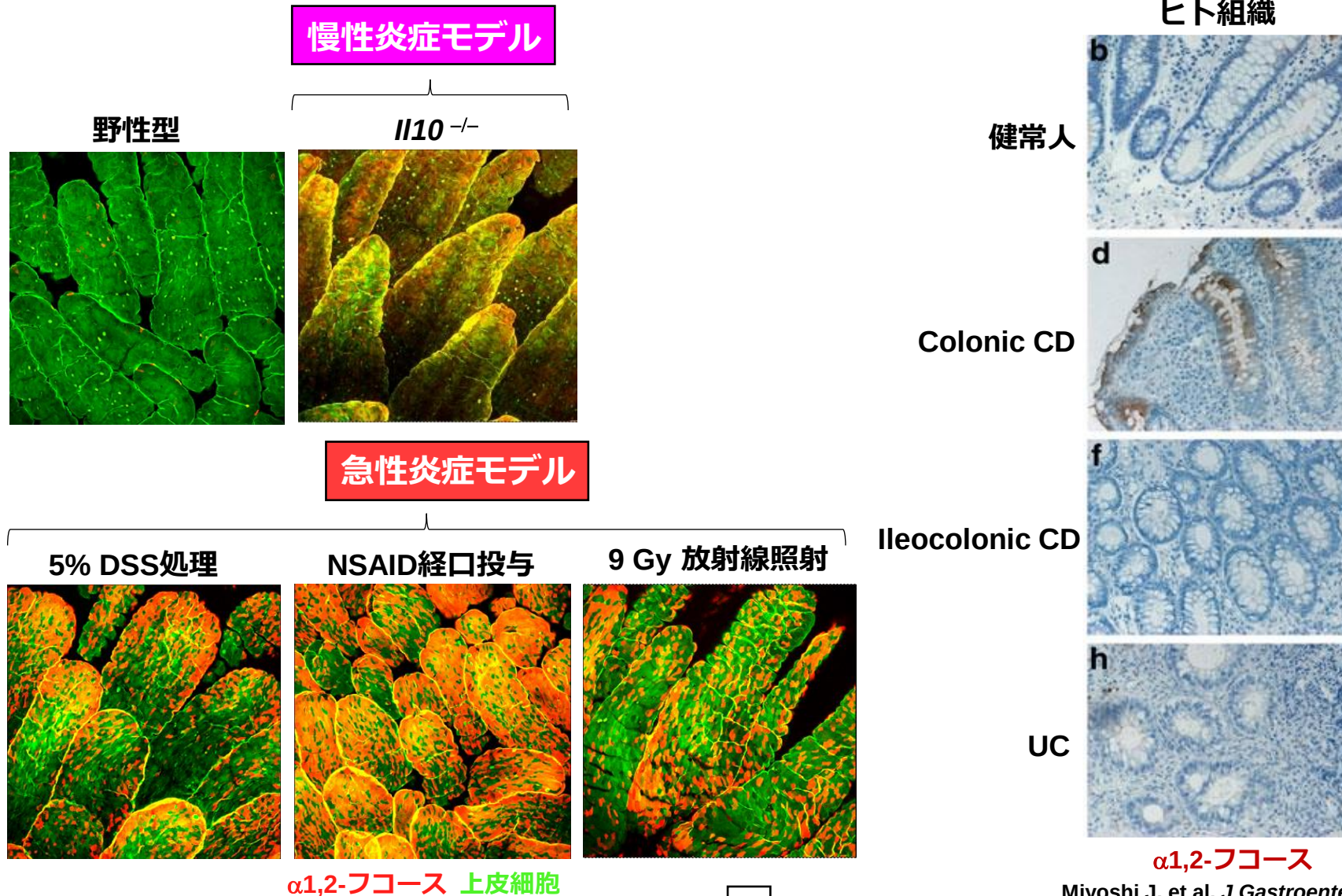
IL-10欠損マウスにおける上皮細胞の α 1, 2-フコシル化は腸内細菌依存的である



上皮細胞の $\alpha 1, 2$ -フコシル化は自然免疫細胞と獲得免疫細胞によって制御される



腸管炎症は上皮細胞が発現する α 1,2-フコース発現を増大させる



Miyoshi J, et al. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 1056-1063.

腸管上皮細胞が発現する糖鎖が炎症性疾患の指標として用いられる可能性