

腸管免疫学って
おもしろい!

連載 第28回

大腸で細菌の侵入を 防いでいる飛び道具 ～Lypd8～

岸本健一, 岡 明彦, 石原俊治
島根大学医学部内科学講座第二

はじめに

腸管は食物の消化・吸収をになっている一方で、およそ1,000種類、100兆個の細菌が生息しています。われわれの体を形成する細胞数は約60兆個なので、それをはるかに上回る「自分ではない細胞」が腸内に住んでいるという計算になります。腸内細菌は消化のむずかしい食物繊維を分解するなど、われわれにとってなくてはならない存在ですが、腸管粘膜に侵入するとさまざまな免疫細胞が活性化して腸炎が発症してしまいます。そのため、免疫細胞と腸内細菌のあいだには粘膜バリアがあって、接触を防いでいます。今回は粘膜バリアのなかでLypd8が果たしている役割について解説します。

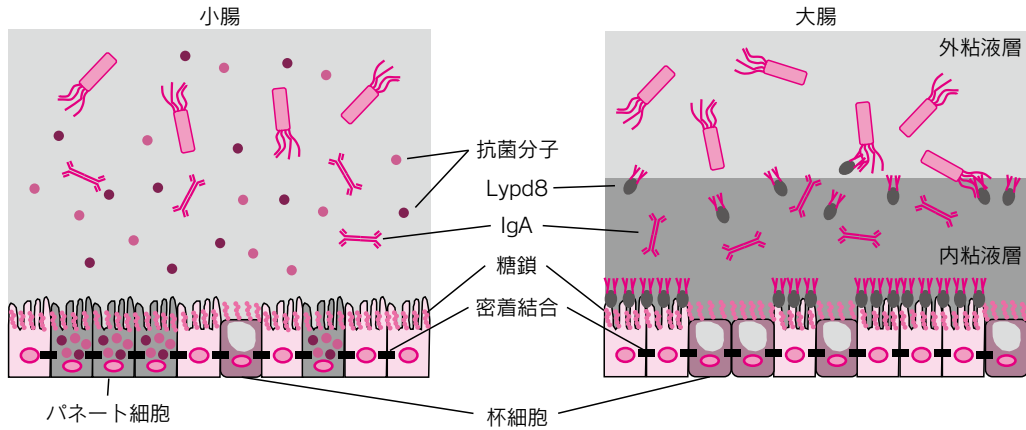
物理的バリア

免疫細胞と腸内細菌を分け隔てる粘膜バリアには、物理的バリアと化学的バリアの2種類があります。

物理的バリアは、文字通り物理的な障壁となって細菌の腸管組織への侵入を防いでおり、腸粘膜を覆う分厚い粘液層、腸管上皮細胞表面に存在する糖鎖、腸管上皮細胞同士をつなぎとめる細胞間接着装置が含まれます(図①)。粘液層は杯細胞から産生されるムチンによって構成される粘液の層で、とくに大腸では外粘液層と内粘液層の二層構造になっています。外粘液層はムチンの構造が緩く、多数の腸内細菌が住む足場や餌を供給する場として存在しています。一転して内粘液層はムチン分子が凝集しており、高密度な網目構造によって腸内細菌が侵入できず、ほぼ無菌の状態に保たれています¹⁾。

腸内細菌が粘液層を突破したとしても、腸管上皮細胞の表面には糖鎖が密に凝集して存在して、腸管組織内部への細菌の侵入を防いでいます²⁾。

さらに糖鎖をくぐり抜けて侵入して来ても、腸管上皮細胞間の密着結合(tight junction)といった細胞間接着装置が、低分子すら容易に通さないバリアを形成して、細菌の侵入を防いでいます。



図① 小腸と大腸の粘膜バリア

化学的バリア

物理的バリアだけでは、細菌の侵入を完全には防ぐことはできません。そこで、腸管上皮細胞は、われわれの細胞を傷つけずに、微生物に穴を空けて殺傷する抗菌分子などの武器を放出して外敵の侵入を防いでいます。これらの飛び道具の武器を化学的バリアといいます。

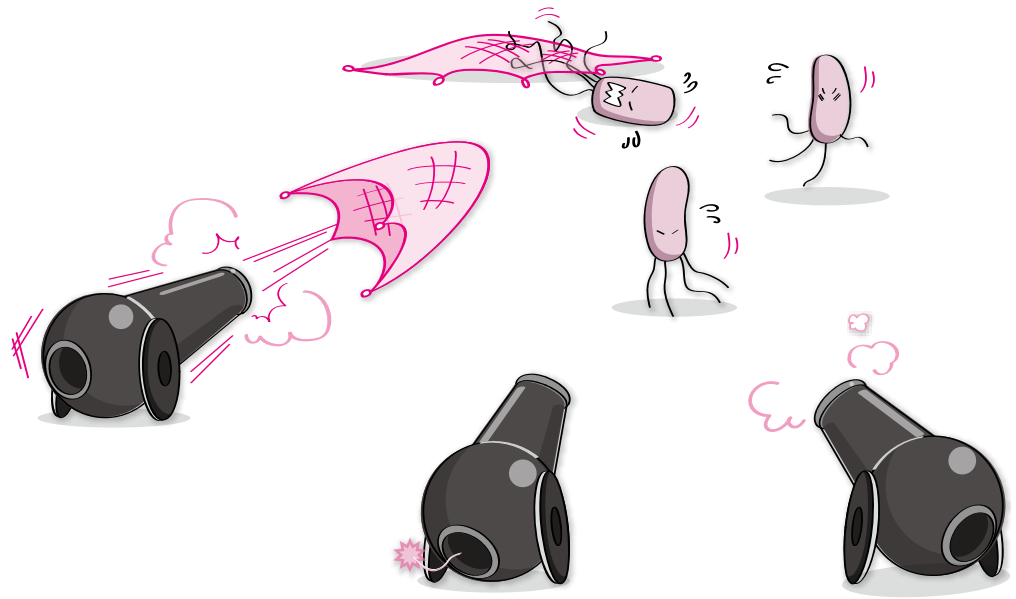
化学的バリアとして、腸管上皮細胞は immunoglobulin A (IgA) 産生形質細胞から IgA を受け取って腸管管腔に分泌し、病原体の動きを止めたり、毒素を中和したりします。

また、小腸には抗菌分子の産生に特化したパネート細胞があり、ディフェンシンという抗菌ペプチドを産生しています。また、小腸ではグラム陽性細菌表面のペプチドグリカンに結合して菌表面に小孔を形成して抗菌活性を発揮する regenerating islet-derived 3 γ (RegIII γ) というタンパク質も同定されています³⁾⁴⁾。

一方で、大腸には腸内細菌の約9割が生息しているといわれていますが、パネート細胞は存在せず、小腸におけるディフェンシンや RegIII γ のような抗菌分子は知られていませんでした。

Lypd8 って?

2016年に大阪大学の Okumura ら⁵⁾が、大腸上皮と腸内細菌の接触を防ぐ新たな分子として Ly6/PLAUR domain containing 8(Lypd8)というタンパク質を同定しました。Lypd8は大腸の上皮細胞の管腔側に発現している glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型膜タンパク質ですが、分泌型として粘液中につねに分泌されています(図①)。粘液中では、とくに外粘液層と内粘液層の境界部分に集積して細菌の内粘液層への侵入を防いでいます。つまり、内粘液層がほぼ無菌状態に保たれているのは、高密度のムチンによる物理的バリアだけでなく、Lypd8のはたらきもあったわけです。分泌された Lypd8は大腸菌、*Proteus* 属細菌、*Helicobacter* 属細菌といった、鞭毛をもち運動性の高い細菌の鞭毛に絡み



ついて動きを止めることで体内への侵入を防いでいます。

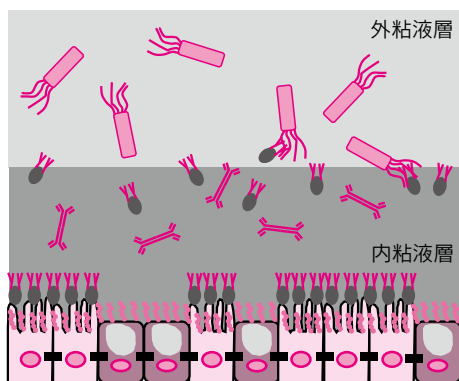
腸管免疫と Lypd8

近年、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）やクローン病（Crohn's disease：CD）に代表される炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）の患者は増加の一途をたどっていますが、根治的な治療法といえるものは存在せず、発症機構の解明が急務になっています。

UC患者では、健常人の大腸組織と比較して、Lypd8の発現が著しく低下しているため、Lypd8の発現低下が発症にかかわる可能性が考えられています⁵⁾。また、Lypd8欠損マウスでは大腸菌や *Proteus* 属菌の内粘液層や大腸粘膜への侵入が起こり、デキストラン硫酸ナトリウム（dextran sulfate sodium：DSS）によって実験的に腸炎を誘発した際に感受性が著明に亢進することも報告されています（図2）⁵⁾。

ヒトにおいても、Lypd8の発現低下による粘膜バリアの脆弱化に、食事などの環境因子による腸内細菌叢の乱れが加わると、腸内細菌と粘膜バリアのバランスが崩れ、腸内細菌の組織への侵入や過剰な免疫応答によって腸管炎症が起きると考えられます。今後、Lypd8の発現を回復、もしくは機能を模倣するような薬の開発によって新たな治療法につながることを期待されます。

正常マウスの大腸



Lypd8欠損マウスの大腸

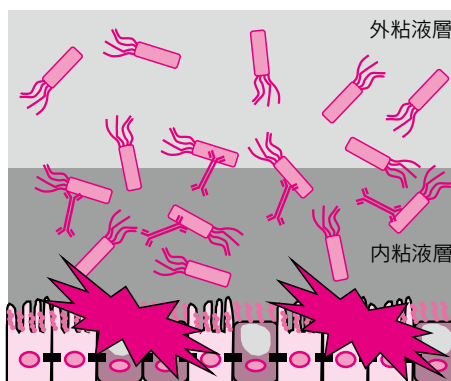
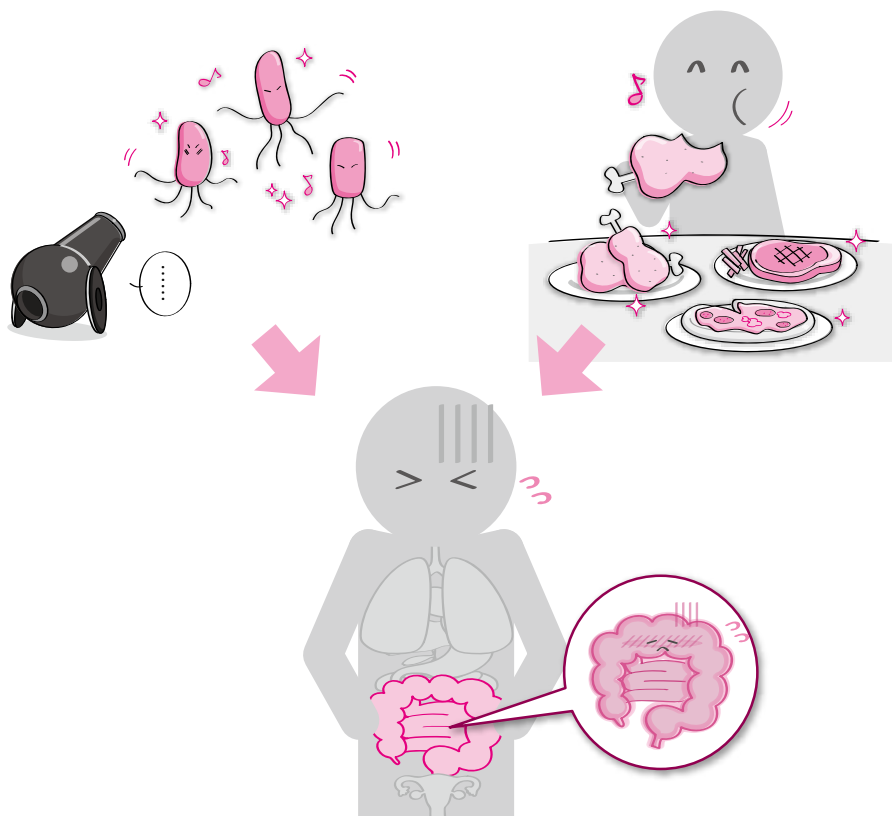


図2 正常マウスと Lypd8 欠損マウスの大腸



おわりに

われわれの腸管で、腸内細菌が腸管組織へ侵入しないように防いでいる粘膜バリアの仕組み、とくに大腸において、細菌の鞭毛に絡みついて動きを止めるはたらきのある Lypd8 について紹介しました。消化管では、適切に栄養や水分を吸収し、有用な腸内細菌と共生していくためのさまざまな仕組みがわかってきていますが、これからも新たな発見があるかもしれません。奥が深い腸管免疫の世界に興味をもってもらえれば幸いです。

文 献

- 1) Johansson MEV, Phillipson M, Petersson J *et al* : The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **105** : 15064–15069, 2008
- 2) Goto Y, Obata T, Kunisawa J *et al* : Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* **345** : 1254009, 2014
- 3) Mukherjee S, Zheng H, Derebe MG *et al* : Antibacterial membrane attack by a pore-forming intestinal C-type lectin. *Nature* **505** : 103–107, 2014
- 4) Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM *et al* : The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science* **334** : 255–258, 2011
- 5) Okumura R, Kurakawa T, Nakano T *et al* : Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* **532** : 117–121, 2016