【解説】

腸管の生体防御や恒常性維持における脂質メディエーター スフィンゴシンーリン酸の役割

國澤 純

食餌性成分や常在細菌と常時接し、かつ多くの病原微生物の侵入部位となっている腸管には、多種多様な免疫担当細胞が配置されており、免疫の活性化と抑制を巧みに制御している⁽¹⁾。その中核を担う粘膜免疫の制御においては、サイトカインや接着分子などの生体内分子だけではなく、食餌性成分や常在細菌を由来とする外来性分子も関わっている。粘膜免疫による恒常性維持とその破綻により引き起こされるアレルギー・炎症性疾患の一因としての食餌性成分や腸内細菌も注目されていることから、生体内分子と外来性分子の両因子を介した制御機構の解明が粘膜免疫学の重要な課題の一つとなっている⁽²⁾。ここでは、腸管免疫の制御分子としてのスフィンゴシンーリン酸について、生体内分子と外来性分子の両側面から概説する。

スフィンゴシンーリン酸 (S1P) とは

生理活性脂質である脂質メディエーターは炎症の発症や収束に関与することが知られているが⁽³⁾、最近、新たな脂質メディエーターとしてスフィンゴシンーリン酸 (S1P) が注目されている (図 1-A)⁽⁴⁾。S1P は血小板や赤血球から産生される一方で、リンパ組織に存在する S1P

リアーゼにより分解される。これにより血液・リンパ液とリンパ組織の間で「血液・リンパ液>リンパ組織」という濃度勾配が形成される。その S1P の濃度勾配に従い S1P の受容体を発現する細胞は S1P 濃度の高い方向に遊走する (図 1-B)。

一方で、S1P の受容体は現在までに 5 種類同定されており、リンパ球においては 1 型 S1P 受容体が強く発現している。リンパ球は受容体の発現をより活性化状態に変化させることで遊走を制御している。S1P 受容体はナイーブリンパ球において高レベルで発現しているが、リンパ組織での活性化に伴い低下し、さらに分化が進むと発現が回復する⁽⁴⁾。これにより S1P 受容体を高発現するリンパ球は S1P の濃度勾配に従いリンパ組織から血中へ移行するが、受容体の発現低下を示す活性化細胞はリンパ組織内にとどまり、自らが成熟、分化するのに必要な時間を獲得する⁽⁴⁾。

腸管における分泌型 IgA の産生制御における S1P の役割

腸管管腔に産生される分泌型 IgA は、腸管における感染防御と恒常性維持において重要な役割を担っている⁽¹⁾。小腸における代表的リンパ組織であるパイエル板では、腸管 IgA 産生細胞への分化誘導が行なわれてい

Immunological Functions of Sphingosine 1-phosphate in the Regulation of Immunosurveillance and Homeostasis in the Intestine
Jun KUNISAWA, 東京大学医科学研究所

(A) S1P の構造. (B) S1P は血液中において血小板や赤血球から産生されると同時にリンパ組織において発現している S1P リアーゼにより分解される. これにより、血液・リンパ液 > リンパ組織という S1P の濃度勾配が形成され、S1P 受容体を発現する細胞は、その濃度勾配に従いリンパ組織から末梢へ移行する.

図 1 ■ S1P の構造と免疫学的機能

る⁽⁵⁾. パイエル板の上皮細胞層には腸管管腔から抗原の取り込みを担う M 細胞が存在し、その直下には M 細胞を介して取り込まれた抗原を捕捉して T 細胞に提示する樹状細胞が観察される. B 細胞はパイエル板内において、T 細胞と樹状細胞に取り囲まれるように存在しており、樹状細胞・T 細胞との相互作用による活性化に応じて IgA 前駆 B 細胞へのクラススイッチが行なわれ、その後 IgA 形質芽細胞にまで分化する. IgA 形質芽細胞はパイエル板を移出し腸管固有層へ移行した後、IgA 形質細胞へと最終分化し多量体 (二量体) IgA を産生する⁽⁵⁾.

筆者らは、パイエル板内における B 細胞の分化過程において、S1P 受容体の発現が変化することで IgA 陽性細胞のパイエル板内での滞留と移出が制御されていることを見いだした⁽⁶⁾. S1P 受容体は IgM 陽性ナイーブ B 細胞において高レベルで発現していたが、抗原刺激を受け取って IgA 陽性細胞へと分化すると S1P 受容体の発現は低下する. その後、IgA 陽性 B220⁺ 陰性の IgA 形質芽細胞へと分化が進むと、その発現は回復する (図 2). すなわち、ナイーブ B 細胞は抗原刺激を受けない状態だと、そのままリンパ組織を素通りし、血液、リンパ管中を再循環するが、パイエル板で活性化され IgA 陽性細胞へとクラススイッチした細胞は、パイエル板での最終分化段階である形質芽細胞までは S1P 受容体の発現を低下させ、パイエル板からの移出を抑制することで形質芽細胞へと分化するまでの時間を獲得する. その後、形質芽細胞へと分化した細胞は S1P 受容体の発現を回復させることにより、パイエル板から移出する能力

*¹B220: B 細胞のマーカーで、抗体産生細胞へと分化する過程で発現がなくなる.

*²CCR9: 細胞遊走因子であるケモカイン CCL21 の受容体

図 2 ■ パイエル板内の B 細胞の分化に伴う S1P 受容体の発現変化

パイエル板内において活性化された IgM 陽性 B 細胞が IgA を発現するようにクラススイッチすると、S1P 受容体の発現低下が起こる. その後、IgA 陽性細胞が B220 分子の発現を失い IgA 陽性形質芽細胞へと分化すると、S1P 受容体の発現が回復し、パイエル板からの移出が可能になる.

を獲得する (図 2). この一連の過程において、パイエル板樹状細胞から産生されるレチノイン酸の働きにより、B 細胞は腸管指向性分子である $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと CCR9^{*2} を発現するようになり⁽⁷⁾, パイエル板移出後に腸管固有層へと移動し形質細胞へと最終分化できるようになる.

腸管での分泌型 IgA の産生においては、パイエル板などの腸管関連リンパ節に依存しない腹腔 B 細胞を由来とする経路も存在する⁽⁸⁾. 筆者らは、腹腔 B 細胞も

S1P 受容体を発現しており、S1P を介した経路を遮断する免疫抑制剤である FTY720 を投与すると腹腔 B 細胞由来の腸管 IgA の産生が減弱することを確認している⁽⁹⁾。さらに筆者らは、この S1P を介した腹腔 B 細胞の移出に腹腔ストローマ細胞の NF- κ B 誘導キナーゼ (NIK) を介した経路が必要であることを見いだしている⁽¹⁰⁾。NIK 変異マウスでは FTY720 に対する低感受性が観察されるが、NIK 変異マウス由来の B 細胞を B 細胞不全マウスに移植した場合、正常 B 細胞を移植した場合と同様の反応性が観察されたことから、B 細胞レベルでの NIK シグナルは必要ではないことが示された。さらに、FTY720 に対する反応性は、NIK 変異マウスの腹腔に正常 B 細胞を移入した場合には低下していたのに対し、正常ストローマ細胞を移植した際には回復してきたことから、ストローマ細胞における NIK シグナルが重要であることが示された。その詳細なメカニズムは不明であるが、NIK 変異マウス由来ストローマ細胞では接着分子やケモカインの発現に異常が認められたことから⁽¹⁰⁾、S1P を介した B 細胞が腹腔を移出する際の足場としてストローマ細胞における NIK シグナルが重要であると考えられる。

腸管アレルギー疾患と S1P

最近の研究結果から、S1P は生体防御に関わるリンパ球の遊走制御だけではなく、アレルギーや炎症性疾患をひき起こす病態性細胞の遊走にも関わっていることが判明してきた。その一つとして食物アレルギーが挙げられる。筆者らは、以前開発したニワトリ卵白アルブミンをモデルアレルゲンとする食物アレルギーモデルマウスを用い、食物アレルギー発症における S1P の関与に関する知見を得た⁽¹¹⁾。本モデルでは、アレルゲンの全身感作により活性化された T 細胞やマスト細胞が、同一アレルゲンの経口投与により大腸へ浸潤することでアレルギー性下痢をひき起こす⁽¹²⁾。食物アレルギーの誘導期間に FTY720 を投与したマウスでは、アレルギー性下痢の発症が抑制され、全身感作された脾臓 T 細胞やマスト細胞の大腸への浸潤が抑制されていた⁽¹¹⁾。T 細胞だけではなくマスト細胞も S1P 受容体を発現していること、また *in vitro* における S1P 依存的遊走活性が FTY720 により抑制されることから⁽¹¹⁾、これら食物アレルギーの発症に関わる病態性 T 細胞とマスト細胞の S1P 依存的遊走はアレルギーの発症の重要な過程であると考えられる (図 3)。

図3 ■ 消化管アレルギー反応における S1P

ニワトリ卵白アルブミンで全身感作を行なったマウスに、ニワトリ卵白アルブミンを繰り返し経口投与すると、8 回程度の経口投与で一過性の下痢症状を呈するようになる (右写真)。このマウスの大腸においてはマスト細胞と T 細胞の浸潤が観察されるが、これらの細胞は S1P 受容体を発現しており、S1P 依存的に大腸へ遊走する。

腸内環境因子を介した S1P 依存的制御経路の可能性

上記の知見は、主に S1P を標的にした免疫抑制剤である FTY720 を用いた検討から得られた知見である。最近、筆者らは食餌性成分に代表される腸内環境因子が S1P に関連した免疫応答を制御している可能性を見いだしている。

たとえば水溶性ビタミンの一種であるビタミン B₆ は、S1P の分解酵素の一種である S1P リアーゼの活性に必要である⁽¹³⁾。そのため、ビタミン B₆ のアンタゴニストを飲料水とともに自由摂取させたマウスにおいては、S1P リアーゼの活性が低下する。その結果、S1P の代謝不全により濃度勾配の形成が不完全となり、リンパ球の遊走が異常をきたす⁽¹³⁾。筆者らも、腸管の最前線での生体防御を行なう上皮細胞間 T リンパ球の遊走において、ビタミン B₆ を介した S1P リアーゼによる S1P の正常な分解が重要であることを報告している⁽¹⁴⁾。

この他にも、食餌性脂質は様々な生理活性脂質の前駆体となることが知られている⁽¹⁵⁾。また、腸管に多数存在する共生細菌は脂質の代謝に関わっている。したがって、これらの腸内環境因子が S1P を介した腸管免疫の制御に関わっていても不思議ではない。事実、筆者らはこれらの腸内環境因子が S1P をはじめとする腸管免疫制御因子の制御に関わることで、腸管免疫の調整を行なうことを示唆する結果を得ている。今後、これらの研究を進展させることで、「腸管免疫・腸内環境・脂質 (S1P) 関連分子」の三者間相互作用の全容が明らかになってくると期待する。

文献

- 1) H. Kiyono, J. Kunisawa, J. R. McGhee & J. Mestecky : "Fundamental Immunology", Lippincott-Raven, 2008, p. 983.
- 2) J. Kunisawa & H. Kiyono : *Curr. Allergy Asthma Rep.*, **10**, 215 (2010).
- 3) P. Yaqoob & P. C. Calder : *Br. J. Nutr.*, **98**, 41 (2007).
- 4) S. R. Schwab & J. G. Cyster : *Nature Immunol.*, **8**, 1295 (2007).
- 5) J. Kunisawa, T. Nochi & H. Kiyono : *Trends Immunol.*, **29**, 505 (2008).
- 6) M. Gohda, J. Kunisawa, F. Miura, Y. Kagiya, Y. Kurashima, M. Higuchi, I. Ishikawa, I. Ogahara & H. Kiyono : *J. Immunol.*, **180**, 5335 (2008).
- 7) J. R. Mora *et al.* : *Science*, **314**, 1157 (2006).
- 8) J. Kunisawa & H. Kiyono : *Cell Mol. Life Sci.*, **62**, 1308 (2005).
- 9) J. Kunisawa, Y. Kurashima, M. Gohda, M. Higuchi, I. Ishikawa, F. Miura, I. Ogahara & H. Kiyono : *Blood*, **109**, 3749 (2007).
- 10) J. Kunisawa, M. Gohda, Y. Kurashima, I. Ishikawa, M. Higuchi & H. Kiyono : *Blood*, **111**, 4646 (2008).
- 11) Y. Kurashima, J. Kunisawa, M. Higuchi, M. Gohda, I. Ishikawa, N. Takayama, M. Shimizu & H. Kiyono : *J. Immunol.*, **179**, 1577 (2007).
- 12) M. N. Kweon, M. Yamamoto, M. Kajiki, I. Takahashi & H. Kiyono : *J. Clin. Invest.*, **106**, 199 (2000).
- 13) S. R. Schwab, J. P. Pereira, M. Matloubian, Y. Xu, Y. Huang & J. G. Cyster : *Science*, **309**, 1735 (2005).
- 14) J. Kunisawa, Y. Kurashima, M. Higuchi, M. Gohda, I. Ishikawa, I. Ogahara, N. Kim, M. Shimizu & H. Kiyono : *J. Exp. Med.*, **204**, 2335 (2007).
- 15) M. J. James, R. A. Gibson & L. G. Cleland : *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 343 (2000).