乳酸菌の免疫調節作用に関わる細胞内シグナルとその制御

加地留美

乳酸菌の摂取が生体に与える様々な保健効果の中で、免疫調節作用に強い関心と期待が集まっている。乳酸菌が免疫系に及ぼす効果は、腸内フローラの制御を介した間接的な作用だけでなく、乳酸菌と免疫担当細胞との直接的な相互作用を介して発揮されることが明らかになってきた。ここでは、乳酸菌の免疫調節作用に関する最新の知見を、受容体による認識に引き続いて起こる細胞内シグナル伝達系の活性化に焦点を当てて概説する。

乳酸菌は糖を発酵して乳酸を多量に産生する細菌の慣用的な名称であり、①グラム陽性菌、②細胞形態は桿菌または球菌、③カタラーゼ陰性、④消費したブドウ糖に対し50%以上の乳酸を産生する、⑤内生孢子を形成しない、⑥運動性を示すものがまれに認められる、と特徴づけることができる⁽¹⁾。乳酸菌 (*Lactobacillus*) の分類・命名は乳酸菌研究の発展とともに変遷を遂げ、現在では16S rRNA 遺伝子の塩基配列による系統解析を用いて20属に分類されている⁽²⁾。

1857年にパスツールによって発見された乳酸菌について、その保健効果をいち早く見いだしたのはヨーグルトによる「不老長寿説」を提唱したメチニコフ (1845–1916) であった。彼が『樂觀論者のエッセイ (1907)』の中で「乳酸菌の摂取が長寿の秘訣である」と説いたのは、フラーにより「腸内フローラを改善することによって、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」がプロバイオティクスと定義される80年前にさかのぼる。メチニコフは、乳酸菌による代謝産物が、生体に悪影響を及ぼす有害菌にとって棲息しにくい環境をつくり出した、腸内の腐敗産物の量を減少させると提唱した。

以降、乳酸菌の保健機能が次々と明らかにされ、秘められたその効果は驚くほど多様であることが示された。現在では、乳酸菌や乳製品がもたらす健康効果として明らかになったものは、①腸内環境改善効果、②感染防御効果、③炎症性腸疾患改善効果、④免疫調節作用、⑤発がん抑制効果、⑥抗菌効果、⑦血清コレステロール低減効果、など多岐にわたっている⁽³⁾。

中でも、免疫調節作用には、学術的興味のみならず社会的にも強い関心が集まっている。腸管を介した免疫調節作用を有するプロバイオティクスを「イムノバイオ

Intracellular Signaling Involved in Immunomodulation Induced by *Lactobacilli*
Rumi KAJI, (株)ヤクルト本社中央研究所

ティクス」とする概念が2003年にClancyにより提唱された⁽⁴⁾ことから、乳酸菌の免疫調節作用に対する期待の高さが伺える。実際に、乳酸菌のもつ免疫調節作用の探索が各研究機関で精力的に行なわれ、乳酸菌の摂取がNK細胞の活性化、抗体産生の増強、サイトカイン産生の制御といった様々な作用を介して、各種の免疫疾患や炎症性疾患の予防や治療に有効であることがわかってきた。これに伴い、乳酸菌による免疫細胞の活性化機構について細胞レベル、分子レベルでの解明が進み、生体が乳酸菌の刺激に応答して恒常性を維持している様相が明らかにされつつある。

経口的に摂取された乳酸菌に対する免疫応答は、腸管上皮細胞や免疫担当細胞による乳酸菌の認識が引き金となって誘導される。細胞表面に存在する受容体を介して細菌の構成成分が認識されると、細胞内シグナル伝達因子であるMAPキナーゼや転写因子であるNF- κ Bなどを介して核へ速やかに情報が伝えられ、適切な免疫応答が誘導される。本稿では、乳酸菌が免疫調節作用をもたらすメカニズムについて、細胞内シグナル伝達系に焦点を当て、最新の知見を含めて概説する。

乳酸菌の認識に関わる受容体

経口的に摂取された乳酸菌は、腸管壁を覆う上皮細胞や、自然免疫担当細胞であるマクロファージや樹状細胞(dendritic cell; DC)により認識される。腸管上皮細胞に認識された乳酸菌は、上皮細胞のサイトカイン産生制御や生存維持、バリア機能の強化に寄与することによって生体に有益な効果をもたらすことが明らかとなりつつある。また、各種生理活性物質の産生を介して病原体の侵入を防ぎ細胞を保護することによって腸管上皮細胞層の恒常性を維持する働きも認められる。一方、マクロファージや樹状細胞による乳酸菌の認識は、腸管関連リンパ組織のパイエル板被覆上皮に存在するM細胞を介する菌体の取り込みに続いて起こる。また、樹状細胞は上皮細胞の隙間に樹状突起を伸張させ、腸管腔内の乳酸菌もしくはその一部を直接認識することも可能である。乳酸菌を認識することで、サイトカイン産生やT細胞の分化、抗体産生などが修飾を受ける。

上皮細胞や免疫担当細胞は、乳酸菌に存在する微生物関連分子パターン(microorganism-associated molecular pattern; MAMP)を認識する。MAMPは細菌の構成成分で、異なる菌種間においても構造がある程度保存されている。また、非自己成分、すなわち宿主側に発現が認められない成分である。MAMPの認識に重要な役

割を果たすのが、細菌の構成成分を認識する受容体(pattern recognition receptor; PRR)である。PRRは、細菌に共通する特定の分子パターンを認識することによって、限られた数で膨大な微生物構成成分を認識することが可能となる。

代表的なPRRとしてTLR(Toll-like receptor: Toll様受容体)が挙げられる。TLRは現在までに13種類のファミリー分子(TLR1-TLR13)がヒトで確認されている⁽⁵⁾。TLR1からTLR9については発現する細胞が特定され、リガンドやシグナル伝達経路が明らかとなり、生体における役割が解明されつつある。TLRは細胞表面や細胞内小胞、エンドソームに局在し⁽⁶⁾、細胞外にロイシンに富む領域(leucine-rich repeat; LRR)を、また細胞内にToll/IL(インターロイキン)-1 receptor (TIR)ドメインと呼ばれる領域を有する。TLRファミリー分子はLRR配列の多様性によって各種細菌構成成分に対する柔軟な対応手段を獲得したと言える。また、TIRドメインは様々なアダプター分子と相互作用し、細胞内へシグナルを伝達するために必須の領域である。

TLRは細菌やウイルスに特有の構造を認識し、その結果細胞内シグナル伝達経路の活性化を介した遺伝子発現が誘導され、サイトカイン、ケモカイン、抗菌活性因子などが産生される⁽⁶⁾。TLRが認識する細菌の構造は各TLRに特異的であり、細胞内シグナル伝達パターンおよび遺伝子発現誘導パターンはTLRごとに異なっている。これらの違いは自然免疫応答を決定するだけでなく、獲得免疫応答の多様性を生み出している。

近年、TLRを介した遺伝子発現の誘導を制御するシグナル伝達機構が明らかになってきた。リガンドを認識すると、TLRはTIRドメインを有するMyD88(myeloid differentiation factor 88)と互いのTIRを介して相互作用する。MyD88はさらにデスドメイン*1を介してIRAK(IL-1 receptor-associated kinase)と会合し、リン酸化を受ける。その結果、IRAKの下流に位置するTRAF6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6)を介し、IKK β (I κ B kinase β)やMAP3K(mitogen-activated protein kinase kinase kinase)の活性化が誘導され、さらに下流に位置するNF- κ BやMAPキナーゼの活性化が誘導される⁽⁷⁾(図1)。MAPキナーゼの主要メンバーであるERK(extracellular signal-regulated kinase)、p38 MAPK、JNK(c-Jun N-terminal kinase)は細胞の機能発現に重要であることが知られている。

*1 タンパク質分子間の結合に関与するモジュール。アポトーシスのシグナル伝達に関与する。

図1 ■ TLRを介して誘導される細胞内シグナル伝達

PRRとして、さらにNLR [nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein (NOD) like receptor], CLR (extracellular C type lectin receptor) が挙げられる。NLRの中でもNOD1とNOD2がよく知られている。どちらも細菌構成成分であるペプチドグリカン（PG）を認識するが、認識する構造はそれぞれ異なる。NOD1はグラム陰性菌に由来するDAP（meso-diaminopimelic acid）を、またNOD2はグラム陽性菌由来のMDP（MurNAc-L-Ala-D-isoGln）を認識する。一方、CLRはCa²⁺依存的に糖鎖結合能を有する受容体であり、主に樹状細胞やマクロファージに発現され、細菌の糖鎖構造を認識する。

NLRおよびCLRのシグナル伝達において、TLRと同

様にNF-κBやMAPキナーゼが重要な役割を果たしている。さらに、これらの受容体は、単独の受容体からの刺激により免疫応答を誘導するだけでなく、複数の受容体からのシグナルと協調的に作用することで、免疫応答を修飾している⁽⁸⁾。

乳酸菌菌体成分の認識と誘導される反応

乳酸菌が生体に保健効果をもたらす上で重要な鍵を握るのが、乳酸菌の構成成分である。乳酸菌の属するグラム陽性菌の細胞壁はペプチドグリカン、テイコ酸、細胞壁多糖、タンパク質などから構成されている（図2）。グラム陽性菌は細胞壁構造として厚いペプチドグリカン

図2 ■ 乳酸菌（グラム陽性菌）の表層構造

表1 ■ 乳酸菌および菌体成分の認識により入力されたシグナルの伝達が免疫系や腸管恒常性に及ぼす影響

	菌種	受容体	シグナル	作用	参考文献
テイコ酸	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>S. aureus</i>	TLR2	ERK	IL-10 産生	12
	<i>L. fermentum</i> , <i>L. casei</i>	TLR2	NF- κ B, JNK	TNF- α 産生	13
	<i>L. plantarum</i> , <i>S. aureus</i>	TLR2, CD14	NF- κ B, ERK, p38 MAPK, JNK	TNF- α 産生	14
核酸	VSL3#	TLR9		腸炎	15
	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>B. longum</i> SP07/3			NF- κ B 活性化抑制, 腸管バ リア機能維持	16
	<i>L. gasseri</i>	MyD88		CD4 ⁺ T 細胞増殖抑制	17
ペプチドグリカン	<i>L. johnsonii</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. aureus</i>	TLR2, NOD2		IL-12 産生抑制	21
	<i>L. salivarius</i> Ls33	NOD2		IL-10 産生, 腸炎改善	22
S-layer タンパク質	<i>L. acidophilus</i>	DC-SIGN		Th2 分化促進	23
可溶性タンパク質	<i>L. rhamnosus</i> GG p40 p75		ERK	タイトジャンクション修復	26
	<i>L. rhamnosus</i> GG p40 p75		Akt	上皮アポトーシス抑制, 細胞 成長促進	27
	<i>L. rhamnosus</i> GG 培養液中 可溶性成分		p38 MAPK, JNK	熱ショックタンパク質産生	29

層を有する点が特徴的である。テイコ酸と呼ばれるグリセロールリン酸もしくはリピトールリン酸からなるポリマーは、ペプチドグリカン層もしくは細胞膜を足場として細胞壁の外側に向かって伸展する。ペプチドグリカンおよびテイコ酸は、菌株間である程度共通する構造をもつが、細胞壁多糖は菌株間で異なる構造をもつことが知られている。細胞壁多糖は一般にヘテロ多糖で構成されているが、ホモ多糖のものも存在する⁽⁹⁾。このように、菌体構成成分が種や株ごとに異なることから、乳酸菌を認識した細胞に誘導されるシグナル伝達パターンは、各乳酸菌によって様々であることが報告されている。この事実が、乳酸菌が菌株により生体に異なる効果をもたらす要因であると考えられる。

以下、乳酸菌およびその菌体構成成分を認識する受容体、シグナル伝達因子、生体に及ぼす影響について、これまでに得られている知見を菌体構成成分ごとに分類して紹介する(表1)。

1. テイコ酸

テイコ酸はほぼすべてのグラム陽性細菌に存在しており、TLR2とTLR6のヘテロダイマーと補助レセプターであるCD14およびCD36から構成される複合受容体によって認識される。*Clostridium* 属, *Lactobacillus* 属, *Streptococcus* 属などのグラム陽性菌が腸管に存在する常在菌の半数以上を占めており⁽¹⁰⁾、腸管上皮細胞には

テイコ酸からのシグナルを制限する仕組みが備わっている。すなわち、TLR2の発現が低下していることや、IRAKを特異的に阻害することでTLRからのシグナルを抑制する Tollip (Toll-interacting protein) 分子が高発現していることが知られている⁽¹¹⁾。一方、マクロファージや樹状細胞ではテイコ酸を認識したTLR2からのシグナルが積極的に入力される。

筆者らは、*L. plantarum* を認識することでマクロファージに誘導される強いIL-10産生応答において、*L. plantarum* の細胞壁テイコ酸の認識が重要であることを見だし、さらに細胞壁テイコ酸がTLR2に認識されることに伴うERKの活性化がIL-10産生に関与することを明らかにした⁽¹²⁾。さらに、*L. plantarum* に存在するテイコ酸によりTLR2を介して誘導されるERKの活性化は、*Lactobacillus casei* strain Shirota によってマクロファージに誘導されるIL-12産生優位な応答をIL-10優位な応答へと変換させることを見いだした。この効果は*L. plantarum* に由来するテイコ酸に限定されず、*L. casei* や *Staphylococcus aureus* に由来するリポテイコ酸も同様に、IL-12優位な応答をIL-10優位な応答へと変化させることを確認した。以上の結果から、免疫恒常性の維持に重要なIL-10/IL-12産生バランスの制御に、テイコ酸によって誘導されるERKの活性化が寄与する可能性が示された(図3)。また、*L. fermentum* や *L. casei* に由来するテイコ酸によりマクロファージ細胞株におい

図3 ■ 乳酸菌によりマクロファージに誘導されるIL-10/IL-12産生バランスにERKの活性化が重要である⁽¹²⁾

Lactobacillus casei strain Shirota (Lc) によりマクロファージに誘導されるIL-12優位な応答には、マクロファージによる細胞壁構造の認識が重要である (A)。一方、*L. plantarum* (Lp) はマクロファージにより細胞壁構造を認識されるが、IL-12ではなくIL-10優位な応答を誘導する。これは、TLR2によるLp細胞表層のテイコ酸の認識によって誘導されるERKの活性化に起因することが明らかとなった (B)。テイコ酸単独ではIL-10およびIL-12産生応答を誘導しないが、Lcによってマクロファージに誘導されるIL-12優位な応答は、テイコ酸の添加によってIL-10優位な応答へと変化する (C)。以上のことから、IL-10およびIL-12産生誘導にはいずれも菌体の細胞壁構造が認識されることが必要条件であり、TLR2を介したERKの活性化がIL-10の産生を決定づける要因であると推察された。

てTLR2依存的なTNF- α の産生が誘導されることが明らかとなっており、NF- κ BやJNKの関与が示唆された⁽¹³⁾。このように、異なる菌株から得られたテイコ酸が同様の免疫調節作用を示すことが確認される一方で、*S. aureus*および*L. plantarum*に由来するテイコ酸ではTNF- α の誘導性が異なることが報告されている⁽¹⁴⁾。いずれにしても、乳酸菌による免疫調節作用においてテイコ酸は重要な役割を担うと推察される。

2. 核酸

乳酸菌を含むプロバイオティクスに由来するDNAが生体に有益な効果をもたらすことを示す報告が認められ、そのメカニズムも明らかにされつつある。たとえば、Rachmilewitzら⁽¹⁵⁾は、乳酸桿菌やビフィズス菌、ストレプトコッカスの菌体混合物であるVSL#3に由来するDNAの経口投与が腸炎の改善に有効であり、この効果にはTLR9を介したシグナルが重要であることを示した。Ghadimiら⁽¹⁶⁾は*L. rhamnosus* GGと*Bifidobacterium longum* SP07/3から調製したDNAが、TNF- α を介したNF- κ Bの活性化抑制や腸管バリア機能維持に貢献することを示した。また最近になって、*L. gasseri*のRNAによってMyD88依存的にCD4⁺T細胞の増殖が抑制され、この抑制にはTLR7の関与が示唆されることが

報告された⁽¹⁷⁾。

3. ペプチドグリカン

TLR以外のPRRも、MAMPの認識およびシグナル伝達において重要な働きをすることが示されている。グラム陽性菌の細胞壁構造主要成分であるペプチドグリカンは、菌株間でその構造が異なり、様々な特徴を有する⁽¹⁸⁾。ペプチドグリカンはTLR2とCD14補助受容体の複合体により認識される⁽¹⁹⁾一方で、細胞内でペプチドグリカンが分解されて遊離されるDAPやMDPがNODを介して認識されることもペプチドグリカンによる生理活性誘導に重要とされている⁽²⁰⁾。筆者らは、特定の*Lactobacillus*属乳酸菌によりマクロファージに誘導される強いIL-12産生応答が、*L. johnsonii*, *L. plantarum*, *S. aureus*に由来するペプチドグリカンによって抑制されることを見だし、ペプチドグリカンによるこの作用にはTLR2およびNOD2が深く関与することを明らかにした⁽²¹⁾。Fernandezら⁽²²⁾は、*L. salivarius* Ls33に由来するペプチドグリカンを腸炎モデルマウスに投与することにより、NOD2依存的なIL-10産生を介して腸炎が改善することを見だしており、乳酸菌の腸炎抑制効果の作用機序の一つと考えられる。

4. S-layerタンパク質

Konstantinovら⁽²³⁾は*L. acidophilus*のS-layerタンパク質A (SlpA) がCLRであるDC-SIGN (dendritic cell specific ICAM-3 grabbing non-integrin)*²への刺激を介し、樹状細胞のサイトカイン産生およびT細胞の分化を制御することを明らかにした。これまでDC-SIGNは様々なウイルスや病原性細菌、原虫などを認識することが知られており⁽²⁴⁾、SlpAはDC-SIGNのリガンドとなりうるプロバイオティクスの構成成分として初めて見いだされた。DC-SIGNは病原微生物がその病原性を発揮する上で重要な足場となることから、SlpAが病原体に対する生体防御の鍵として期待されている。SlpAがDC-SIGNに認識されることでどのようなシグナルが誘導されるのかは現在のところ不明であるが、DC-SIGNの下流でERKやAkt*³が活性化されている可能性が高い⁽²⁵⁾。

*² II型膜貫通型のC型レクチン。樹状細胞に多く発現しており、内皮細胞やT細胞と樹状細胞との結合に重要な接着因子である。ウイルスや細菌のレセプターとしての役割も果たす。

*³ セリン/スレオニンキナーゼの一種でPKBとしても知られる。アポトーシス誘導の阻害や細胞の生存に関与するシグナル伝達因子であり、がんや糖尿病など様々な疾患の治療において重要なターゲットとなっている。

5. 可溶性タンパク質

菌体により分泌される可溶性タンパク質も様々な生理効果を有することが報告されている。 *L. rhamnosus* GG によって分泌される細胞壁関連加水分解酵素である p40 タンパク質および p75 タンパク質は、ERK 活性化を介して過酸化水素誘導型のタイトジャンクションの損傷を修復することが示された⁽²⁶⁾。また、p40 タンパク質および p75 タンパク質は Akt を介し、サイトカイン誘導型の上皮細胞アポトーシスを抑制し、細胞の成長促進を誘導した⁽²⁷⁾。p40 タンパク質および p75 タンパク質の受容体については明らかになっていないが、p40 が腸管上皮細胞にもたらすアポトーシスの抑制およびバリア機能の障害抑制は、上皮成長因子受容体 (EGFR) の活性化を介することが最近明らかにされた⁽²⁸⁾。 *L. rhamnosus* GG の培養液中に含まれる可溶性成分は p38 MAPK と JNK を活性化することで熱ショックタンパク質の発現を制御することが明らかにされた⁽²⁹⁾。細胞には、熱や酸化などの各種ストレスに対して熱ショックタンパク質を産生して、細胞傷害や過度の細胞死を防ぐ機能が備わっている。 *L. rhamnosus* GG は熱ショックタンパク質の産生誘導を介し、上皮細胞間のタイトジャンクションの形成維持やバリア機能の強化に寄与する可能性がある。

おわりに

腸管には全身の免疫担当細胞の半数以上が存在すると言われている。生体の恒常性維持の要ともいえる腸管免疫系の形成および発達に、腸内細菌が深く関与することが無菌マウスを用いた実験から明らかになっている。新生児は無菌状態で誕生し、母親や周りの環境から細菌が伝播して速やかに腸内フローラが形成される。新生児における腸内細菌からの刺激は、腸管組織に適応変化をもたらし、生活を営む上で曝露を余儀なくされる外敵に対する防御機能を与える。乳幼児期の腸内フローラからの刺激は、その後のアレルギーなどの免疫疾患の発症に影響を及ぼすこともわかってきている。成人においても、正常な腸内フローラからの刺激が、腸管免疫系を含めた腸管恒常性の維持に重要である。一方、抗菌薬の使用、ストレスなど、現代社会には腸内フローラを乱す様々な要因が存在する。乳酸菌に代表されるプロバイオティクスの摂取は、腸内フローラの安定化のために有効な手段の一つである。乳酸菌の腸管免疫系への作用は、先に述べたとおり、菌体成分による免疫担当細胞への直接作用に加え、腸内フローラの安定化を介した間接的な作用が考えられている。

免疫系は、神経系や内分泌系とも連携しながら、巧妙なバランスの上に恒常性の維持が図られている。また、様々な免疫担当細胞が個々に重要な役割を担い、互いに制御しながら均衡を保っている。これらのバランスが崩壊すると、様々な免疫疾患の引き金となる。近年になって、乳酸菌が宿主の免疫機能に及ぼす様々な作用が明らかになり、作用機構の解明も進んできた。本分野における研究の進展は、産業上の利用にとどまらず、免疫学の発展にも貢献している。乳酸菌のもつ限りない可能性は「免疫学の追究」と「健康維持」を支える基盤となるものと期待される。

謝辞：本稿の執筆にあたり、南野昌信博士および志田 寛博士（株式会社ヤクルト本社中央研究所）に数々のご助言ならびにご協力をいただきました。ここに深謝の意を表します。

文献

- 1) 岡田早苗：“乳酸菌の科学と技術”，乳酸菌研究集談会編，学会出版センター，1996，p.9.
- 2) 岡田早苗：“発酵乳の科学”，細野明義編，アイケイコーポレーション，2002，p.187.
- 3) 光岡知足：“世界の発酵乳”，石毛直道編，はる書房，2008，p.116.
- 4) R. Clancy : *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **38**, 9 (2003).
- 5) M. Abreu : *Nature Rev. Immunol.*, **10**, 141 (2010).
- 6) R. Medzhitov : *Nature*, **449**, 819 (2007).
- 7) K. Karikó, D. Weissman & F. Welsh : *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **24**, 1288 (2004).
- 8) D. Underhill : *Immunol. Rev.*, **219**, 75 (2007).
- 9) S. Lebeer, J. Vanderleyden & S. De Keersmaecker : *Nature Rev. Microbiol.*, **8**, 171 (2010).
- 10) A. Suau *et al.* : *Appl. Environ. Microbiol.*, **65**, 4799 (1999).
- 11) G. Melmed *et al.* : *J. Immunol.*, **170**, 1406 (2003).
- 12) R. Kaji *et al.* : *J. Immunol.*, **184**, 3505 (2010).
- 13) T. Matsuguchi *et al.* : *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **10**, 259 (2003).
- 14) H. Kim *et al.* : *J. Microbiol. Biotechnol.*, **18**, 1191 (2008).
- 15) D. Rachmilewitz *et al.* : *Gastroenterology*, **126**, 520 (2004).
- 16) D. Ghadimi, M. Vrese, K. Heller & J. Schrezenmeier : *Inflamm. Bowel Dis.*, **16**, 410 (2010).
- 17) A. Yoshida *et al.* : *Immunology*, **133**, 442 (2011).
- 18) J. Delcour *et al.* : *Antonie Van Leeuwenhoek*, **76**, 159 (1999).
- 19) K. Takeda, T. Kaisho & S. Akira : *Annu. Rev. Immunol.*, **21**, 335 (2003).
- 20) L. Travassos *et al.* : *EMBO Rep.*, **5**, 1000 (2004).
- 21) K. Shida *et al.* : *Immunology*, **128**, 858 (2009).
- 22) E. Fernandez *et al.* : *Gut*, **60**, 1050 (2011).
- 23) S. Konstantinov *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 19474 (2008).
- 24) M. Robinson *et al.* : *Nature Immunol.*, **7**, 1258 (2006).
- 25) E. Caparrós *et al.* : *Blood*, **107**, 3950 (2006).
- 26) A. Seth *et al.* : *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **294**, G1060 (2008).
- 27) F. Yan *et al.* : *Gastroenterology*, **132**, 562 (2007).
- 28) F. Yan *et al.* : *J. Clin. Invest.*, **121**, 2242 (2011).
- 29) Y. Tao *et al.* : *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **290**, C1018 (2006).