

Mucosal Multi-Ecosystem for the Induction and Regulation of Symbiosis and Protection

清野 宏 (Hiroshi KIYONO)

東京大学医科学研究所炎症免疫学分野／国際粘膜ワクチン開発研究センター (Division of Mucosal Immunology, Department of Microbiology and Immunology, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)

腸管は、直接的且つ恒常的に外界に接しており、多種多様な抗原や病原体に曝されている。さらに、膨大な数の腸内フローラが共生し、粘膜を介して宿主との共存共栄を図っている。つまり、腸管には、腸内微生物、粘膜上皮・間葉系細胞、粘膜免疫系細胞からなる生態系（エコシステム）が形成されており、恒常性維持、感染防御、炎症制御を担っており、その統合的誘導・制御機構を「共生と排除」の為の「腸管マルチエコシステム」として呼ぶことを提唱している。腸管マルチエコシステムの一例として、我々は、パイエル板内にも一部の共生細菌が存在することを同定し、「組織内共生」の存在を明らかにしてきた。そのパイエル板内への組織内共生構築に自然型リンパ球 (ILC) が重要な役割を果たしている事が明らかとなった。また、自然型リンパ球は上皮細胞の糖鎖修飾制御にも直接的に関わり、それを介して、管腔側での共生ニッチ構築ならびに病原性細菌の侵入阻止機構としての役割も果たしている。

さらに、我々は腸管に存在するマスト細胞の中に細菌や細胞が放出するアデノシン 3 リン酸 (ATP) に対する受容体 P2X7 を発現している集団を同定した。そして細胞外 ATP-P2X7 を介したマスト細胞の活性化制御に関わり、体表面での炎症性疾患との関連も明らかにした。これらの結果は、自然リンパ球・マスト細胞に代表される自然免疫系の免疫担当細胞が腸管粘膜における共生と病態形成に関わっている事を示している。

腸管には、腸管マルチエコシステムの粘膜免疫系細胞の統括の場である腸管関連リンパ組織 (GALT) が存在している。同組織に的確に抗原投与することで、遠隔の粘膜面に抗原特異的免疫応答が誘導出来る。近年、GALT の代表組織として知られているパイエル板において、誘導される抗原特異的免疫担当細胞の腸管粘膜指向性分子群が同定され、経口ワクチン開発へ向けての理論的基盤が形成されてきた。医学と農学という異なる科学と技術体系の融合により、食用植物中（例：コメ）にワクチン抗原を発現させ、これを経口投与して粘膜免疫システムを作動させる事ができるようになった。経口ワクチンとしてコメ型ワクチン「MucoRice」の開発が進み、その実用化を前提に、工学系（植物工場）の関与により、厳しい医薬品生産基準に適合する GMP 対応型閉鎖系栽培システムの開発も進んだ。医・農・工学連携により「冷蔵保存・注射器・注射針不要ワクチン」としてのコメ遺伝子改変システムを応用した「コメ型経口ワクチン、MucoRice™」開発は、「コメ」をワクチンや中和抗体の生産体、貯蔵体、送達体として「食べるコメ」から「医療用コメ」として感染症対策に応用していく試みが進んでおり、一部に関しては臨床治験が始まっている。