

腸内細菌と宿主の共生機構

村上真理・竹田 潔・

●大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学

要 約

「内なる外」である腸管には、常在菌から病原菌にいたるまで膨大な数の腸内細菌が生息する。腸内細菌と宿主が双方に影響をもたらしあいながら共生し、進化を遂げてきた結果、腸管免疫という生体内最大の免疫ネットワークが形成された。宿主免疫系の恒常性が維持されるためには、細菌と宿主の良好な共生関係の成立が不可欠である。これは、宿主の細胞と細菌との間の直接的な相互作用や代謝物などの微生物由来のシグナル分子を介した間接的作用など、複雑かつ精巧なメカニズムによって制御されている。さらに近年、次世代シークエンスとビッグデータ解析の目覚ましい技術により、腸内細菌叢の全容が明らかにされつつあり、新たな知見が蓄積してきている。本稿では腸内細菌叢と宿主生理との相互作用について、主に宿主免疫系を中心に筆者らのグループの研究成果も交えながら概説する。

KEY WORDS 腸内細菌、腸管免疫、共生

ヒトの腸管には数百から千種類に及ぶ膨大な数の腸内細菌が生息し、それらと宿主細胞が直接あるいは代謝物質や栄養素などを介して間接的に影響を及ぼしあいながら、複雑な生態系を構築している。特に、腸内細菌叢は免疫システムの構築に非常に重要な役割を果たしており、腸管においては、生体内で最も豊富な免疫細胞と腸管特異的な免疫機能の発達が認められる。さらに、常在細菌は外部から侵入した病原微生物と競合することにより、宿主防御機構の一次バリアとしての役割も担っている。このように幾重にも張り巡らされた生体防御システムにより、宿主免疫の恒常性が維持されている。

1 腸内細菌叢と宿主の腸管上皮細胞の相互作用

腸粘膜は、宿主によって摂取された食物のほか、外来微生物、腸内常在細菌などに常に暴露されている。腸管免疫系の最も重要な役割は、微生物の

侵入から宿主を守ることである。そのため、腸管上皮細胞と上皮細胞下の粘膜固有層が二段構えとなって一次防御の役割を担っている。

絨毛と陰窩を構成する単層性の腸管上皮細胞は、陰窩に局在する未分化な細胞が絨毛へと移動しながら最終分化する。絨毛は、分化した吸収上皮細胞、粘液を産生する杯細胞、ホルモンを産生する内分泌細胞から構成される。また、小腸ではパネット細胞が幹細胞の近傍に局在し、幹細胞の機能維持に寄与するとともにディフェンシンなどの抗菌ペプチドを分泌する。宿主腸管と腸内細菌は腸管上皮を覆う粘液層により空間的に隔離されており、粘液および抗菌ペプチドは腸管粘膜面における物理化学的な防御因子として、粘膜バリア機能を維持する（図1）。

腸管上皮細胞には細菌由来の分子 Pathogen-associated molecular patterns (PAMP) を認識する Toll-like receptor (TLR) などの受容体が存在する。腸内細菌由来のシグナル、TLR-MyD88経路を介し、小腸のパネット細胞からの

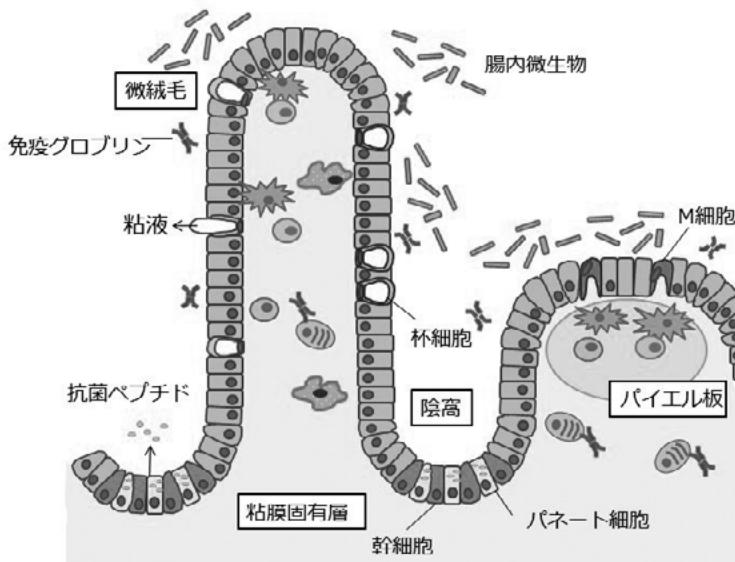


図1 消化管粘膜の構造

腸粘膜は腸管上皮細胞と粘膜固有層から形成される。分化した腸管上皮細胞は、吸収上皮細胞、杯細胞、パネット細胞、腸内分泌細胞、M細胞などから構成される。粘膜固有層にはさまざまな免疫担当細胞が含まれ、腸管免疫系の恒常性を維持している。

抗菌ペプチドの分泌を促す。一方、杯細胞は糖蛋白質を主成分とするムチンを分泌し、粘膜表面を覆うことにより腸内細菌の腸管上皮への侵入を防ぐ。腸管粘液の主たる構成成分であるMucin2 (MUC2) の欠損動物では腸炎が自然発症し¹⁾、低線維食を与えた動物では粘液バリアが腸内細菌によって消費されることにより、病原体への感受性が高まる²⁾。さらに、大腸の杯細胞から分泌されるMUC2は、腸内細菌によってNOD-like receptor family pyrin domain containing 6 (NLRP6)-インフラマソーム経路を介して制御されていることが明らかになった³⁾。

腸内細菌の数は大腸において最大となるが、抗菌ペプチドを産生するパネット細胞は大腸には存在しない。腸上皮を覆う粘液層は上皮細胞に接する内層と管腔側の外層から構成されるが、腸内常在細菌は外層のみに存在し、内層にはほとんど確認されない。近年、筆者らのグループは、Ly6/

Plaur domain containing 8 (LYPD8) という大腸上皮特異的GPIアンカー型蛋白質が、大腸において腸内細菌と上皮を空間的に分離することを明らかにした。LYPD8は腸管上皮細胞から大腸管腔内に分泌される。この分泌型LYPD8は大腸菌やプロテウス属菌などの有鞭毛細菌の鞭毛に結合し、運動を抑制することによって、腸内細菌の腸管上皮への侵入を阻止している^{4,5)}。

一方、小腸には絨毛の未発達な部分の下にリンパ小節が集積したパイエル板という構造が認められる。パイエル板を覆う被蓋上皮には、抗原の取り込みに特化したM細胞が存在する⁶⁾。M細胞はその管腔側表面に腸内細菌を捕獲する受容体を有し、細胞内に取り込んだのち、粘膜固有層の樹状細胞に受け渡す。このように、小腸と大腸の上皮粘膜バリア機構はそれぞれ異なるメカニズムによって制御されており、腸内細菌と宿主の共生の維持に重要な役割を果たしている(図2,3)。

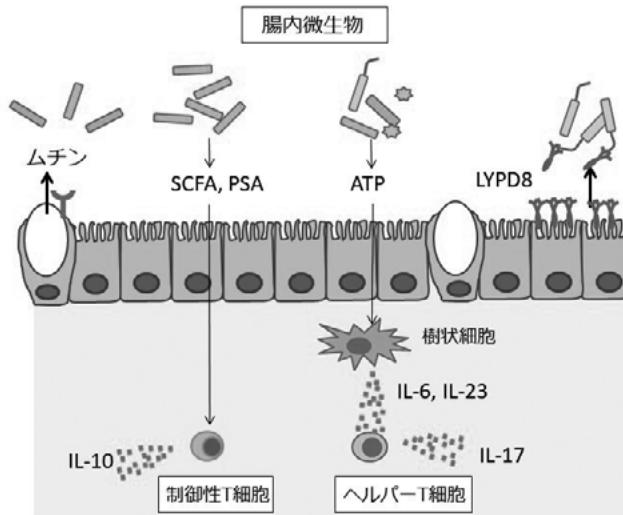


図2 腸内細菌叢と大腸免疫

大腸において上皮から分泌されるLYPD8は腸内微生物の上皮への侵入を抑制する。腸内細菌やそれに由来する化合物は大腸粘膜固有層でのTreg細胞やTh17細胞を誘導する。

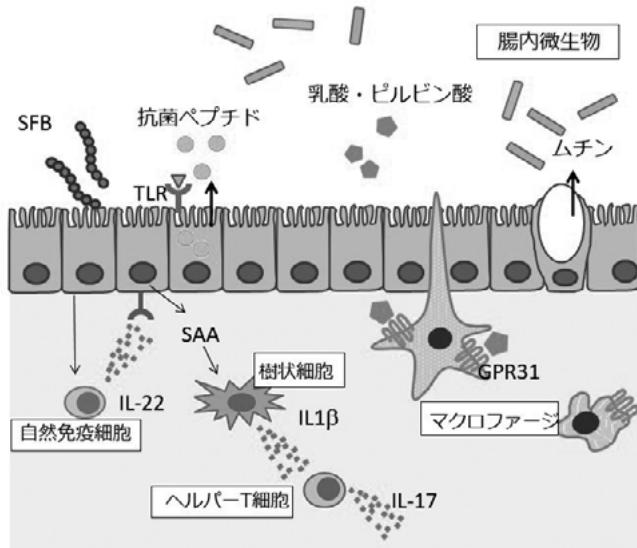


図3 腸内細菌叢と小腸免疫

腸内微生物と宿主細胞の相互作用により、宿主の腸管免疫系の恒常性が維持される。小腸では腸内微生物依存的に抗菌ペプチドが分泌され、感染防御機構として働く。またセグメント細菌は小腸粘膜固有層においてTh17細胞を誘導する。さらに、腸内細菌によって產生される乳酸ピルビン酸をGPR31が感知することにより、マクロファージの樹状突起が伸展する。

2 腸内細菌叢と宿主の腸管粘膜固有層における免疫応答

上述の腸管上皮による一次バリアを逃れた腸内細菌は続いて粘膜固有層へと侵入する。侵入した腸内細菌は粘膜固有層においてマクロファージに貪食され、あるいは樹状細胞によって捕らえられ、パイエル板のリンパ球に抗原提示される。これによってIL-17産生CD4陽性ヘルパーT(Th17)細胞や制御性T(regulatory T: Treg)細胞、IgA産生B細胞が誘導される^{7,8)}。IgA産生B細胞はパイエル板から粘膜固有層に戻り、侵入した腸内微生物に対するIgA抗体は腸管上皮表面に分泌される⁹⁾。このIgA抗体は腸内微生物に結合し、腸内微生物のさらなる侵入を阻止する。また、抗原受容体を持たないリンパ球系の細胞である自然リンパ球(innate lymphoid cell: ILC)も宿主の防御反応に重要な役割を果たす。ILCはサイトカインの産生能によってILC1, ILC2, ILC3に分類される。なかでも腸管の粘膜固有層に豊富に存在するILC3から分泌されるIL-22は腸管上皮に作用し、抗菌ペプチドの分泌を促す^{10,11)}。

無菌動物やノトバイオート動物を用いた研究からも、腸内細菌と宿主腸管免疫系の相互作用が次々と明らかになってきている。宿主免疫系の発達は常在細菌叢への暴露によって発達が促される。偏性嫌気性細菌であるセグメント細菌(Segmented filamentous bacteria: SFB)が腸管上皮細胞に接着すると粘膜固有層のILC3からIL-22が分泌され、上皮細胞から血清アミロイドA(SAA)が発現誘導される¹²⁾。SAAは樹状細胞からのIL-1 β の分泌を介してTh17細胞を誘導する^{12,13)}。一方、Clostridium属細菌は、大腸のTreg細胞を誘導することが明らかにされている¹⁴⁾。また、Bacteroides fragilisはpolysaccharide A(PSA)を産生し、それによって大腸のTreg細胞を増加させる¹⁵⁾。Th17細胞はIL-17やIL-22を分泌し、炎症誘導に重要な役割を持つのに対し、Treg細胞は炎症抑制性活性をもつIL-10を分泌し、抗炎症性の性質を有する。したがって、腸内細菌は炎症と抗炎症の両翼の生物学的経路を組織特異的に制

御する(図2,3)。

腸内細菌が宿主免疫を制御する一方、宿主免疫系もまた腸内微生物に影響を与えていている。たとえば、自然免疫応答のセンサーとして働くNucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2(NOD2)やNLRP6の遺伝子欠損マウスにおいては、腸内微生物叢の構成に異常が認められる^{16,17)}。これらのマウスでは腸炎への感受性が亢進するとともに、これらのマウス由来の腸内微生物の移植実験においても腸炎が誘導されることから、宿主の自然免疫が腸内常在微生物叢の維持に貢献していると考えられる。

3 腸内細菌叢由来の化合物と宿主免疫の相互作用

腸内細菌は多様な化合物を生成し、管腔内に放出することによって、宿主の生理機能に影響を及ぼしている。腸内細菌によって生成される化合物の中でも最も豊富に存在するのが短鎖脂肪酸(short chain fatty acids: SCFA)であり、宿主免疫系にも様々な作用をもたらす。たとえばSCFAの一つである酪酸は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)活性阻害作用を介して、Treg細胞のマスター転写因子であるforkhead box P3(FOXP3)の発現を誘導し、大腸の恒常性維持に関与している¹⁸⁾。また、別のSCFAである酢酸は、腸粘膜上皮の増殖促進および保護作用によって、腸管出血性大腸菌O157感染を抑制することが報告されている¹⁹⁾。筆者らのグループでは、腸内細菌由来の細胞外ATPが、宿主腸管粘膜固有層の樹状細胞によって認識され、IL-6やTGF- β などの分泌を介してTh17細胞の分化を誘導することを見出した。実際、腸炎モデルマウスにATPを投与するとTh17細胞の増加とともに腸炎の増悪が認められた²⁰⁾。さらに、最近、筆者らのグループは、ラクトバシラス属菌が産生する乳酸およびピルビン酸が、小腸のマクロファージに特異的に高発現するG protein-coupled receptor 31(GPR31)に作用することにより、樹状突起を伸展することを見出した。これにより、病原性細菌

に対する感染防御が誘導されることが明らかになった²¹⁾。

微生物由来の代謝物質は腸内環境の維持にも寄与している。前述のように宿主のNLRP6は腸内細菌叢の維持に貢献するが^{3,17)}、腸内微生物由来のタウリン、ヒスタミン、スペルミンがこのNLRP6経路を制御することが報告されている。これらのアミノ酸が宿主からの抗菌ペプチドの分泌を促し、正常な腸内微生物叢が保たれる²²⁾。このことから、腸内微生物の代謝活性は宿主の抗菌活性に反映され、それによって安定した腸内環境と宿主の腸管機能が維持されるという、まさに良好な共生関係の維持に腸内微生物由来の化合物が重要な役割を果たしていることが示唆される。

4 微量元素をめぐる細菌と宿主の攻防

微量元素は生体内で酵素や生理活性物質として働き、宿主、共生微生物双方にとって生命の維持に必須である。そのため、微量元素をめぐって宿主と常在細菌、時には病原菌が互いに競合し、生存に必要な微量元素を獲得するための巧妙なシステムをそれぞれが進化させてきた²³⁾。

ヒトの体内で最も豊富な必須微量元素は鉄であり、鉄供給が限られている環境下においては、微生物はシデロフォアという鉄結合性の化合物を產生、分泌する²⁴⁾。これは宿主の鉄のキャリア蛋白であるトランスフェリンやラクトフェリンなどよりも鉄親和性の高い化合物であるため、宿主から鉄を効率よく捕捉することができる²⁵⁾。また、鉄の補充は病原微生物の生存と増殖を可能にし、感染症のリスクを高める要因になる。一方、宿主側もまた、微生物からの鉄捕捉を逃れるためのシステムを保持している。炎症環境下では宿主由来の金属結合蛋白の分泌が促進されることにより、微生物による金属利用はさらに妨げられる。たとえば、抗菌ペプチドとして発見されたヘプシン²⁶⁾は、体内的鉄濃度の制御因子であり、感染が起こると、IL-6刺激によって肝臓から分泌される。ヘプシンは消化管からの鉄の吸収を抑えるとともに、

細胞から血液への鉄輸送を担うフェロポルチン1の発現を低下させることによって鉄欠乏を惹起する²⁷⁾。これによって病原性微生物の鉄利用が制限され、感染症に対抗する宿主の戦略の一つとなっている²⁸⁾。さらに、感染時に宿主の好中球や上皮細胞から分泌されるリポカリン2は、前述のシデロフォアを捕捉する作用を有する²⁹⁾。これに対し、一部の微生物は、リポカリン2が結合できないサルモケリン³⁰⁾というシデロフォアの一種を産生することにより、シデロフォアの鉄捕捉能を回復する。

一方、鉄の次に豊富に存在する微量元素が亜鉛であり、次いでマンガンである。しかしながら、亜鉛やマンガンの細菌叢に対する作用は鉄ほど詳細には明らかにされていない。ある種の微生物においては、宿主による鉄捕捉を回避するために、鉄の代わりにマンガンを結合する蛋白質を持つ³¹⁾。また、亜鉛やマンガンは活性酸素種や活性窒素種を中和するのに重要なコファクターであることが報告されており、宿主の抗菌作用に対抗すると考えられる^{32,33)}。

一方、宿主の好中球から放出されるNeutrophil Extracellular Traps (NETs) の中に含まれるカルプロテクチンは、亜鉛およびマンガン結合性の抗菌蛋白質である³⁴⁾。マウスへの過剰な亜鉛投与は腸内微生物叢の組成を変化させるとともに、クロストリジウムディフィシル (*C. difficile*) 感染によって、*C. difficile*関連疾患の諸症状が著しく悪化した³⁵⁾。また、*C. difficile*への抵抗性はカルプロテクチンに依存していたことから、カルプロテクチンを介した亜鉛量の調節が、微生物に対する宿主の免疫反応における重要な要素であることが示唆された。

5 腸内微生物叢と宿主の疾患感受性

次世代シークエンサーを用いた網羅的解析が導入されるに伴い、様々なヒトの病態における腸内細菌叢の異常が次々と報告されている。いずれの疾患においても遺伝的素因に加え、腸内環境の異常が加わることで疾患感受性が高まるものと考え

られる。特に、腸管の慢性炎症をきたす炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD)について、病因と腸内微生物叢の関係が関心を集めてきた。一般に、IBD患者の腸内微生物叢は多様性が低下し、Firmicutes門の減少とProteobacteria門の増加などの傾向が認められる。それぞれの菌種の持つ宿主免疫への作用を鑑みると、IBDでは抗炎症作用を持つ菌種が減少する一方、炎症を惹起する菌種の増加が認められると言える。たとえば、Firmicutes門の一つであるFaecalibacterium prausnitziiはクロローン病患者で減少するが、この細菌は抗炎症性のペプチドを分泌し、腸管上皮細胞におけるNF-κB経路を阻害することにより、抗炎症効果を発揮する³⁶⁾。また、Firmicutes門の中でも特に減少が著しいのがClostridiaであるが、これは腸管腔内でのSCFAの産生の主体を担う細菌であるとともに、前述のように腸管のTreg細胞の誘導によって腸管炎症を抑制する効果をもつ¹⁴⁾。一方、IBDの病態下では潜在的に炎症を惹起する性質を持つ常在細菌が増加する。IBD患者の腸管で増加するProteobacteria門のEscherichia. coli (E. coli) は、炎症腸管から分泌される一酸化窒素をエネルギー源として効率的に利用できる³⁷⁾。このようにIBDでは宿主の遺伝的素因による免疫応答異常により dysbiosis が進行し、それによってさらに炎症が誘導されるという負の連鎖が生じていると考えられる。

腸内細菌叢の変化による宿主への影響は腸管局所にとどまらない。慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は関節を主体として炎症をきたす全身性の自己免疫疾患である。RA患者の微生物叢についても dysbiosis の報告が多数あ

り³⁸⁾、Prevotella copri (P. copri) の有意な増加もその一つである³⁹⁾。近年、筆者らのグループは、P. copriがRAの発症のメカニズムに寄与していることを報告した。P. copriあるいはP. copri優勢の細菌叢を持つRA患者の糞便をRA感受性のSKG無菌マウスに移植すると、腸管のTh17細胞が増加し、関節炎が誘導される。SKGマウス由来のナイーブT細胞とP. copriによって刺激された樹状細胞の共培養では関節炎関連自己抗原RPL23Aに対するTh17細胞の応答が増幅され、*in vivo*で関節炎が誘導される。以上のことから、P. copriは腸管において自己抗原に対する免疫応答を増強し、異常に活性化した免疫細胞が局所に移動して関節炎を惹起すると考えられる⁴⁰⁾。

おわりに

腸内微生物叢は宿主と共生し、相互に影響を及ぼしあうことにより、複雑な生態系をつくりあげている。近年、解析技術の進化に伴い、様々な腸内微生物叢由来のメタゲノムデータが蓄積されてきたが、機能が解明されている腸内微生物はまだごく一部に過ぎない。最近の報告でみられるように、メタゲノム解析と疾患メタransクリプトーム解析⁴¹⁾、そしてメタボローム解析などを組み合わせ、腸内微生物叢の機能を把握することにより、腸内微生物叢と宿主の相互作用、そしてヒトの疾患との関わりがより詳細に解明されると期待される。またその膨大なデータを統合する高度なデータベースの開発と整備は今後の重要な課題である。

文 献

- 1) Van der Sluis M, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 131: 117-129, 2006
- 2) Desai MS, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell* 167: 1339-1353.e1321, 2016
- 3) Birchenough GM, et al. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 352: 1535-1542, 2016
- 4) Okumura R, et al. Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 532: 117-121, 2016
- 5) Hsu CC, Okumura R, Takeda K. Human LYPD8 protein inhibits motility of flagellated bacteria. *Inflamm. Regen.* 37: 23, 2017
- 6) Ohno H. Intestinal M cells. *J. Biochem.* 159: 151-160, 2016
- 7) Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157: 121-141, 2014
- 8) Kelsall B. Recent progress in understanding the phenotype and function of intestinal dendritic cells and macrophages. *Mucosal Immunol.* 1: 460-469, 2008
- 9) Peterson DA, et al. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host & Microbe* 2: 328-339, 2007
- 10) Zheng Y, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.* 14: 282-289, 2008
- 11) Sonnenberg GF, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 336: 1321-1325, 2012
- 12) Sano T, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell* 163: 381-393, 2015
- 13) Ivanov II, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 139: 485-498, 2009
- 14) Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 331: 337-341, 2011
- 15) Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 12204-12209, 2010
- 16) Ramanan D, et al. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity* 41: 311-324, 2014
- 17) Elinav E, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 145: 745-757, 2011
- 18) Furusawa Y, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504: 446-450, 2013
- 19) Fukuda S, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 469: 543-547, 2011
- 20) Atarashi K, et al. ATP drives lamina propria T_H17 cell differentiation. *Nature* 455: 808-812, 2008
- 21) Morita N, et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1⁺ cells by bacterial metabolites. *Nature* 566: 110-114, 2019
- 22) Levy M, et al. Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. *Cell* 163: 1428-1443, 2015
- 23) Diaz-Ochoa VE, et al. Transition metal ions at the crossroads of mucosal immunity and microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 4: 2, 2014
- 24) Neilands JB. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds. *J Biol Chem* 270: 26723-26726, 1995
- 25) Wandersman C, Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores. *Annu Rev Microbiol* 58: 611-647, 2004
- 26) Krause A, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 480: 147-150, 2000
- 27) Nemeth E, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306: 2090-2093, 2004
- 28) Hood MI, Skaar EP. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat Rev*

- Microbiol 10: 525-537, 2012
- 29) Flo TH, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron. Nature 432: 917-921, 2004
- 30) Fischbach MA, et al. How pathogenic bacteria evade mammalian sabotage in the battle for iron. Nat Chem Biol 2: 132-138, 2006
- 31) Posey JE, Gherardini FC. Lack of a role for iron in the Lyme disease pathogen. Science 288: 1651-1653, 2000
- 32) Lynch M, Kuramitsu H. Expression and role of superoxide dismutases (SOD) in pathogenic bacteria. Microbes Infect 2: 1245-1255, 2000
- 33) Bowman LA, et al. The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress: close cousins but not identical twins. Adv Microb Physiol 59: 135-219, 2011
- 34) Urban CF, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. PLoS Pathog 5: e1000639, 2009
- 35) Zackular JP, et al. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection. Nat Med 22: 1330-1334, 2016
- 36) Quevrain E, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. Gut 65: 415-425, 2016
- 37) Winter SE, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. Science 339: 708-711, 2013
- 38) Zhang X, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat Med 21: 895-905, 2015
- 39) Scher JU, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. elife 2: e01202, 2013
- 40) Maeda Y, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. Arthritis Rheumatol 68: 2646-2661, 2016
- 41) Schirmer M, et al. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. Nat Microbiol, 2018

Symbiotic interaction between gut microbial community and host immune system

Mari Murakami, Kiyoshi Takeda

Graduate School of Medicine, Osaka University

Gut is harbored by an enormous number of commensal microbes and pathogens. Trillions of gut microorganisms live in close symbiosis with their host, and have impacts on various aspects of host physiology. This is due to the direct interaction between host cells and microbes or their signaling molecules, such as metabolites, which can reach and exert their effects both locally and distally. Advances in high-throughput sequencing technologies in the past decade has led to a tremendous growth in knowledge about the role played by gut microbes on our health. In this review, we give an overview of microbiome-host interactions in the context of host immune system. In particular, new insights into the different immune regulatory mechanisms in the large and small intestines are provided. Furthermore, the mechanisms of host-microbe competition for metal irons are also discussed.

Keyword: Gut microbiota, Intestinal immune system, Symbiosis

Address for correspondence

Department of Microbiology and Immunology,
Graduate School of Medicine, Osaka University
2-2, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

E-mail address: marim@ongene.med.osaka-u.ac.jp



■ 村上真理 略歴

- 2001 年 ● 大阪大学医学部医学科 卒業
大阪大学医学部附属病院 小児科
- 2002 年 ● 市立豊中病院 小児科
- 2004 年 ● 大阪大学大学院医学系研究科 小児科
- 2005 年 ● 大阪母子医療センター 消化器内分泌科
- 2011 年 ● 博士（医学）授与（大阪大学）
大阪急性期総合医療センター 小児科
- 2013 年 ● University of California, Irvine, Department of Biological Chemistry 博士研究員
- 2017 年 ● 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任助教
- 2019 年 ● 大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学 助教