

<特集「間質細胞 その生理と病態制御」>

腸管免疫細胞のクロストーク

春里 暁人*, 伊藤 義人

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

The Crosstalk of Intestinal Immune Cells

Akihito Harusato and Yoshito Itoh

*Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

腸管は体内に存在する免疫細胞のうち 60~70%を有するとされ、食物の消化・吸収を行うだけでなく、ヒト最大の免疫臓器として機能している。腸管や呼吸器系の粘膜は大部分の病原体の侵入経路となっており、広大な粘膜面を有する腸管は生体防御において最も重要な部位の一つである。外界と自己のボーダーラインに位置する腸管において、個体は細菌やウイルスといった病原体、食餌由来の抗原や外来異物に恒常的に暴露される一方、30兆を超えるとされる膨大な数の常在細菌と共生する。よって腸管は生体の恒常性を維持していく上で、免疫応答と免疫寛容のバランスを極めて精緻に保つ必要がある。この特殊な環境において腸管免疫系は多種多様な免疫細胞を備えることで全身免疫系とは異なるユニークな末梢免疫系を構築している。本稿では、これらの腸管免疫系を構成するそれぞれの免疫細胞がどのような相互作用（クロストーク）で生体の恒常性維持に寄与しているのかを概説する。

キーワード：免疫細胞，腸管，抗原提示細胞，T細胞，腸内細菌。

Abstract

The intestine represents a major immune organ holding 60-70% of immune cells in our body. Since most pathogens invade through mucosal surfaces, gastrointestinal tract exemplifies one of the most important sites in host defense. Due to its enormous body external area exposed to the outer environment, the gut immune system has to distinguish harmless dietary antigens and commensal bacteria from potentially dangerous pathogens and foreign matters. To maintain homeostasis in the intestine, various innate and adaptive immune cells are playing a critical role in keeping barrier function and controlling the balance between immune response and immune tolerance. This review will provide a brief overview for unique features of each mucosal immune cell in the intestine and its crosstalk among other immune cells, epithelial cells and microbiome.

Key Words: Immune cell, Intestine, Antigen presenting cell, T-cell, Microbiome.

令和3年2月25日受付 令和3年2月26日受理

*連絡先 春里暁人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

harup@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.04.287

はじめに

ヒト消化管は広大な粘膜面を有しており、そこに存在する腸管粘膜免疫系は、粘液や腸管上皮細胞といった物理的なバリアを突破し体外から侵入してきた病原体や外来異物を認識し排除するために炎症応答を引き起こすが、生体の恒常性維持に必要な食物や常在腸内細菌には免疫寛容を誘導するという特徴を持つ。脾臓やリンパ節といった免疫臓器から構成される全身免疫系と異なり、腸管の免疫系は免疫誘導組織と免疫実効組織によって構成されるユニークな免疫系を形成している。免疫誘導組織は腸管関連リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissues: GALT) と呼ばれ、パイエル板 (Peyer's patch: PP)、リンパ濾胞、孤立リンパ小節 (isolated lymphoid follicle: ILF) や腸間膜リンパ節などを含む。解剖学的には、ヒト小腸で脾臓やリンパ節と同様のリンパ濾胞が集まった集合リンパ小節が2~3 mmの円盤状構造として観察され、特に若年者の回腸末端部の腸間膜付着部対側に

存在する大型の集合リンパ小節をパイエル板と呼ぶ。一方、免疫実効組織は上皮細胞間リンパ球 (intraepithelial lymphocyte: IEL) や粘膜固有層に存在する免疫細胞群からなる。粘膜固有層には、多くのリンパ球、免疫グロブリン A (Immunoglobulin A: IgA) 産生細胞、抗原提示細胞 (マクロファージや樹状細胞) が存在し、粘膜免疫の中心的な役割を担っている (図1)。本稿では主に腸管免疫機構において実効組織を形成する細胞群が果たす役割について述べてい

マクロファージ

常に外来異物にさらされる腸管において食物や常在菌に対しては免疫寛容が、病原体や異物に対しては炎症応答が誘導される必要がある。マウスを用いた研究では腸管マクロファージは獲得免疫細胞である制御性T細胞 (Treg) による免疫寛容を誘導することでTh1/Th17細胞による炎症応答を制御することが明らかとなっている¹⁾。定常状態において腸管マクロ

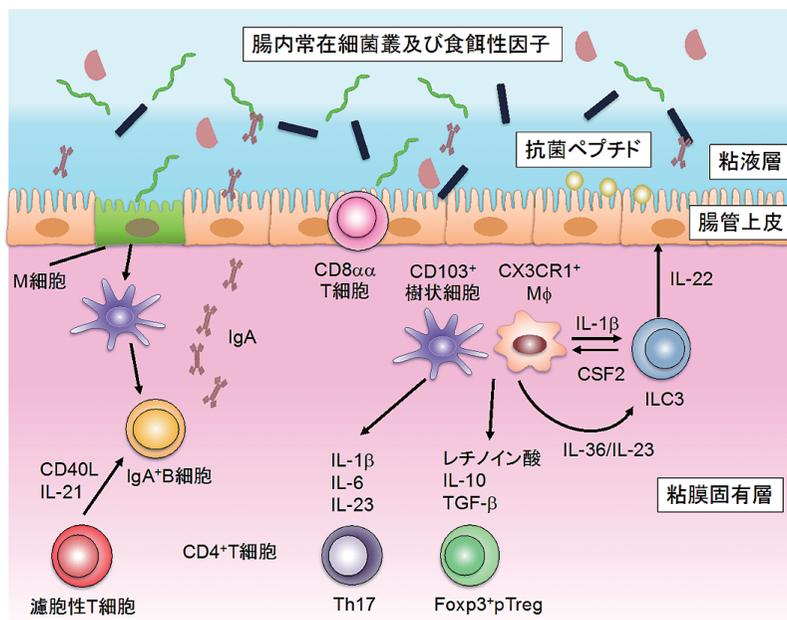


図1. 腸管免疫実効組織を形成する細胞群とそのクロストーク
(オンライン版はカラー掲載)

ファージは抗炎症性サイトカイン IL-10 を高産生することで Treg を誘導している (図 1)。マウスの腸管へはケモカインレセプター CCR2⁺ の単球が流入するがこれらの細胞群は CSF1 依存的にケモカインレセプター CX₃CR1⁺ マクロファージへ分化する²⁾。CX₃CR1⁺ マクロファージは Connexin43 を介して CD103⁺ 樹状細胞に抗原を受け渡すことで Treg を誘導する³⁾。また CSF2 受容体を発現する大腸マクロファージは、腸内細菌によるアダプター分子 MyD88 経路の活性化により IL-1 β を産生し、この刺激を受けた 3 型自然リンパ球 (ILC3) による CSF2 産生が大腸マクロファージによるレチノイン酸 (RA) や IL-10 といった Treg 誘導因子の産生を誘導する (図 1)⁴⁾。一方、小腸マクロファージは腸内細菌以外の食餌性成分を介した機序で IL-10 を産生する⁵⁾。また、最近では腸内細菌の産生する乳酸及びピルビン酸が腸管マクロファージに発現する GPR31 受容体を介してマクロファージの樹状突起伸長と病原菌への応答能を制御することも明らかとなった⁶⁾。一方で炎症状態になると腸管へ流入する CCR2⁺ の単球が IL-12, IL-23, TNF- α を高産生する細胞群へと分化し、Th1/Th17 細胞などを介した炎症応答に寄与すると考えられる⁷⁾。ヒト腸管マクロファージでは、CD14⁺CD163^{high} 細胞が IL-10 を高産生し CD4⁺T 細胞の増殖抑制を介して炎症応答制御に寄与する一方、CD14⁺CD163^{low} の細胞群は IL-6, IL-23, TNF- α , IL-1 β の高産生を介して Th17 細胞の誘導に関与することで免疫寛容と炎症応答のバランスが保たれていると考えられる⁸⁾。

樹状細胞

腸管粘膜固有層に存在する樹状細胞は獲得免疫系とのクロストークを介して炎症応答と免疫寛容を誘導する両方の細胞群を含有し、腸管恒常性のバランス制御に重要である (図 1)。マウス腸管樹状細胞の表面マーカーとして CD103 が重要であり、CD103⁺ 樹状細胞は CCR7 を高発現し、腸管膜リンパ節への遊走能を持つ。CD103⁺ 樹状細胞はさらに CD11b の発現の有

無により分けられ、CD103⁺CD11b⁺ 樹状細胞は Th17 細胞の分化及び炎症応答を誘導するが¹⁾、CD103⁺CD11b⁻ 樹状細胞は TGF- β と RA の産生を介して Treg 細胞の分化を促進する⁹⁾。また、CD103⁺CD11b⁺ 樹状細胞は TLR5 リガンドであるフラジェリン依存的に炎症性サイトカイン IL-23 を産生する一方、この IL-23 により ILC3 からの IL-22 産生が誘導され、IL-22 受容体を介した腸管上皮細胞からの抗菌ペプチド産生による生体防御に寄与する¹⁰⁾。また、最近では、新規 IL-1 ファミリーである IL-36 が CD103⁺CD11b⁺ 樹状細胞からの IL-23 産生を誘導することも報告されている¹¹⁾。ヒトにおいても、CD103⁺ 樹状細胞は Th17, Treg 細胞の誘導能を持っており¹²⁾、Treg 誘導性 CD103⁺ 樹状細胞の分化には上皮細胞由来の因子が¹³⁾、Th17 誘導性 CD103⁺ 樹状細胞の分化には病原菌とオプソニン化した IgA の複合体及び IgA Fc receptor (Fc α RI) を介する経路の活性化が寄与することも示されている¹⁴⁾。

T 細胞

腸管粘膜固有層及び腸管上皮には多様な T 細胞が存在している (図 2)。胸腺での正および負の選択を経た TCR $\alpha\beta$ を発現する CD4⁺T 細胞 (ヘルパー T 細胞) 及び CD8⁺T 細胞 (CD8 $\alpha\beta$ ⁺ キラー T 細胞) は主に粘膜固有層に存在する。一方で TCR $\alpha\beta$ または TCR $\gamma\delta$ を発現する CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ 細胞は double negative (CD4⁻CD8⁻) 細胞に由来するとされ、主に IEL として存在する¹⁵⁾。この他、胸腺でアゴニスト選択を経た胸腺由来 Treg (tTreg) も腸管に多数存在している。粘膜固有層に存在する細胞数としては、CD4⁺T 細胞が CD8⁺T 細胞に比較して数が多いことが分かっており、CD4⁺T 細胞はマクロファージ/樹状細胞の項で述べたように細菌や食事、炎症といった因子によって生じたサイトカイン微小環境に応じて特徴的なエフェクター細胞や末梢 Treg 細胞 (pTreg) へ分化し腸管の恒常性維持に寄与する。また、上皮細胞間に存在する CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IEL は粘膜防御に重要な働きを持つと考えられ、その細胞数は CD8⁺T (CD8 $\alpha\beta$ ⁺) 細

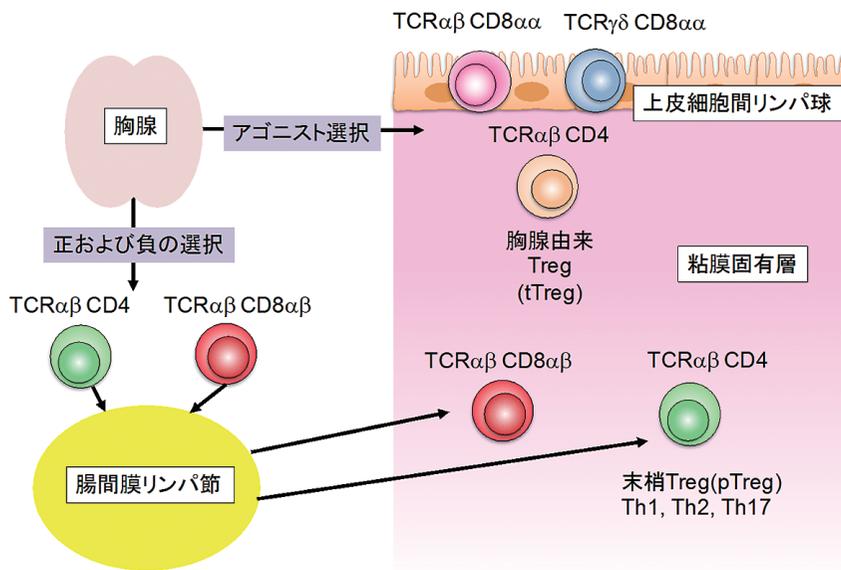


図2. T細胞の分化と腸管粘膜T細胞サブセット
(オンライン版はカラー掲載)

胞が $CD4^+$ T細胞を上回る。近年、 $CD4^+$ IELが腸管においてヘルパーT細胞のマスター転写因子 ThPOK の発現を失い、キラーT細胞様の形質を獲得することが示され、腸管のT細胞が分化可塑性を持つことで粘膜防御に寄与することが明らかとなった¹⁶⁾。その他のT細胞サブセットとして natural killer T (NKT) 細胞は抗原提示細胞の CD1d 分子上に提示される抗原を認識し、 $IFN-\gamma$ 、IL-13 や IL-10 といったサイトカインを産生し特に細菌感染防御に重要である¹⁷⁾。 $CD4^+$ T細胞のサブセットである濾胞性ヘルパーT細胞 (Tfh) に関してはIgAの項に後述する。

IgA 産生細胞

腸管においてIgAはB細胞及びそれが分化した形質細胞から産生され、J鎖と呼ばれるポリペプチドを介して二量体や四量体といった多量体を形成する。腸管IgAの産生経路には樹状細胞、Tfhを介したB細胞クラススイッチによるT細胞依存性経路に加えて、B細胞のみを経由するT細胞非依存的経路がある。M細胞から取り込まれた抗原を受け取ったパイエル

板の樹状細胞はTfhを誘導し、CD40 ligand や IL-21 の作用を介してT細胞依存的なIgA産生を誘導する(図1)¹⁸⁾。T細胞非依存的なIgA産生は主に粘膜固有層やILFでなされる。T細胞依存性経路は主に腸内細菌に高親和性のIgA、T細胞非依存的経路は低親和性のIgA産生に寄与する。前述の多量体IgAは腸管上皮細胞の基底膜側に発現する polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) と結合し管腔側へと移動し、さらにpIgR細胞外ドメインが切断されたものを secretory IgA (sIgA) と呼ぶ。腸管IgAの多くはsIgAとして腸管内の粘液層に存在しているが、通常の免疫系における抗体反応と異なり炎症反応を惹起せずに病原体やその毒素に結合することで生体防御に働く。一方で常在細菌とも結合し腸管への侵入を防ぐことで共生関係を維持していると考えられる。抗体遺伝子編集酵素である activation-induced cytidine deaminase (AID) を欠損したAIDノックアウトマウスでは腸管IgAを産生できず、腸内細菌の異常と随伴するリンパ増殖性疾患が発症する¹⁹⁾。実際にヒトIgA欠損症においても腸内細菌の異常が観察されており²⁰⁾、これらの知見は腸内細菌

の制御における IgA の重要性を示唆する。

自然リンパ球

自然リンパ球 (innate lymphoid cell: ILC) は、T 細胞・B 細胞と異なり遺伝子再編成を伴う抗原認識受容体を持たず、サイトカインを介した免疫応答をすみやかに誘導できる。ヘルパー T 細胞と対応するサブセットがあり、それぞれに必須の転写因子を持つ一方 (表 1)、マクロファージのような組織常在性を備えた細胞である。ILC1 は腸管上皮に存在し主に IFN- γ を産生するが同じく IFN- γ を産生する NK 細胞のような細胞傷害活性は持っていない²¹⁾。主に IL-12 や IL-15 に応答して INF- γ を産生し病原性細菌の排除に寄与すると考えられている。ILC2 は元来、脂肪組織において IL-5, IL-13 を高産生する細胞として見出され²²⁾、寄生虫やアレルギー応答に重要であると考えられている。腸管においてはタフト細胞由来の IL-25 によって活性化し IL-13 を高産生する²³⁾。ILC 由来の IL-13 産生は Lgr5 陽性腸管上皮幹細胞の増殖維持、タフト細胞への分化促進や杯細胞による粘液 (ムチン) 産生にも関わる。一方、ILC3 は腸管バリア維持に不可欠な IL-22 の産生を恒常的に制御していることが明らかとなった²⁴⁾。腸内細菌による刺激を受けた樹状細胞やマクロファージが産生した IL-23 により ILC3 は活性化され、IL-22 を高産生する。特に腸管上皮細胞の IL-22 受容体を介した作用でタイトジャンクション関連遺伝子や抗菌ペプチドの発現亢進により腸管バリア機能が高まると考えられる (図 1)。

M 細胞

パイエル板などのリンパ濾胞を覆う濾胞関連上皮 (follicle-associated epithelium: FAE) に限局して存在する上皮細胞の一種であり、組織学的には管腔側細胞膜の微絨毛構造を有しておらず膜様の形態を呈する。M 細胞は glycoprotein2 や β 1 インテグリン、CD155 といった微生物受容体を発現しており、腸管内腔からの抗原の捕捉と取り込みを行い、トランスサイトーシスを経て樹状細胞への抗原を受け渡すことで前述のような IgA 産生を介した免疫応答を誘導する (図 1)²⁵⁾。M 細胞の分化においては FAE 直下の間質細胞から産生される RANKL 及び TRAF6 の誘導による NF- κ B 経路の活性化が必須であることが明らかとなっている²⁶⁾。

腸内細菌

腸内細菌は宿主の恒常性維持に深く関わり、腸内細菌の異常 (dysbiosis) が様々な疾患の発症や病態に関与していることが示唆されている。本稿でも抗原提示細胞や IgA 産生細胞、ILC といった腸管免疫細胞と腸内細菌のクロストークについて触れた⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁹⁾。前述のように腸管粘膜固有層には数多くの T 細胞が存在するが、無菌マウス (Germ-free) に特定の細菌種のみを定着させたノトバイオームマウスを用いた検討で、特定の細菌種が腸管 CD4⁺T 細胞のサブセットである Th17 や Treg, IFN- γ 産生性 CD8⁺T 細胞を特異的に誘導することが明らかとなった²⁷⁻²⁹⁾。このような細菌群はヒト腸内にも存在しており、炎症性腸疾患、感染症や悪性

表 1. 自然リンパ球サブセットの特徴

自然リンパ球	転写因子	サイトカイン	主な機能	対応するヘルパー T 細胞
ILC1	T-bet	IFN- γ	微生物への応答	Th1
ILC2	GATA3	IL-5 IL-13	寄生虫及びアレルギーへの応答	Th2
ILC3	ROR γ t	IL-17 IL-22	腸管上皮バリアの維持	Th17

腫瘍といった疾患に対して腸内細菌を活用した治療法の開発が期待されている。最近では、出生後早期における腸内常在細菌の獲得が適切な宿主免疫の発達に寄与することも明らかとなっており³⁰⁾³¹⁾、疾患の発症予防の観点からも腸内細菌と腸管免疫系のクロストークに関する興味は尽きない。

ま と め

腸管に存在する主な免疫細胞とそのクロストーク機構を中心に概説した。腸管粘膜免疫系は多種多様な免疫細胞や腸管内微生物からなる

「生態系」を形成している。その精緻かつ複雑なシステムは膨大な領域であるがゆえに未開拓の部分が多く、基礎研究の面だけでなくトランスレーショナルな面からも非常に魅力的な領域である。腸管免疫機構の統合的な理解が、消化器系のみならず多くの臓器系において疾患の予防や治療法の開発につながる可能性があり、さらなる科学技術の発展による研究の新たな展開が望まれている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol*, 8: 1086-1094, 2007.
- Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, Gomez Perdiguero E, Geissmann F, Henri S, Malissen B, Osborne LC, Artis D, Mowat AMI. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*, 15: 929-937, 2014.
- Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, Rescigno M. Oral Tolerance Can Be Established via Gap Junction Transfer of Fed Antigens from CX3CR1+ Macrophages to CD103+ Dendritic Cells. *Immunity*, 40: 248-261, 2014.
- Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, Bogunovic M, Spencer SP, Belkaid Y, Merad M. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science* (80-), 343, 2014.
- Ochi T, Feng Y, Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Kuffa P, Atarashi K, Honda K, Teitelbaum DH, Kamada N. Diet-dependent, microbiota-independent regulation of IL-10-producing lamina propria macrophages in the small intestine. *Sci Rep*, 6: 1-12, 2016.
- Morita N, Umemoto E, Fujita S, Hayashi A, Kikuta J, Kimura I, Haneda T, Imai T, Inoue A, Mimuro H, Maeda Y, Kayama H, Okumura R, Aoki J, Okada N, Kida T, Ishii M, Nabeshima R, Takeda K. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells by bacterial metabolites. *Nature*, 566: 110-114, 2019.
- Rivollier A, He J, Kole A, Valatas V, Kelsall BL. Inflammation switches the differentiation program of Ly6chi monocytes from antiinflammatory macrophages to inflammatory dendritic cells in the colon. *J Exp Med*, 209: 139-155, 2012.
- Barman S, Kayama H, Okuzaki D, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Mizushima T, Mori M, Nishimura J, Takeda K. Identification of a human intestinal myeloid cell subset that regulates gut homeostasis. *Int Immunol*, 28: 533-545, 2016.
- Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Carcamo C V, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF- β - and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*, 204: 1757-1764, 2007.
- Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, Zenewicz LA, Leiner I, Hohl TM, Flavell RA, Littman DR, Pamer EG. Interleukin 23 Production by Intestinal CD103+ CD11b+ Dendritic Cells in Response to Bacterial Flagellin Enhances Mucosal Innate Immune Defense. *Immunity*, 36: 276-287, 2012.
- Ngo VL, Abo H, Maxim E, Harusato A, Geem D, Medina-Contreras O, Merlin D, Gewirtz AT, Nusrat A, Denning TL. A cytokine network involving IL-36 γ , IL-23, and IL-22 promotes antimicrobial defense and recovery from intestinal barrier damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115: E5076-E5085, 2018.
- Watchmaker PB, Lahl K, Lee M, Baumjohann D,

- Morton J, Kim SJ, Zeng R, Dent A, Ansel M, Diamond B, Hadeiba H, Butcher EC. Comparative transcriptional and functional profiling defines conserved programs of intestinal DC differentiation in humans and mice. *Nat Immunol*, 15:2014.
- 13) Iliiev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, Foschi D, Caprioli F, Viale G, Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*, 58: 1481-1489, 2009.
 - 14) Hansen IS, Krabbendam L, Bernink JH, Loayza-Puch F, Hoepel W, Van Burgsteden JA, Kuijper EC, Buskens CJ, Bemelman WA, Zaat SAJ, Agami R, Vidarsson G, Van Den Brink GR, De Jong EC, Wildenberg ME, Baeten DLP, Everts B, Den Dunnen J. Fc α RI co-stimulation converts human intestinal CD103+ dendritic cells into pro-inflammatory cells through glycolytic reprogramming. *Nat Commun*, 9: 863, 2018.
 - 15) van Wijk F, Cheroutre H. Intestinal T cells: Facing the mucosal immune dilemma with synergy and diversity. *Semin Immunol*, 21: 130-138, 2009.
 - 16) Mucida D, Husain MM, Muroi S, Van Wijk F, Shinnakasu R, Naoe Y, Reis BS, Huang Y, Lambolez F, Docherty M, Attinger A, Shui JW, Kim G, Lena CJ, Sakaguchi S, Miyamoto C, Wang P, Atarashi K, Park Y, Nakayama T, Honda K, Ellmeier W, Kronenberg M, Taniuchi I, Cheroutre H. Transcriptional reprogramming of mature CD4+ helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Nat Immunol*, 14: 281-289, 2013.
 - 17) Dowds CM, Blumberg RS, Zeissig S. Control of intestinal homeostasis through crosstalk between natural killer T cells and the intestinal microbiota. *Clin Immunol*, 159: 128-133, 2014.
 - 18) Cao AT, Yao S, Gong B, Nurieva RI, Elson CO, Cong Y. Interleukin (IL)-21 promotes intestinal IgA response to microbiota. *Mucosal Immunol*, 8: 1072-1082, 2015.
 - 19) Fagarasan S, Muramatsu M, Suzuki K, Nagaoka H, Hiai H, Honjo T. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* (80-), 298: 1424-1427, 2002.
 - 20) Friman V, Nowrouzian F, Adlerberth I, Wold AE. Increased frequency of intestinal *Escherichia coli* carrying genes for S fimbriae and haemolysin in IgA-deficient individuals. *Microb Pathog*, 32: 35-42, 2002.
 - 21) Fuchs A, Vermi W, Lee JS, Lonardi S, Gilfillan S, Newberry RD, Cella M, Colonna M. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of il-12- and il-15-responsive ifn- γ -producing cells. *Immunity*, 38: 769-781, 2013.
 - 22) Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa JI, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. Innate production of TH 2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+ Sca-1+ lymphoid cells. *Nature*, 463: 540-544, 2010.
 - 23) Von Moltke J, Ji M, Liang HE, Locksley RM. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature*, 529: 221-225, 2016.
 - 24) Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med*, 21: 698-708, 2015.
 - 25) Kanaya T, Williams IR, Ohno H. Intestinal M cells: Tireless samplers of enteric microbiota. *Traffic*, 21: 34-44, 2020.
 - 26) Knoop KA, Kumar N, Butler BR, Sakthivel SK, Taylor RT, Nochi T, Akiba H, Yagita H, Kiyono H, Williams IR. RANKL Is Necessary and Sufficient to Initiate Development of Antigen-Sampling M Cells in the Intestinal Epithelium. *J Immunol*, 183: 5738-5747, 2009.
 - 27) Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz J V., Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 500: 232-236, 2013.
 - 28) Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, Suda W, Imaoka A, Setoyama H, Nagamori T, Ishikawa E, Shima T, Hara T, Kado S, Jinnohara T, Ohno H, Kondo T, Toyooka K, Watanabe E, Yokoyama SI, Tokoro S, Mori H, Noguchi Y, Morita H, Ivanov II, Sugiyama T, Nuñez G, Camp JG, Hattori M, Umesaki Y, Honda K. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*, 163: 367-380, 2015.
 - 29) Tanoue T, Morita S, Plichta DR, Skelly AN, Suda W, Sugiura Y, Narushima S, Vlamakis H, Motoo I, Sugita K, Shiota A, Takeshita K, Yasuma-Mitobe K, Riethmacher D, Kaisho T, Norman JM, Mucida D, Suematsu M, Yaguchi T, Bucci V, Inoue T, Kawakami Y, Olle B, Roberts B, Hattori M, Xavier RJ, Atarashi K, Honda K. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature*, 565:

- 600-605, 2019.
- 30) Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*, 13: 183-189, 2020.
- 31) Harusato A, Viennois E, Etienne-Mesmin L, Matsuyama S, Abo H, Osuka S, Lukacs NW, Naito Y, Itoh Y, Li JD, Merlin D, Gewirtz AT, Denning TL. Early-life microbiota exposure restricts myeloid-derived suppressor cell-driven colonic tumorigenesis. *Cancer Immunol Res*, 7: 544-551, 2019.

著者プロフィール



春里 暁人 Akihito Harusato

所属・職：京都府健康福祉部健康対策課及び医療課・医務主幹
京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教（併任）

略歴：2002年3月 京都府立医科大学医学部 卒業
2002年5月 京都府立医科大学附属病院・内科研修医
2004年4月 公立山城病院・内科医員
2005年4月 国立病院機構舞鶴医療センター・内科レジデント
2006年4月 朝日大学村上記念病院・消化器内科助教
2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科・消化器内科学
2011年4月 八幡中央病院・消化器内科医員
2012年8月 理化学研究所統合生命医科学研究センター（IMS-RCAI）・特別研究員
2014年4月 Georgia State University, Institute for Biomedical Sciences, Center for Inflammation, Immunity and Infection, Postdoctoral Fellow
2017年4月 京都府立医科大学北部医療センター・消化器内科助教
2021年4月～現職

専門分野：消化器病学，粘膜免疫学

- 主な業績：1. Abo H, Chassaing B, Harusato A, Quiros M, Brazil JC, Ngo VL, Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Nusrat A, Denning TL. Erythroid differentiation regulator-1 induced by microbiota in early life drives intestinal stem cell proliferation and regeneration. *Nat Commun*, **11**, 2020.
2. Abo H, Flannigan KL, Geem D, Ngo VL, Harusato A, Denning TL. Combined IL-2 immunocomplex and anti-IL-5 mab treatment expands Foxp3+ Treg cells in the absence of eosinophilia and ameliorates experimental colitis. *Front Immunol*, **10**, 2019.
3. Harusato A, Viennois E, Etienne-Mesmin L, Matsuyama S, Abo H, Osuka S, Lukacs NW, Naito Y, Itoh Y, Li JD, Merlin D, Gewirtz AT, Denning TL. Early-life microbiota exposure restricts myeloid-derived suppressor cell-driven colonic tumorigenesis. *Cancer Immunol Res*, **7**: 544-551, 2019.
4. Ngo VL, Abo H, Maxim E, Harusato A, Geem D, Medina-Contreras O, Merlin D, Gewirtz AT, Nusrat A, Denning TL. A cytokine network involving IL-36 γ , IL-23, and IL-22 promotes antimicrobial defense and recovery from intestinal barrier damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **115**: E5076-E5085, 2018.
5. Harusato A, Chassaing B. Insights on the impact of diet-mediated microbiota alterations on immunity and diseases. *Am J Transplant*, **18**: 550-555, 2018.
6. Harusato A, Abo H, Ngo VL, Yi SW, Mitsutake K, Osuka S, Kohlmeier JE, Li JD, Gewirtz AT, Nusrat A, Denning TL. IL-36 γ signaling controls the induced regulatory T cell-Th9 cell balance via NF κ B activation and STAT transcription factors. *Mucosal Immunol*, **10**: 1455-1467, 2017.
7. Flannigan KL, Ngo VL, Geem D, Harusato A, Hirota SA, Parkos CA, Lukacs NW, Nusrat A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Gewirtz AT, Denning TL. IL-17A-mediated neutrophil recruitment limits expansion of segmented filamentous bacteria. *Mucosal Immunol*, **10**: 673-684, 2017.
8. Geem D, Ngo VL, Harusato A, Chassaing B, Gewirtz AT, Newberry RD, Denning TL. Contribution of Mesenteric Lymph Nodes and GALT to the Intestinal Foxp3+ Regulatory T-Cell Compartment. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, **2**: 274-280, 2016.
9. Medina-Contreras O*, Harusato A*, Nishio H, Flannigan KL, Ngo V, Leoni G, Neumann P-A, Geem D, Lili LN, Ramadas RA, Chassaing B, Gewirtz AT, Kohlmeier JE, Parkos CA, Towne JE, Nusrat A, Denning TL. (*co-first author) Cutting Edge: IL-36 Receptor Promotes Resolution of Intestinal Damage. *J Immunol*, **196**: 34-38, 2016.
10. Harusato A, Flannigan KL, Geem D, Denning TL. Phenotypic and functional profiling of mouse intestinal antigen presenting cells. *J Immunol Methods*, **421**: 20-26, 2015.