

「生体バリア」を考える

清野 宏, 植松 智

はじめに

私たちの体は筒状になっており、それを覆う体表面は外側が皮膚そして内側が粘膜で構成されています。そこには、異物や病原体から身を守る体表面独特の防御機構を備えています。皮膚や粘膜の上皮細胞は物理的・化学的な障壁であると同時に、免疫システムと連動しながら積極的に生体防御にかかわっています。このように外敵に対して第一線の防衛を行う「生体バリア」のしくみを統合的に解析する研究が、近年注目を集めています。さらに「生体バリア」は外敵からの防御だけではなく、そこに生息する多種多様な微生物との共生関係構築にも深くかかわっています。その破綻は種々の疾病とかわることが報告され、病態解析・治療応用のための重要な研究対象となっています。また、ワクチンや食品、化粧品などの開発において、生体バリアは重要な構成要素であり、予防医療やヘルスケア領域においても注視されています。

本書ではヒトやマウスの皮膚・消化管バリアを中心に、それらを支える分子・細胞・組織基盤の理解（第1章）から、臓器特異的バリアとその破綻による疾患（第2章）、生体バリアを標的とした疾患の制御（第3章）、さらには産業界における先進的な応用研究（第4章）、最後にバリア研究における今後の展望（第5章）までを総括することにししました。「生体バリア」に関する基礎的最新版情報から、それを駆使した最新のトランスレーショナル研究までを網羅した特集としてお届けしたいと思います。

1. 生体バリアを支える分子・細胞・組織基盤（第1章）

第1章では、生体バリアの分子から細胞、組織に至る構成、構造、機能を解説します（図1）。まず細胞による物理的バリアをとり上げ、各種腸管上皮細胞の生体防御における役割とパターン認識受容体を介する生体防御機構を説明するとともに（第1章-1）、細胞間バリア機能の規定因子であるタイトジャンクションのクローディンの構造や機能解析をはじめ生体機能解析を軸にした新しい所見を紹介します（第1章-2）。

第1章-IIでは、細胞分泌物によるさまざまな化学的バリアを紹介し、消化管粘液層の役割とその破綻による腸管炎症（第1章-3）、腸管上皮細胞の糖鎖修飾と腸内微生物との相互作用（第1章-4）、殺微生物活性をもつ抗菌ペプチドの概要と疾患との関係（第1章-5）、そして粘膜免疫応答の中心的な役割を果たすIgAに関して、腸管IgAの産生制御（第1章-7）

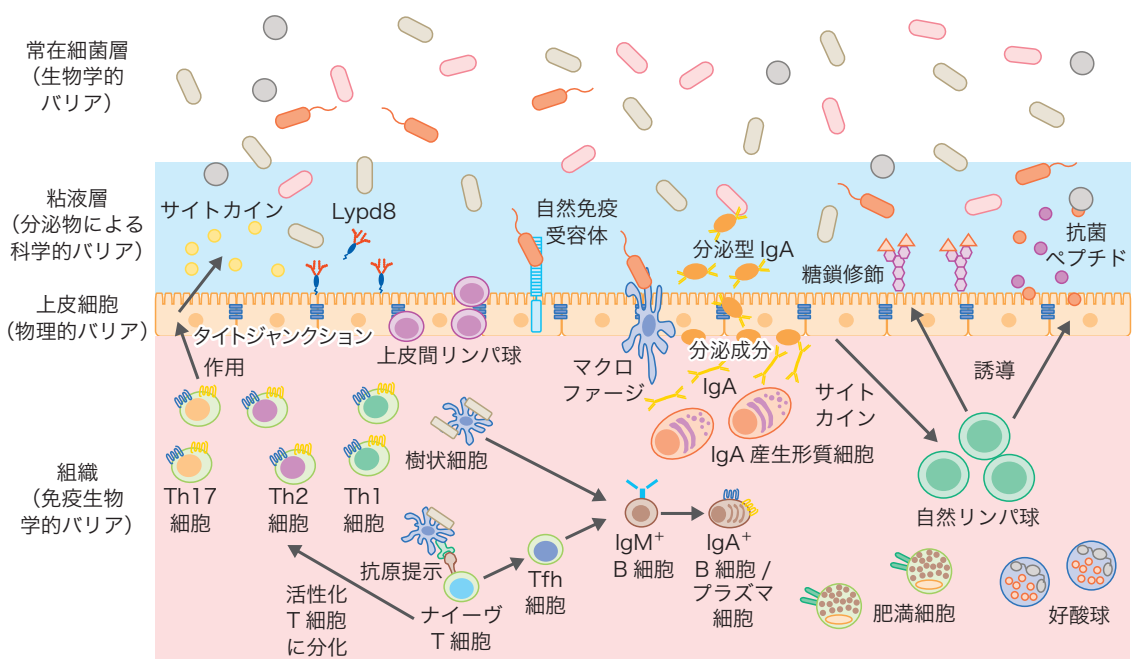


図1 生体バリアの構成要素

および腸管 IgA による腸内細菌の認識様式と制御（第1章-6）に関して紹介します。

第1章-Ⅲでは、免疫細胞によって誘導される防御応答を「免疫生物学的バリア」と捉え、種々の免疫細胞によって誘導される特異的なバリア機構を紹介します。第1章-8では腸管粘膜固有層の抗原提示細胞が誘導するバリア応答に関して、第1章-9では上皮細胞間リンパ球（IEL）の維持にかかわるケモカイン受容体 XCR1 を発現する樹状細胞について、第1章-10では粘膜組織の間葉系細胞と免疫細胞の相互作用による粘膜バリアに関して、第1章-11では最近発見された自然リンパ球（ILC）とバリア機能の相互作用に関して、第1章-12では好塩基球について皮膚におけるバリア機能と疾患に関して解説します。

私たちの粘膜，皮膚にはさまざまな微生物が共生し，常在細菌叢（マイクロバイオーーム）を形成しています。昨今，腸内細菌叢への関心が非常に高まっており，恒常性の維持やさまざまな疾患との関連がわかってきました。無菌マウスに腸管常在菌を移入するノトバイオートマウス作製によって，各種腸内細菌が誘導する特異的な免疫応答が明らかになりました。第1章-13では腸内細菌による免疫バリア機構を，第1章-14では腸内細菌がつくる代謝物による上皮バリア調節に関して紹介します。

このように，第1章を通じて生体バリアの個々の構成要素の役割を詳細に解説することで，生体バリアの機能について基礎的かつ包括的な理解が深まると考えます。

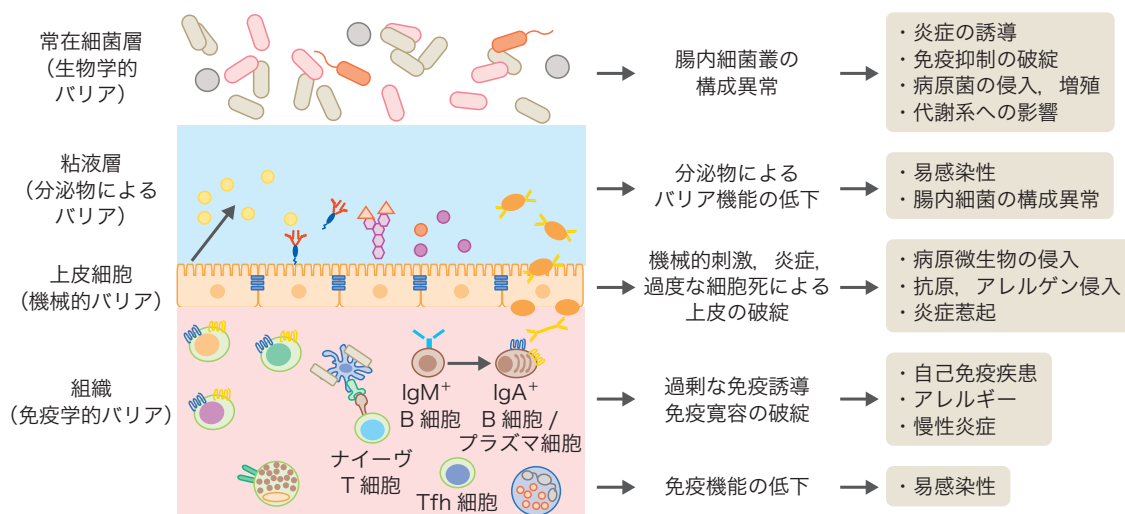


図2 生体バリアの破綻によって誘導される病的状態

2. 臓器特異的バリアとその破綻による疾患（第2章）

第2章では、臓器特異的なバリアに関して、その破綻がさまざまな疾病の誘導にかかわることを解説します（図2）。

皮膚バリアと疾患に関して、第2章-1では尋常性天疱瘡の標的分子であるデスモグレイン3（Dsg3）に注目し、Dsg3特異的T細胞によるさまざまなバリア障害を、第2章-2では、皮膚バリアの構造と皮膚炎に関して概説を行い、アトピー性皮膚炎の病態を解説します。

消化管バリアと疾患については、3つの疾患に焦点をあてました。第2章-3では、炎症性腸疾患におけるバリア破綻機構について解説します。腸管は放射線に対して非常に感受性の高い臓器であることが知られていますが、第2章-4では急性放射線腸障害が自然免疫を介するバリア破綻によって増悪することを紹介します。がんはバリアを担う上皮細胞を発生母地としていますが、第2章-5では、腸内細菌と大腸がん発生・進展、さらにはがん免疫への修飾に関して解説します。

呼吸器系に関して、第2章-6では気道バリアを形成する上皮細胞に由来するサイトカインと気道疾患に関して最新の知見を紹介します。

口腔領域に関して、第2章-7では主要なう蝕病原性細菌である *Streptococcus mutans* が、口腔バリアから逃れ全身で病原性を発揮するメカニズムを概説します。

最後に、生殖器バリアにおける免疫制御機構、母子感染および粘膜感染による神経組

織への影響について焦点をあてて解説をします(第2章-8)。このように第2章は主要な臓器バリアを網羅し、おのおのの免疫学的特徴と疾患発症メカニズムを理解していただく構成となっております。

3. 生体バリアを標的とした疾患の制御(第3章)

生体バリア研究の進展に伴い、それを標的とした疾患制御の研究も活発に行われています。さまざまな疾患において、腸内細菌叢の構成異常(dysbiosis)が病態の増悪にかかわることが報告されており、その是正が疾患の治療につながる可能性が期待されています。糞便微生物移植法は非常に強力に共生関係を回復させる方法であり、消化管疾患におけるその将来展望について解説を行います(第3章-1)。

最近、幹細胞を含む腸上皮細胞の体外培養技術の進歩により、オルガノイドとよばれる構造体として正常腸上皮細胞を再び個体へ移植し解析する研究が可能となりました。さまざまなオルガノイド細胞を腸管組織へ移植した研究成果について紹介を行います(第3章-2)。さらに、第3章-5ではこのオルガノイド培養法をさらに改変した単層化上皮細胞層の作製法を紹介し、その創薬開発への応用について解説します。

また、バリア機能を強化し、予防効果を発揮する粘膜ワクチンの開発に関して、第3章-3では米に抗原を発現させたコメ型経口ワクチンやカチオン型ナノゲル経鼻ワクチンの開発について、第3章-4ではIgA誘導型経鼻インフルエンザワクチンによる感染制御機構に関して解説します。

最後に、第3章-6では脂質メディエーターによるアレルギー疾患の制御に関して、食用油の質に着目した新しい知見を交え解説します。この章では、生体バリアという新しい観点から、その基礎的特徴を理解したうえでの数々の革新的な疾患予防・制御法開発へ向けての取り組みが紹介されています。

4. 産業界における生体バリア研究(第4章)

Probiotics(プロバイオティクス)はantibioticsに対比される言葉で、共生を意味するプロバイオシスを語源としています。1989年に英国の微生物学者Fullerは「腸内フローラのバランスを改善することにより人に有益な作用をもたらす生きた微生物」を「Probiotics」と定義しました¹⁾。腸内細菌叢に関する研究が世界的に盛り上がりを見せるなかで、Probioticsの重要性が強く認識されています。

日本においてProbioticsを製造、販売する食品会社の多くは、伝統的に非常に優れた研究と技術基盤を有しており、生物学的バリアや宿主調整因子としての腸内細菌叢研究においてアカデミアを凌ぐハイレベルな研究を展開しています。今回の特集では新しい

試みとして、産業界の視点からの生体バリア研究を紹介するため、日本を代表する食品、飲料、乳製品企業に寄稿をお願いし、最新の研究紹介と各社のProbioticsによる健康促進の戦略をご紹介いただきました。この章を通して、産業界とアカデミアの新しい融合が生まれ、日本における生体バリア研究がさらに進展し、新規のトランスレーショナルリサーチに結び付くきっかけとなることを祈念しています。

5. バリア研究における今後の展望（第5章）

2016年6月21日、国内の製薬・食品・検査企業17社が集まり、共同利用を前提とした健常人のマイクロバイオームデータベースを構築し、研究の促進と製品開発をめざして、マイクロバイオームコンソーシアム組成準備ワーキンググループ（MCWG）が発足しました。マイクロバイオーム研究の現状と問題点、その克服に向けたMCWGの活動について報告します（第5章-1）。

また国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）は、科学技術全体を俯瞰し日本の研究開発戦略のあるべき姿を立案し、関連府省への政策提言を行う公的シンクタンクです。JST-CRDSの辻氏から、2016年3月に同機関が策定した「微生物叢（マイクロバイオーム）研究の統合的推進～生命、健康・医療の新展開～」の提言に関して概説するとともに、「生体バリア」研究の新たな展開について、私見も交えて、その研究体制の構築と推進についてご説明いただきます（第5章-2）。

おわりに

生体バリア構成要素（分子・細胞・組織・臓器）からそれらを取り巻く粘液、分泌物、さらに腸内細菌まで、そして健康状態から疾患状態、疾患制御から産業応用、さらには今後の展望まで、多次元、多階層にトピックスをまとめた「All about 生体バリア」ともいえるような特集を、各章執筆者の皆様のご尽力で実現できました。この特集を読むことで、ありとあらゆる視点から「生体バリア」を俯瞰でき、読者の皆様の今後の研究、開発に役立つものになることを願っております。

文献

- 1) Fuller R : J Appl Bacteriol, 66 : 365-378, 1989