

腸内細菌による粘膜バリア制御とその生理学的意義

長谷 耕二

東京大学医科学研究所・共生生物学分野

略歴

学歴・職歴

1993年	富山医科薬科大学（現・富山大学）薬学部薬科学科 卒業
1995年	富山医科薬科大学大学院（現・富山大学大学院）・薬学研究科 修士課程 修了
1995年－2000年	山之内（現アステラス）製薬株式会社
2000年－2002年	カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部 博士研究員
2002年－2004年	金沢大学 がん研究所 助手
2004年－2012年	独立行政法人理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター 研究員 / 上級研究員
2012年－2014年	東京大学 医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発センター 特任教授
2014年－2026年	慶應義塾大学 薬学部 生化学講座 教授
2021年－現在	福島大学 食農学類発酵醸造研究所 特任教授（兼任）
2026年－現在	東京大学 医科学研究所 共生生物学分野 教授

受賞歴

2010年	第5回 日本免疫学会研究奨励賞
2011年	公益財団法人 腸内細菌学会 研究奨励賞
2015年	第12回 日本学術振興会賞
2016年	第53回 ベルツ賞 2等賞（共同受賞）
2019年	日本食品免疫学会賞
2020年	第36回 井上学術賞
2020年	第23回 日本免疫学会賞
2022年	文部科学大臣表彰 科学技術賞（共同受賞）
2024年	Clarivate Highly Cited Researchers 2024
2025年	Clarivate Highly Cited Researchers 2025

要約

腸管内腔には、粘膜防御を担うIgA抗体が1日当たり3～5gも分泌されている。分泌型IgAは、病原体や異物の上皮への付着・侵入を阻止するだけでなく、腸内細菌叢の恒常性維持にも重要な役割を果たす。実際、選択的IgA欠損症では、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患などの発症リスクが高まる。また、二量体IgAの粘膜面への輸送を

担うポリ Ig 受容体 (pIgR) の遺伝子多型は、炎症性腸疾患との関連が報告されている。このように、分泌型 IgA は粘膜における第一線の防御を担い、免疫・アレルギー疾患の抑制に不可欠である。IgA 応答の誘導に中心的な役割を果たすのが、濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞である。パイエル板には Tfh 細胞が豊富に存在するが、その分化を促す環境因子については不明な点が多かった。我々は、食事—常在菌軸がパイエル板における Tfh 細胞分化を促進し、腸管 IgA 応答を誘導することを見いだした。すなわち、大豆を摂取したマウスの小腸では *Limosilactobacillus reuteri* や *Muribaculum intestinale* といった特定の細菌が増加する。*L. reuteri* は TCR 抗原として認識され、一方、*M. intestinale* は樹状細胞からの IL-1 β 産生を誘導する。すなわち、これらの細菌種はあたかも天然のワクチンおよびアジュバントとして作用することで、パイエル板において Tfh 細胞を増加させ、結果的に高親和性 IgA の産生を促進する。興味深いことに、こうして産生された IgA クローンは多反応性を示し、未遭遇の粘膜病原体に対する感染防御にも寄与することが明らかとなった。

一方、粘膜防御に不可欠な IgA 応答も、その制御が破綻すると IgA 腎症などの病態を引き起こし得る。本講演では、マイクロバイオームによって駆動される腸管 IgA 応答の分子機構と、その生体防御および疾患発症における功罪について、最新の知見を紹介する。

Microbiota-mediated regulation of mucosal immunity in health and disease

Koji Hase

Division of Commensal Biology, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo, Tokyo

Education and Professional Experience

1993	B.S., Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University (currently University of Toyama)
1995	M.S., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University (currently University of Toyama)
1995–2000	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (currently Astellas Pharma Inc.)
2000–2002	Postdoctoral Fellow, School of Medicine, University of California, San Diego
2002–2004	Research Associate, Cancer Research Institute, Kanazawa University
2004–2012	Research Scientist / Senior Research Scientist, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology
2012–2014	Project Professor, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
2014–2026	Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Keio University
2021–present	Project Professor (concurrent appointment), Institute of Fermentation and Brewing, Faculty of Food and Agricultural Sciences, Fukushima University
2026–present	Professor, Division of Symbiotic Biology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Awards

2010	5th Research Encouragement Award, Japanese Society for Immunology
2011	Research Encouragement Award, Japanese Society for Intestinal Microbiota
2015	12th Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Prize
2016	53rd Baelz Prize, Second Prize
2019	Japanese Association for Food Immunology Award
2020	36th Inoue Prize for Science
2020	23rd Japanese Society for Immunology Award
2022	Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology
2024	Clarivate Highly Cited Researchers 2024
2025	Clarivate Highly Cited Researchers 2025

Abstract

Secretory IgA not only prevents the attachment and invasion of pathogens and foreign antigens across the intestinal epithelium but also contributes critically to the maintenance of gut microbiota homeostasis. Indeed, individuals with selective IgA deficiency have an increased risk of infectious, allergic, and autoimmune diseases. Moreover, genetic polymorphisms in the polymeric immunoglobulin receptor (pIgR), which mediates the transport of dimeric IgA to the mucosal surface, have been associated with inflammatory bowel disease. Thus, secretory IgA serves as a frontline defense at mucosal surfaces and is essential for protection against immune-mediated and allergic diseases.

Follicular helper T (Tfh) cells play a central role in the induction of IgA responses. Although Peyer's patches contain abundant Tfh cells, the environmental factors that promote their differentiation have remained poorly understood. We found that the diet-commensal microbiota axis promotes Tfh cell differentiation in Peyer's patches and thereby induces intestinal IgA responses. Specifically, dietary soy increases the abundance of particular bacterial species, including *Limosilactobacillus reuteri* and *Muribaculum intestinale*, in the mouse small intestine. *L. reuteri* provides a cognate antigen recognized by the T-cell receptor, whereas *M. intestinale* induces IL-1 β production by dendritic cells. Thus, these bacterial species function, respectively, as a natural vaccine and adjuvant, promoting Tfh cell accumulation in Peyer's patches and ultimately enhancing the production of high-affinity IgA. Interestingly, the IgA clones generated through this mechanism are polyreactive and contribute to protection against previously unencountered mucosal pathogens.

On the other hand, IgA responses that are essential for mucosal defense can contribute to diseases such as IgA nephropathy when their regulation is disrupted. In this presentation, I will discuss our latest findings on the molecular mechanisms underlying microbiome-driven intestinal IgA responses and their dual roles in host defense and disease pathogenesis.