

平成 29 年 12 月 21 日

報道機関 各位

国立大学法人 東北大学大学院農学研究科
国立大学法人 東京大学医科学研究所

授乳期の乳腺に免疫・微生物環境が発達する仕組みを解明

東北大学大学院農学研究科「食と農免疫国際教育研究センター」の新實香奈枝(博士課程後期大学院生)、宇佐美克紀(博士課程前期大学院生)、野地智法准教授、麻生久教授および、東京大学医科学研究所の清野宏教授らの研究グループは、哺育に欠かすことのできない授乳期の乳腺組織に免疫および微生物環境が発達する仕組みを明らかにしました。

外分泌器官の一つである乳腺は、唾液腺などの他の外分泌器官と比べ、その機能・形態形成機序が非常に特殊であり、性成熟後に導管が形成され、妊娠・出産を経ることで乳腺房構造が発達し、初めて機能します。また、この乳腺特有の機能や組織構造は、離乳後、速やかに失われます。乳腺の主たる機能は、母から子への栄養素や移行抗体の供給であり、これは哺乳動物において欠かすことのできない生命現象の一つです。一方で、授乳期の乳腺は、高い頻度で炎症反応を呈することが知られており(ヒトでは乳腺炎、ウシでは乳房炎と呼ばれる)、これは、哺育や牛乳生産の大きな妨げとなります。今回、研究グループは、免疫学的、微生物学および形態学的手法を駆使し、マウスの乳腺を妊娠・出産・授乳・離乳期から成る生殖サイクルを通して観察することで、免疫および微生物環境に関する、乳腺特有のダイナミックな環境変化とその制御機構の一端を明らかにしました。

乳腺に免疫システムが発達する(特に、抗体の一つのサブクラスである免疫グロブリン A (IgA)^{注1}が産生される)際には、乳腺に IgA を産生する形質細胞が遊走することが必須です。今回、この細胞遊走機序が、子が乳を飲む際の刺激に依存したものであり、同時期の乳腺に認められる微生物がもたらす刺激に依存したものではないことを突き止めました。一方で、授乳期の乳腺には、多数の細菌からなる微生物叢^{注2}が発達していることも明らかにしました。このことは、良好な哺育ならびに乳腺での疾病制御を可能にするためには、乳腺の免疫および微生物環境の質の向上を目的としたアプローチが重要であることを示唆するものであり、また、ヒトの乳腺炎や乳牛の乳房炎を予防するための新たな着眼点をもたらすと期待されます。

本研究成果は、2017 年 12 月 20 日に、国際科学雑誌 *Mucosal Immunology* の電子版に掲載されました。

【研究背景】

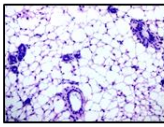
乳頭から病原微生物が侵入することによって生じる乳牛の乳房炎は、乳牛の乳房で生じる炎症性疾患です。乳房炎による経済損失は極めて大きく(年間 800 億円)、その対策は、畜産獣医領域における重要な課題とされています。ヒトにおいても、授乳期の乳腺で生じる炎症反応(乳腺炎)は、出産後の母体を悩ませる炎症性疾患であり、またその一部は、乳牛の場合と同様に、病原微生物感染に起因します。感染性の乳房炎および乳腺炎を治療する際には、抗生物質が一般的に広く用いられますが、特に家畜生産現場では、抗生物質に代わる予防に焦点を当てた乳房炎ワクチン開発が期待されております。しかしながら、乳腺の免疫発達機序の多くは謎に包まれており、乳房炎ワクチン開発は難航しているのが現状です。

【研究成果】

粘膜組織では、IgA を主とした免疫グロブリンが、病原微生物に対する感染を阻止する上で重要な役割を発揮します。本研究では、乳腺の組織構造変化と IgA 産生の関連性を明らかにすべく、妊娠・出産・授乳・離乳の生殖サイクルを通した、マウスの乳腺での形態学および免疫学的解析を実施しました。その結果、乳腺の組織構造が最も発達する授乳期中～後期に、IgA 産生形質細胞数も大幅に増加することを見出しました。また、これまで知られていた乳腺の組織構造の発達に加え、乳腺の免疫機能の発達にも、授乳由来の刺激が必要不可欠であることを見出しました。さらには、授乳期の乳腺より抽出したゲノム DNA を、次世代シーケンサーを用いた 16s rRNA メタゲノム解析^{注3}に供することで、バクテロイデス属やクロストリジウム属を主とした約 800 の菌種から成る微生物叢が授乳期の乳腺に発達していることを突き止めました。一方で、このような微生物叢が発達しない無菌マウスを用いた解析から、通常マウスの乳腺に発達する微生物叢は、IgA 産生細胞の乳腺への細胞遊走には全く関与していないことを明らかにしました(参考図参照)。

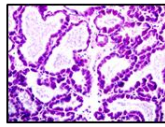
【参考図】

非授乳期の乳腺



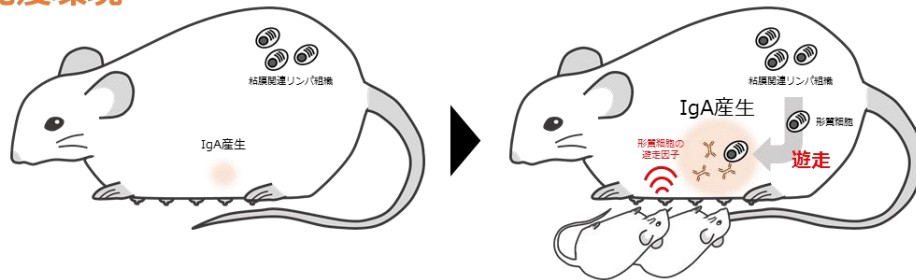
乳腺の発達認められず、大半は脂肪組織によって満たされている。免疫系と微生物叢は殆ど発達していない。

授乳期の乳腺

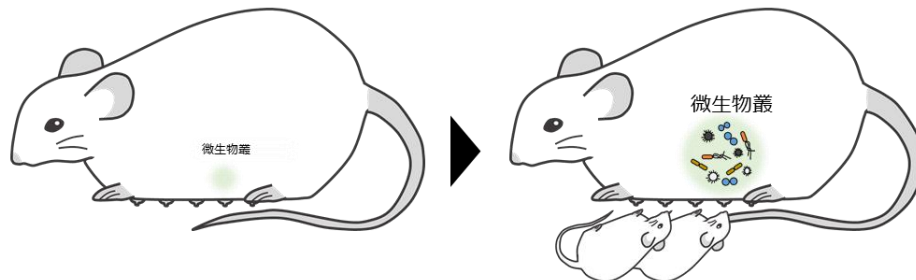


乳腺が発達し、乳汁合成が活発になる。それに伴い、免疫系と微生物叢も発達する。

免疫環境



微生物環境



Point

- 乳腺の免疫環境(IgA産生)は、授乳期特有の授乳刺激がもたらす内在性因子により、IgAを産生する形質細胞が乳腺内へと細胞遊走することで発達する。
- 授乳期の乳腺には微生物叢が発達するが、IgA産生形質細胞の乳腺への細胞遊走には、微生物由来の刺激は関与していない。

【本研究の意義】

乳腺でのIgA産生や微生物叢の発達に関する研究の進展は、ヒトの乳腺炎や乳牛の乳房炎を予防するための新たな免疫・微生物学的戦略の構築を可能にする発展性を有しております。今後、本研究は、乳腺炎や乳房炎のためのワクチンやプロバイオティクス開発など、乳腺の免疫・微生物環境を向上するための新技術開発へと発展していくことが期待されます。本研究は、日本学術振興会科学研究費(若手研究 A 16H06207、研究代表者:野地智法)および日本学術振興会研究拠点形成事業経費、東京大学医科学研究所共同研究助成の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

注1 免疫グロブリン A (IgA):

免疫グロブリンのサブタイプの1つであり、粘膜組織で最も豊富に分泌されている。IgA産生形質細胞から分泌された後、粘膜上皮細胞の基底膜側に発現する

Polymeric Immunoglobulin receptor (PigR)に結合することで、上皮細胞内を逆行輸送し、管腔側(乳腺では乳腺房内)へと放出される。

注 2 微生物叢:

多くの微生物からなる集団。消化管や呼吸器などの粘膜組織でよく発達しており、生体の恒常性の維持に重要であるとされている。

注 3 16s rRNA メタゲノム解析:

原核生物が有する 16s rRNA 配列内に存在する菌種特有の配列を、次世代シーケンサーを用いて配列決定した後、データベースと照合することで、サンプル中に存在する微生物種の割合を特定する解析手法。

【論文題目】

Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland

乳腺の免疫および微生物環境の発達は非依存的に制御される

【著者】

新實香奈枝^{1,5}、宇佐美克紀^{1,5}、藤田勇氣¹、阿部未来¹、古川睦実¹、陶山佳久¹、酒井義文¹、神岡真理子²、柴田納央子²、朴恩正^{2,3}、佐藤慎太郎^{2,4}、清野宏²、米山裕¹、北澤春樹¹、渡邊康一¹、野地智法^{1,2}、麻生久¹

1: 東北大学大学院農学研究科食と農免疫国際教育研究センター、2: 東京大学医科学研究所、3: 三重大学医学部医学科、4: 大阪大学微生物病研究所、5: Equally contributed first authors

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院農学研究科食と農免疫国際教育研究センター
准教授 野地智法

TEL:022-757-4312

E-mail: nochi@m.tohoku.ac.jp

〒980-0845 仙台市青葉区荒巻字青葉 468-1

ホームページ: <http://www.agri.tohoku.ac.jp/cfai/index.html>

(報道に関すること)

東北大学大学院農学研究科総務係

TEL:022-757-4003

E-mail: agr-syom@grp.tohoku.ac.jp

〒980-0845 仙台市青葉区荒巻字青葉 468-1