

# 消化管に定着した *Candida albicans* が経口免疫寛容の成立を阻害する メカニズムの解析

生命科学院 生命システム科学コース 消化管生理学研究室  
秦 枝里奈

【背景・目的】消化管に定着した *C. albicans* はアレルギーの危険因子であると言われているが、科学的な証明はなされてこなかった。我々の研究室では、*C. albicans* 消化管定着モデルマウスを独自に開発し (Yamaguchi *et al.* 2005 *J. Nutr.*)、これを用いて *C. albicans* 定着が経口投与した抗原に対する血清抗体価の上昇を促進することを示した (Yamaguchi *et al.* 2006 *Gut*)。この結果は *C. albicans* が食物アレルギーの危険因子であることを示唆している。このメカニズムについて経口免疫寛容の阻害が関与すると予想し、マウスを用いて解析した結果、予想どおり *C. albicans* 定着は経口免疫寛容による血清抗体価の上昇抑制を阻害した (unpublished data)。そこで本研究では、*C. albicans* が経口免疫寛容の誘導を阻害する細胞・分子メカニズムを明らかにするために、初代培養細胞を用いて検討した。

【材料・方法】雌性 BALB/c マウスを精製飼料 (AIN-93G) で飼育し、卵白アルブミン (OVA、寛容誘導群) あるいは溶媒のみ (PBS、対照群) を 5 日間連続で胃内投与した。その後、OVA を皮下あるいは腹腔投与することにより全身免疫し、血清 OVA 特異的抗体価を ELISA により測定して抗原感作および寛容成立を確認した後、安楽死させた。脾細胞を分離し、OVA 添加培地で培養した後の培地中 OVA 特異的 IgG1 濃度を ELISA により測定した。*C. albicans* (JCM1542 株) は定法により培養し、酵母形および菌糸形の加熱死菌体、培養上清、ならびに細胞壁画分を調製した。実験 1 では、菌体成分がリンパ球の抗体産生を直接刺激することを想定し、*C. albicans* の加熱死菌体および培養上清を脾細胞培養に直接添加した。また実験 2 では、菌体成分による肥満細胞の活性化が抗体産生の増加に結びつくことを想定し、*C. albicans* の細胞壁画分および培養上清を添加した培地でラット好塩基球性白血病細胞株 RBL-2H3 を培養し、その培養上清を脾細胞培養に添加した。さらに実験 3 では、菌体成分による腸粘膜免疫担当細胞の活性化が抗体産生の増加に結びつくことを想定し、*C. albicans* の細胞壁画分を添加した培地でマウスのパイエル板細胞を培養し、その後、これを脾細胞と共培養した。

【結果・考察】対照マウスの脾細胞は OVA 添加により OVA 特異的 IgG1 産生の増加がみられたが、寛容誘導マウスの脾細胞は OVA 添加に応答しなかったため、初代培養した脾細胞においても経口免疫寛容による抗体産生抑制が維持されていることが示唆された。実験 1 において、*C. albicans* 菌体成分は寛容誘導マウスの脾細胞における抗体産生を変化させなかったが、対照マウスにおける抗体産生を減少させた。また実験 2 において、*C. albicans* 菌体成分で刺激した RBL-2H3 細胞の培養上清は、脾細胞における抗体産生に影響を及ぼさなかった。さらに実験 3 において、*C. albicans* 菌体成分で刺激したパイエル板細胞との共培養は、寛容誘導マウスの脾細胞における抗体産生を変化させなかったが、対照マウスにおける抗体産生をわずかに増加させた。以上の結果より、*C. albicans* 菌体成分がリンパ球の抗体産生を直接刺激することはなく、既に成立した寛容を破綻させることもないことが示唆された。また、*C. albicans* 菌体成分の刺激を受けた肥満細胞などが抗体産生を刺激することはないと考えられた。今後は、腸上皮細胞、腸管パイエル板細胞および樹状細胞の関与についてさらに解析する必要がある。