

2026年1月15日

報道関係者各位

慶應義塾大学  
福島大学

## 腸内細菌で活性化したパイエル板の特殊なT細胞が脳脊髄炎を誘発

### —「腸-脳軸」を橋渡しする新たな病態メカニズムを提示—

慶應義塾大学大学院薬学研究科の込山星河（元博士課程3年；現フランシス・クリック研究所研究員）、同大学薬学部高橋大輔専任講師、長谷耕二教授（福島大学食農学類附属発酵醸造研究所特任教授兼任）らを中心とする研究グループは、慶應義塾大学、福島大学、京都大学をはじめとする国内複数機関との共同研究により、腸内細菌が脳や神経の病気に関わる仕組みを明らかにしました。本研究では、腸管の「パイエル板」と呼ばれる免疫組織に存在するM細胞<sup>※1</sup>による、腸内細菌の取り込みが、多発性硬化症<sup>※2</sup>という難病の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎<sup>※3</sup>（EAE: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis）の発症に重要な役割を果たすことを見出しました。

さらに、腸管でM細胞を経由して取り込まれた細菌の代謝物が、パイエル板内で特殊なT細胞（ $\gamma\delta T17$ 細胞）を活性化し、これらの細胞が脊髄へ移行することで脳脊髄炎が引き起こされるという一連の流れを明らかにしました。この成果により、腸内細菌叢の変化が神経の自己免疫疾患の発症リスクに影響するという考え方が、細胞レベルで具体的に示されました。

本研究は、腸と脳・神経系が免疫を介して密接に影響し合う「腸-脳軸」の理解を大きく前進させるものであり、将来的には神経疾患の予防や治療法の開発につながることが期待されます。本研究成果は2026年1月9日に、国際学術誌 Proceedings of the National Academy of Sciencesに掲載されました。

#### 1. 本研究のポイント

- **M細胞による腸内細菌抗原の取り込みの重要性：**小腸パイエル板に存在するM細胞が、腸内細菌を能動的に取り込むプロセスにおいて中枢神経の自己免疫炎症を引き起こす“起点”となり、病態誘導に重要な役割を果たすことが強く示唆されました。
- **腸内細菌による $\gamma\delta T$ 細胞の誘導の確認：***Lactobacillus*属や*F. rodentium*などの腸内細菌が産生するインドール代謝物が、IL17産生性の $\gamma\delta T$ 細胞（ $\gamma\delta T17$ 細胞）を強力に活性化することを突き止めました。
- **$\gamma\delta T$ 細胞と炎症誘導の関係：** $\gamma\delta T17$ 細胞が自己免疫性脳脊髄炎（EAE）における初期炎症の主導因であることを明らかにしました。

## 2. 研究の背景

これまで腸内細菌がどの免疫細胞を介し、どのような経路で脳・脊髄の炎症につながるのかという因果的メカニズムは未解明のままでした。小腸に存在するパイエル板は、腸内細菌や食餌由来の抗原を取り込み、免疫応答の開始点となる重要な組織です。その中でも、パイエル板表面に存在する M 細胞は、他の上皮細胞とは異なり、腸内細菌や微粒子を積極的に取り込んで免疫細胞へと届ける重要な機能を持っています。本研究グループは、M 細胞が腸内細菌を取り込むことで IgA 応答や Th17 応答を誘導する仕組みを明らかにしてきました。しかしながら、 $\gamma\delta T17$  細胞と呼ばれる適応免疫系と自然免疫系の両者の性質を持つ T 細胞が、M 細胞を通じた腸内細菌の取り込みとどのように結びつき、全身の免疫反応、とりわけ中枢神経の炎症へ影響するのかは分かっていませんでした。 $\gamma\delta T17$  細胞は即応性が高く、炎症の“初動”を担うことが知られていますが、腸内細菌がこれらの細胞をどのように制御・活性化するのかについても未解明でした。また、多発性硬化症や EAE では、 $\gamma\delta T17$  細胞が初期炎症に関与する可能性が指摘されていたにもかかわらず、それがどこで生まれ、どのような刺激で活性化され、どのように脳や脊髄へ到達するのかについては不明でした。本研究は、こうした疑問に体系的に答え、腸内細菌—腸管免疫—中枢神経の三者をつなぐ“はじまりの一歩”を明らかにするものです。

## 3. 研究の内容・成果

今回の研究では、M 細胞欠損マウスや腸管特異的遺伝子改変マウスを駆使し、腸管で取り込まれた細菌抗原が、パイエル板内で腸内細菌代謝物応答性の  $V\gamma 6 + \gamma\delta T17$  細胞を活性化し、これらの細胞が脊髄へ移行して炎症を開始するという一連のメカニズムを以下（1）～（4）にて実証しました。

### (1) M 細胞を欠損すると EAE が軽症化し、 $\gamma\delta T17$ 細胞が中枢神経へ移行しない

M 細胞が自己免疫性脳炎の誘導に関与するのかを明確にするため、二種類の M 細胞欠損マウスを用いて EAE を誘導しました。両マウスとも、EAE の臨床スコアが一貫して低く推移し、M 細胞が存在しないだけで病態が大幅に抑制されることが示されました。逆に、M 細胞が増加するマウスでは EAE が重症化することも見出しました（図 1）。

これより、M 細胞による腸内細菌の取り込みが、病原性免疫細胞の誘導に重要であることがわかりました。M 細胞欠損マウスの脊髄組織を詳細に解析すると、EAE 発症初期に必ず観察される  $\gamma\delta T17$  細胞の浸潤が野生型と比較して著明に減少していました。興味深いことに、これまで EAE の神経炎症の主役を担うと考えられてきた、後続の Th17 細胞の浸潤には大きな差はありませんでした（図 2）。

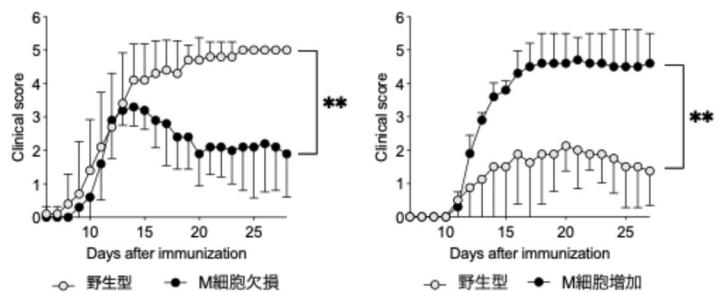


図1 M細胞欠損マウス (Spib遺伝子欠損)では野生型マウスと比較してEAEの症状が顕著に軽減する一方で、M細胞が増加するマウス (Opg遺伝子欠損)では野生型マウスと比較してEAEの症状が顕著に増悪する。

これは、小腸パイエル板の M 細胞を介した腸内抗原の取り込みが、EAE 発症時の  $\gamma\delta$ T17 細胞の脊髄への誘導に不可欠であり、病原性に関与することを示唆します。さらに、野生型マウス由来のパイエル板の  $\gamma\delta$ T17 細胞を含む細胞集団を、EAE 発症をしない  $\gamma\delta$ T 細胞欠損マウスへ移植すると EAE の発症が観察されました(図 3)。また、KikGR を発現する遺伝子改変マウスを用いてパイエル板の細胞を赤色に標識することで、活性化された  $\gamma\delta$ T17 細胞が実際に腸管から中枢神経へ移行することが判明しました。以上のことから、パイエル板で教育された  $\gamma\delta$ T17 細胞が脳・脊髄へ移行し炎症を惹起するという、「パイエル板 → 中枢神経系」を結ぶ動的経路の存在が明らかとなりました。

## (2) パイエル板で増えるのは CXCR6<sup>hi</sup>V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup>の不变型 $\gamma\delta$ T17 細胞であることを解明

さらに、正常時の M 細胞欠損マウスのパイエル板を解析したところ、 $\gamma\delta$ T17 細胞が野生型と比較して顕著に減少していました。こうしたパイエル板の  $\gamma\delta$ T17 細胞は、無菌マウスに腸内細菌を定着させることで著明に増加する事実から、M 細胞依存的な腸内細菌の取り込みが  $\gamma\delta$ T17 細胞の誘導に重要であることが示唆されました。

M 細胞依存的に誘導される  $\gamma\delta$ T17 細胞の正体を明らかにするために、scRNA-seq と scTCR-seq を用いて野生型マウスのパイエル板  $\gamma\delta$ T 細胞の包括的な解析を実施しました。その結果、不变型 V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞が M 細胞と腸内細菌によって誘導される主要な細胞集

団であることが判明しました。この不变型 V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞集団は、V $\gamma$ 4<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞と比較して、炎症を惹起するうえで重要な性質を多数備えていました(図 4)。また、ケモカイン受容体 CXCR6 の高レベルの発現は、 $\gamma\delta$ T17 細胞の中で、この V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞集団を特徴づけるものでした(図 4)。

さらに、EAE 誘導時に脊髄に浸潤してくる CXCR6<sup>hi</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞の T 細胞受容体 (TCR) 配列を解析したところ、腸管パイエル板で観察された不变型 V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup>クローニーと一致していました。このことは、パイエル板で、腸内細菌によって誘導された不变型 V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞が EAE 誘導時の炎症点火役の主役になっていることを補強するものです。

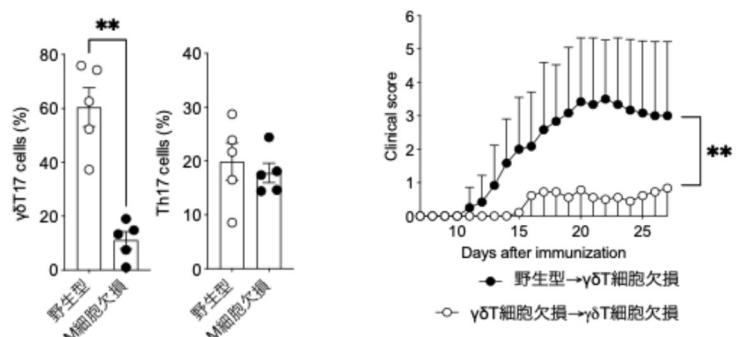


図2 EAE発症後のマウスの脊髄組織において、パイエル板M細胞欠損マウスでは、 $\gamma\delta$ T17細胞の浸潤が著明に減少している一方で、Th17細胞には大きな差が見られなかった。

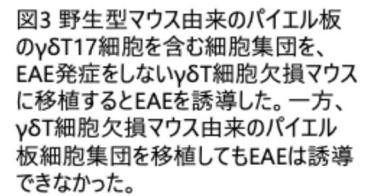


図3 野生型マウス由來のパイエル板の  $\gamma\delta$ T17細胞を含む細胞集団を、EAE 発症をしない  $\gamma\delta$ T 細胞欠損マウスに移植すると EAE を誘導した。一方、 $\gamma\delta$ T 細胞欠損マウス由來のパイエル板細胞集団を移植しても EAE は誘導できなかった。

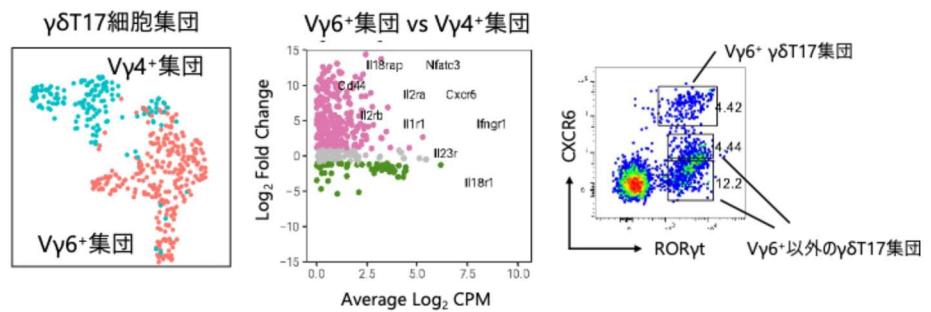


図4 scRNA-seqとscTCR-seqを用いてパイエル板  $\gamma\delta$ T 細胞の包括的な解析を実施した結果、 $\gamma\delta$ T17 細胞は主に V $\gamma$ 4<sup>+</sup> 集団と V $\gamma$ 6<sup>+</sup> 集団に分かれた(左)。この細胞集団は不变型 V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞であった。V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞(ピンク)では、V $\gamma$ 4<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞(緑)と比較して、炎症関連サイトカイン受容体の発現増加、自己免疫関連経路の遺伝子群の活性化などが特徴的であった(中央)。また、ケモカイン受容体 CXCR6 の高レベルの発現は、V $\gamma$ 6<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T17 細胞集団を特徴づけるものであった(右)。

### (3) *Lactobacillus* 属と *Faecalibaculum rodentium* が病原性 $\gamma\delta\text{T}17$ 細胞を誘導する

次に、M 細胞が取り込む腸内細菌のうち、どの菌が  $\gamma\delta\text{T}17$  細胞を誘導しているのかを解明するため、異なる微生物叢をもつマウス施設間比較、抗生物質による菌叢変動、無菌マウスへの候補菌の定着など、多段階の実験アプローチを統合して解析しました。その結果、*Lactobacillus* 属細菌と *F. rodentium* が CXCR6<sup>hi</sup> $\gamma\delta\text{T}17$  細胞を増やす腸内細菌であることを同定しました。そこで無菌マウスに *Lactobacillus* 属細菌と *F. rodentium* を定着させたノトバイオートマウスを作製したところ、無菌マウスと比較して、CXCR6<sup>hi</sup> $\gamma\delta\text{T}17$  細胞が顕著に増加しました(図 5)。

### (4) 細菌由来インドール代謝物が脊髄へ到達し、炎症局所で $\gamma\delta\text{T}17$ 細胞を再刺激する可能性を提示

最後に、どの細菌代謝物が  $\gamma\delta\text{T}17$  細胞を直接活性化しているのかを解明するため、パイル板と脊髄組織で詳細なメタボローム解析を行いました。その結果、*Lactobacillus* 属や *F. rodentium* の定着により、インドール代謝物がパイル板に蓄積していました。これより、腸内細菌が產生するインドール代謝物が  $\gamma\delta\text{TCR}$  刺激活性を持つ可能性が考えられます。興味深いことに、EAE 発症中の脊髄にもインドール代謝物が検出されたことから、腸で作られた細菌代謝物が血流に乗って中枢神経に到達し、 $\gamma\delta\text{T}17$  細胞を再刺激するという新しい病態像が浮かび上りました。また、実際に Nur77-EGFP レポーターマウスを用いた解析により、インドール代謝物が、 $\gamma\delta\text{T}17$  細胞の TCR に抗原として認識され、その活性化を誘導することがわかりました。これらの知見は、腸由来の代謝物が中枢神経炎症を直接增幅するという「腸—脳炎症軸」の存在を強く支持するものです。

## 4. 今後の展望

本研究により、「腸内細菌 → M 細胞 →  $\gamma\delta\text{T}17$  細胞 → 中枢神経炎症」という、これまで存在が想定されながら実証されてこなかった免疫経路が具体的に描き出されました(図 6)。MS 患者では *Lactobacillus* 属の増加が複数の研究で報告されており、本研究の知見は、腸内細菌叢が MS 病態に関与する理由を細胞レベル・分子レベルで説明するものです。特に、不变型  $\gamma\delta\text{T}17$  細胞が腸から脊髄へ移行して病態を開始するという概念は、MS 発症の初期段階を理解するうえで大きな進展となります。

このように本研究は、腸内細菌と中枢神経疾患の関係を新たな視点から理解するための基盤を提供

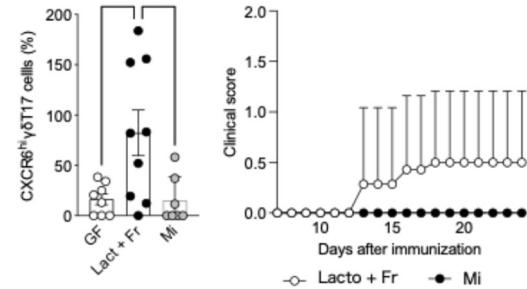


図5 無菌マウスに *Lactobacillus* 属の細菌 (Lact) と *Faecalibaculum rodentium* (Fr) を定着させたところ、対象群の *Milobaculum intestinale* (Mi) を定着させたマウスや無菌マウスに比較して、パイル板の CXCR6<sup>hi</sup> $\gamma\delta\text{T}17$  細胞が顕著に増加した。また、これらのノトバイオートマウスに EAE を誘導したところ、*M. intestinale* (Mi) を定着させたマウスでは全く EAE を発症しなかったが、*Lactobacillus* 属の細菌と *F. rodentium* (Fr) を定着させたマウスでは EAE の誘導を認めた。

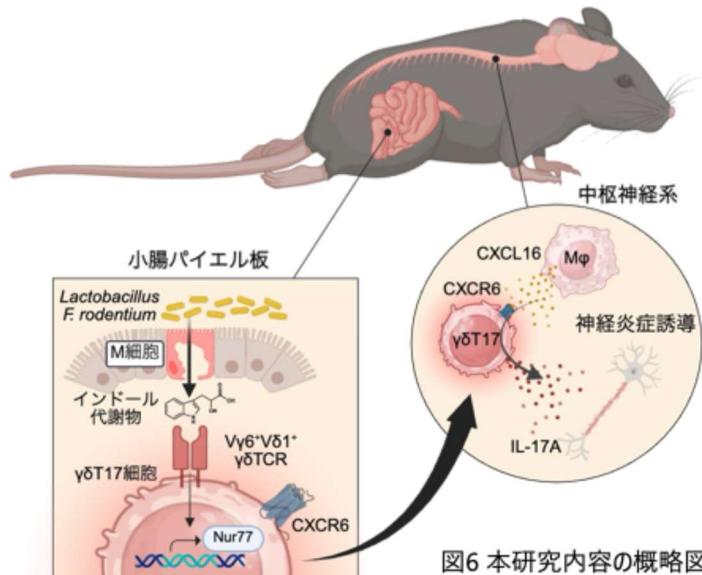


図6 本研究内容の概略図

するとともに、腸-脳連関に基づいた革新的治療法の開発へ道を拓く成果となりました。

### 【論文情報】

タイトル : M-cell-dependent commensal uptake confers encephalitogenic phenotypes on  $\gamma\delta$ T17 cells in Peyer's patches

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences

著者: Seiga Komiya, Yotaro Kodaira, Rae Maeda, Yuki Sugiura, Koichiro Suzuki, Aiko Saeki, Yusuke Kinashi, Hiroyuki Oguchi, Kokona Takano, Satoshi Onawa, Ako Matsui, Eita Sasaki, Kisara Hattori-Muroi, Shunsuke Kimura, Yumiko Fujimura, Yuyo Ka, Tomoyuki Ogura, Kenjiro Hanaoka, Minako Ito, Hiroshi Watarai, Tsuneyasu Kaisho, Nobuyuki Udagawa, Daisuke Takahashi, Koji Hase  
(責任著者)

DOI: 10.1073/pnas.2506550123

### 【用語説明】

\*<sup>1</sup> M 細胞

M 細胞 (Microfold cell) とは、パイエル板の表面を覆う上皮層に点在し、腸管内に存在する細菌やウイルスなどの微生物成分を体内へ取り込む役割を担っています。取り込まれた微生物は、直下に存在する免疫細胞へ速やかに受け渡され、感染防御に必要な免疫応答の誘導に利用されます。この働きにより、腸管免疫応答のトリガーとして重要な役割を果たしています。

\*<sup>2</sup> 多発性硬化症 (MS)

中枢神経を標的とする自己免疫疾患で、若年層に発症する難治性疾患として世界的に大きな医療課題となっています。近年の研究により、MS 患者の腸内細菌叢が健常者と著しく異なることが多数報告され、腸内環境の乱れ (ディスバイオーシス) が MS の発症や重症化に影響する可能性が注目されています。

\*<sup>3</sup> 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)

EAE はヘルパーT 細胞が中枢神経系に侵入することで引き起こされる自己免疫疾患です。この状態は、中枢神経系における炎症、脱髓、神経変性、ならびに血液脳関門の早期破壊を引き起こします。

MS を研究するための主要な動物モデルの一つとして機能しています。

MS に関する我々の理解の多くは EAE を用いた研究に由来しており、このモデルで検討された治療法はヒトへの応用へ発展可能です。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 専任講師 高橋 大輔（たかはし だいすけ）

TEL: 03-5400-2671

E-mail: takahashi-di@keio.jp

<https://www.keiophadbc.com/>

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 教授・福島大学 食農学類附属発酵醸造研究所 特任教授

長谷 耕二（はせ こうじ）

TEL: 03-5400-2654 FAX: 03-5400-2484

E-mail: hase.a6@keio.jp

<https://www.keiophadbc.com/>

**【本リリースの発信元】**

慶應義塾 広報室

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/>

福島大学 総務課 広報・渉外室

TEL : 024-548-5190

E-mail : kouho@adb.fukushima-u.ac.jp