

総 説

粘膜を防御する抗体クラスとその産生誘導機構

引 頭 毅

Mucosal Antibody Classes and Immune Responses for Their Production

INTO TAKESHI

粘膜は生体の内外を境界する被覆組織であり、重要な防護機能を担っているのは周知の通りである。粘膜は病原微生物の侵入口にもなるため、感染を阻止するためには優れた免疫能力の存在が必須であるわけだが、一方、これと同時に生体の恒常性に関わる適切な常在微生物の生存をも維持・管理していかななくてはならない。このようなバランスを巧妙に調節しているのが粘膜免疫システムであり、このシステムを仲介して粘膜局所で産生されてくる抗体クラスの免疫恒常性における重要性は計り知れない。粘膜で産生される抗体クラスとしては免疫グロブリン A (IgA) が良く知られているが、部位によっては異なる抗体クラスが重要な役割を担う場合もあり、特に、ヒトの気道粘膜における IgD の役割は注目されてきている。本総説では、近年著しく知見が増幅されてきた、粘膜免疫と関連した抗体クラスの役割とその産生機構に焦点を当てたいと考えている。特に、粘膜での IgA 産生機構における自然免疫系とサイトカインシグナルのクロストークに関する知見や、IgD の役割とその産生調節機構に関する知見に関して、既知の IgA 産生機構を参照しながら、概説ならびに考察を行っていきたい。

キーワード：粘膜免疫, IgA, IgD, 細胞内シグナル伝達, MyD88

As is generally known, mucosa, an important covering tissue that exists as a border between the inside and the outside of our organisms, functions as a barrier against various invasive stimuli. However, mucosal surfaces can be the primary site of the infectious entry for pathogenic microbes. On the other hand, mucosa has to control colonization of beneficial commensal bacteria. Thus, the mucosal immune system should be well skilled to have a balance of existence of microbes, by which pathogenic microbes are effectively excluded and commensals are appropriately maintained. Immunoglobulin (Ig) molecules produced through the mucosal immune system play many crucial roles in the conservation of the balance. IgA is the most abundant antibody in mucosal secretions. However, the functional antibody class seems to diverse due to the location of the mucosa. Recently, the role of IgD in human aerodigestive mucosa has come into the limelight. In this review, we focus recent advances in understanding of the functions of antibody classes associated with the mucosal immunity and the mechanisms of their production at the mucosa. Especially, we will review and discuss current understanding of the signaling crosstalk between the innate immunity and cytokine-induced responses that govern IgA production at the mucosa and new findings on the regulation and function of mucosal IgD by comparing with the established understanding of the mechanisms of IgA production.

Key words: mucosal immunity, IgA, IgD, cellular signaling, MyD88

1. 緒 言

我々の体の内部と外部環境との境界というものを考えてみると、当然のことではあるが、それは皮膚、そ

して粘膜の存在によって明確な決定がなされている。これらの被覆的組織が物理的な、あるいは化学的な防護壁(バリアー)として存在し、内部組織や器官が様々な侵襲刺激から恒常的に守られていることを認識する

朝日大学歯学部口腔感染医療学講座 口腔微生物学分野
501-0296 岐阜県瑞穂市穂積1851
Department of Oral Microbiology, Division of Oral Infections and

Health Sciences, Asahi University School of Dentistry
Hozumi 1851, Mizuho, Gifu 501-0296, Japan
(平成25年9月10日受理)

のはそれほど難しいことではない。このような防御能に加え、粘膜の場合には生体に必要な物質の選択的取り込みや有害物質の排除なども行っているため、その機能まで加算して考慮すれば、外部を守る皮膚よりも「内なる外部」を守る粘膜の方がかなり複雑な役割を担っていることはお気づきだろう。従って、生体の恒常性を保つ上で種々の生理機能を担う粘膜の役割を知ることの重要性についてはここで改めて議論するまでもないのかもしれない。

解剖学的な粘膜の種類などについては本稿では割愛させていただくが、一般的に粘膜面には厚い粘液層が存在し、その下に重層扁平上皮か単層円柱上皮で構成される粘膜上皮が存在することで、重層のバリアーが形成されている。さらに、その下層の粘膜固有層において免疫系による防御機構が導入されており、通常は、常在微生物のみならず、病原微生物の組織内への侵入はかなり厳密にブロックされている。腸管ではこのような粘膜の免疫系による生体防御機構が特に精巧に機能しており、その理由の一つは腸内に棲息する膨大な数の常在細菌のコミュニティー、いわゆる「腸内細菌叢」の存在とその管理・維持のためである。腸内細菌叢が生体の恒常性において多くの重要な役割を果たしているのは周知の通りである。例えば宿主内では消化できない多糖類の消化、必須ビタミンやイソプレノイドの合成、免疫系の成熟化による全身の生体防御機構の調整、外来病原微生物の増殖抑制、などは彼らの代表的な働きであると言える¹⁾。従って、腸管の粘膜面は有益な常在細菌に対して適切で安定な居住地を供給しなくてはならない訳だが、この際、生体に有益な細菌のみを棲息させ、逆に不利益な病原微生物は排除するという巧妙なバランスを調節する必要がある²⁾。つまり、宿主は有益な腸内細菌叢との間にいつも密接な友好関係を保っていなければならず、逆に病原微生物とは敵対関係でなくてはならない。

この目的を達成するためには、特定の常在細菌に対しては免疫寛容によって棲息を許容し、その他の微生物に対しては獲得免疫を作動させて生体内から排除する必要がある³⁾。ここで鍵となるのが、粘膜関連リンパ組織による「粘膜免疫」の機構であり、これに加えて上皮細胞やM細胞（microfold細胞）などの細胞群も補助的とは言え、非常に重要な役割を担っている⁴⁾。上皮細胞は粘膜面で微生物と直接的に相互作用しているため、適切な粘膜免疫を誘導するためのいわば「通訳」のような役割を担っており、常に微生物から届けられる抗原情報をサイトカインなどの産生を通じてメッセージとして翻訳し、その情報を粘膜関連リンパ組織へと伝えている。M細胞は粘膜表面の微生物抗

原を直接運搬し、粘膜上皮で待機しているマクロファージや樹状細胞に引き渡す役割を果たしている。この抗原情報をもとに粘膜免疫系は「教育」され、免疫寛容と獲得免疫とを使い分けて、有益な細菌のみで構成される適切な常在細菌叢を形成していくことができる⁵⁾。

しかし、いくら常在細菌が宿主に有益であるとは言え、彼らの本体はそもそも微生物であり、病原微生物同様に感染を引き起こし、制御不能な炎症反応を引き起こす可能性が付きまとうことを忘れてはならない。宿主は常在細菌叢の存在を完全に許容しているわけではなく、強かに常在細菌叢をも粘膜面から排除する免疫機構を備えている。その免疫機構の主役を担うのが免疫グロブリンA (immunoglobulin A; IgA) である⁶⁾。IgAは恒常的に粘膜で産生される主要な抗体クラスであるが、粘液中に分泌されることで微生物の粘膜面への付着を妨害している。ここで重要なのは、IgAは補体を活性化しないため、IgGやIgMなどの抗体クラスとは異なり、組織を傷害するような免疫応答や炎症反応を引き起こさない⁷⁾。つまり、このような柔和なIgAの性質こそが、宿主と常在細菌叢の平和的な共生関係の成立を可能にしていると考えられる。一方、病原微生物の侵入によって平和的な共生関係が壊された場合には、もはや第一線の防衛機構であるIgAの力では防ぎ切れないため、二次的な防御機構としてIgMやIgGの力を借りることになる場合もあり得る。これらの抗体クラスは強い免疫応答や炎症反応を誘導するため、組織傷害を引き起こす可能性もあるが、しかし生命を脅かすような病原体の侵入を受けた場合には、これらの分子の持つ高い感染防御能力を借りなければ感染は拡大し、生命の維持は難しくなるのかもしれない⁸⁾。これらの側面を考慮すれば、粘膜で機能する抗体クラスの役割とその産生機構を知ることが、粘膜の生理機能を理解する上で必須と言えるかもしれない。

一言に粘膜と言っても、局所各部位によって産生される抗体クラスは相異なっている。例えば、腸管粘膜で産生される抗体クラスの大部分はIgAであり、それに加えいくらかIgMも含まれているが、IgGはほとんど認めない。一方、呼吸器系や泌尿生殖器系の粘膜ではIgAとIgGがほぼ同程度産生されており、そこにいくらかIgMも含まれている⁹⁾。ヒトではIgAのサブクラスとしてIgA1とIgA2の2種が存在しているが、呼吸器系や泌尿生殖器系の粘膜で産生されているIgAの大部分はIgA2である。またヒト気道粘膜では、抗体クラスの中でも最も謎の多いクラスであるIgDが産生されている⁹⁾。このように、粘膜局所の

防御において最適な抗体クラスの産生が起こるように、巧妙に粘膜免疫システムが調節されていることが伺われる。

今回本総説では、近年著しく知見が増幅されてきた、粘膜免疫と関連した抗体クラスの役割とその産生機構に焦点を当てたいと考えている。特に、Cerutti教授らのグループによって示されてきたIgA産生機構における自然免疫系とサイトカインシグナルのクロストークに関する知見や^{8,10}、IgDの役割やその産生調節機構に関する知見^{4,11}をベースに置き、比較的よく知られてきている既知のIgA産生機構を参考にしながら、概説ならびに考察を行っていききたい。

2. 粘膜関連リンパ組織と抗体産生

2-1. 粘膜関連リンパ組織

粘膜組織には末梢（二次）リンパ組織に相当するさまざまなリンパ性組織が存在しており、これらは総合的に「粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue; MALT）」と呼ばれている^{7,12}。MALTはさらに、「腸管関連リンパ組織（gut-associated lymphoid tissue; GALT）」、「鼻咽頭関連リンパ組織（nasopharynx-associated lymphoid tissue; NALT）」、「気管支関連リンパ組織（bronchus-associated lymphoid tissue; BALT）」など局在する部位により細分化される¹²。また、機能的に見るとMALTには二種類の異なるタイプの組織があり、それぞれ「誘導組織（inductive site）」と「実効組織（effector site）」と呼ばれている。誘導組織の一例としては、腸管のパイエル板や腸間膜リンパ節が挙げられる。誘導組織には多数のT細胞やB細胞が認められ、これらが抗原によって活性化を受けると、クローン増殖を行ったり、エフェクター細胞へ機能的に分化したりする¹³。一方、実効組織の代表は腸管粘膜の粘膜固有層（lamina propria）である。実効組織の主要な役割は、誘導組織で形成されたエフェクターT細胞やエフェクターB細胞の受け入れを行い、それらの細胞が機能を発揮する場を提供することである¹⁴。

実効組織に存在する「エフェクターB細胞」は形質芽細胞や形質細胞に分化し、これらの細胞から分泌される抗体分子は、粘膜表面に運搬されて第一線の感染防御ラインとして活躍する。従って実効組織では、産生された多量の抗体が粘膜面へとうまく運搬されるための仕組みが兼ね備えられていなければならない。粘膜固有層では、形質細胞の大部分は二量体型（または多量体型）のIgAを分泌している。五量体型のIgMを分泌するものも存在するが、その頻度は低い。これらいずれの抗体分子もJ鎖を持っており、これを介し

て上皮細胞の基底膜側に発現している多量体型免疫グロブリン受容体（polymeric Ig receptor; pIgR）と結合することができる¹⁵。pIgRに結合した抗体分子はエンドサイトーシスによって基底膜側から上皮細胞内に取り込まれると、pIgRは加水分解的に切断されながらトランスサイトーシスと呼ばれる細胞内輸送過程により管腔側へ向かって運搬される。切断されたpIgRは最終的に分泌型の「分泌成分（secretory component）」となり、抗体分子に粘液への可溶性を与える¹⁵。結果として抗体分子は「分泌型」の複合体型抗体となり、IgAは「分泌型IgA（secretory IgA; sIgA）」に、IgMは「分泌型IgM」になる。呼吸器系や泌尿生殖器系の粘膜分泌物にはIgGもかなり含まれているが、この抗体クラスの粘液への分泌には非特異的メカニズムと特異的メカニズムが存在する^{9,16}。特異的メカニズムの場合には、新生児型Fc受容体（nFcR；または胎児性Fcγ受容体）と呼ばれるトランスポーターとの結合に依存している。呼吸器系粘膜分泌物にはIgDが含まれているが、この抗体クラスの粘液への分泌機構は現在のところまだよく分かっていない。

2-2. NALTとGALT

MALTは構造的に一般的なリンパ器官と類似しているが、機能的に決定的に異なっているのは一般的なリンパ節にみられる輸入リンパ管を欠如していることであり、リンパ組織への抗原の取り込みは粘膜表面から直接的に行われている⁷。特にGALTではM細胞と呼ばれる抗原の取り込みを専門に行う細胞がリンパ濾胞を被覆する粘膜上皮中に存在しており、MALTの機能を効果的にサポートしている¹⁷。M細胞は腸内の常在細菌を複雑なグリコカリックス（上皮細胞などから産生される糖タンパク質などの細胞外高分子物質の総称）を通過させながらフィルタリングを行っており、選別したいいくつかの細菌を様々な受容体を使ってMALTへと取り込む¹⁸。例えば、M細胞表面に存在するIgAと結合可能な受容体（便宜的にIgA結合性受容体とする）は、IgAが表面に結合してコーティングされた状態の常在細菌の取り込みに寄与していると考えられている¹⁹。また「グライコプロテイン2受容体」はIgAに依存せずに抗原取り込みを可能にするため、IgAの結合を回避するような微生物でも取り込むことができる²⁰。

M細胞によって取り込まれた抗原は、最終的にM細胞下の基底膜側陥入部に待機している樹状細胞に手渡されることになる¹⁸。樹状細胞は自ら直接的に抗原を取り込む場合もあり、その場合は上皮細胞間を貫通して粘膜表面へと伸ばしている突起が使用される²¹。

いずれの場合でも、抗原を受け取った樹状細胞はパイエル板の傍濾胞域へと移動し、CD4陽性T細胞に抗原提示を行う。これによって抗原特異的なT細胞応答や、その後に続く抗原特異的なB細胞応答が開始されることになる⁷⁾。

NALTでも上記のようなGALTと類似した抗原取り込みの仕組みが備わっており、M細胞の存在も観察される¹²⁾。ヒトのNALTでは、「ワルダイエル咽頭輪 (Waldeyer's ring)」として知られるリンパ組織の集合体 (咽頭扁桃 (アデノイド)、耳管扁桃、口蓋扁桃と舌扁桃) が中咽頭と鼻咽頭部における粘膜免疫の中核的役割を果たしている⁹⁾。NALTの器官発生とGALTの器官発生では著しい相違があり、形成動態も形成に必要なサイトカインの種類も大きく異なっている^{12,22)}。例えば、パイエル板の器官発生は胎生期から開始され、その形成にはインターロイキン7 (IL-7) やリンホトキシン受容体からのシグナルを必要とする。これに対して扁桃は出生後しばらくしてから器官発生が開始され、形成に必要なのは外部環境由来の抗原によるシグナルである^{12,22)}。GALTとNALTの相違点としてもう一つ重要なのは、NALTを標的とした抗原接種は呼吸器系や泌尿生殖器系において広く抗原特異的免疫応答をメインに誘導するのに対し、GALTを標的とした抗原接種は単に消化管での抗原特異的防御反応を誘導するにとどまることである^{12,23)}。

3. 粘膜で産生される抗体の特徴と機能

3-1. 抗体の多様性の獲得

粘膜環境は非常に複雑であるため、局所の状況にあった適切な感染防御反応を粘膜免疫系に供給するためには、高度に多様化された仕組みが発達していることが不可欠である。感染防御の第一線で機能する抗体には周知の通り膨大な規模の分子の多様性が存在しており、これは実際には「V(D)J遺伝子再構成」[「クラススイッチ遺伝子組み換え (class switch recombination; CSR)」] や「体細胞超変異 (または体細胞高頻度突然変異; somatic hypermutation; SHM)」と呼ばれる三つの代表的な遺伝子構成組み換えのプロセスを通じて遂行されている⁴⁾。骨髄のB細胞前駆体は抗体の抗原認識の多様性を獲得するためV(D)J遺伝子再構成を行うわけであるが、この過程には抗原情報とは非依存的に働くエンドヌクレアーゼであるRAG (recombination-activating gene) が関与する。RAGはDNA上のV (variable) 領域、D (diversity) 領域ならびにJ (joining) 領域から選ばれた個々の遺伝子断片を組み合わせることで多様な抗原に特異的に結

合できる可変部領域を構築し、抗体の多様性の獲得に大きく貢献している²⁴⁾。その後成熟B細胞は骨髄から出て末梢リンパ組織へと移動するが、そこで成熟B細胞は抗体遺伝子再構成の第二波とも言える体細胞超変異とクラススイッチとを行う。これらはV(D)J遺伝子再構成とは異なり、抗原情報に依存したプロセスである。面白いことに、どちらのプロセスにも同じDNA変換酵素である「活性化誘導性シチジンデアミナーゼ (activation-induced cytidine deaminase; AID)」が関与するが、それぞれの役割は全く異なっている。体細胞超変異は抗体の「親和性成熟 (affinity maturation)」の誘導を仲介する過程であるのに対し、クラススイッチは抗体クラス (アイソタイプ) そのものを変化させるための過程である^{25,26)}。体細胞超変異ではV(D)J遺伝子領域のエキソン内のDNA配列に点変異が加えられ、それによってアミノ酸構成が変化し、抗原結合部位の構造自体が改変されることで抗原との強い親和性を獲得するようになる。一方クラススイッチでは、もともとB細胞に発現しているIgMの定常領域 μ (constant μ ; $C\mu$) とIgDの定常領域 δ ($C\delta$) を他のクラスの定常領域、すなわちIgGの定常領域である $C\gamma$ 、IgAの定常領域である $C\alpha$ あるいはIgEの定常領域である $C\epsilon$ のエキシソンのいずれかと入れ替えることによって、抗原結合性の特異性を変化させることなく、抗体分子に新たなエフェクター機能をもたせることができる^{27,28)}。興味深いことに、ヒトでは「非典型的な」クラススイッチのプロセスが存在し、 $C\mu$ から $C\delta$ への入れ替えが起こりうる。つまりこれによってIgDの産生に特化したB細胞が生まれ得ることになる^{11,29)}。

3-2. 粘膜免疫に寄与する抗体クラスの特徴

一般的に粘膜分泌物中で最も豊富に存在する抗体アイソタイプはIgAである。しかし、尿、胆汁、あるいは生殖器分泌物や気管支での分泌物中にはIgAよりもむしろIgGの方が優勢に存在している⁴⁾。また、鼻腔、唾液、涙や気管支分泌物中にはIgDも検出される^{9,11,30)}。IgEは通常、健康人の粘膜には認められないが、なんらかのアレルギー症状がある場合には鼻腔や気管支、腸管の分泌物中などに検出されることがある³¹⁾。

ヒトではIgA1とIgA2の2種類のIgAサブクラスが存在しており、マウスにはこのようなサブクラスは存在しない。この2つのIgAサブクラスは類似した受容体結合性を持つてはいるが、体内での発現分布は大きく異なっている³²⁾。IgA1は粘膜でも産生されてはいるが、ほとんどは血清中など全身的に産生され

ており、体内では比較的広く存在している。一方、IgA 2はほとんど粘膜に存在しており、特に遠位腸管や泌尿生殖器など比較的多くの常在細菌が棲息する部位での産生が目立っている³²。このような背景には、IgA 2がIgA 1よりも短いヒンジ領域を持っているため³³、IgA 2は細菌由来のプロテアーゼによる分解に対してIgA 1よりも抵抗性があるということも関係していると考えられている³⁴。

どの部位の粘膜でどのような抗体クラスが産生されるのかは、その部位の粘膜上皮細胞に発現する抗体トランスポーターの種類や形質細胞を分布させるために発現されているケモカインの種類などに大きく依存する。上述したように、IgAは粘膜上皮細胞の基底側に発現するpIgRと相互作用することでそのエフェクター機能を得ることになる¹⁵。そのような性質に加え、IgAの定常領域は顆粒球、単球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞やマスト細胞などの自然免疫系に寄与する細胞に発現するIgAのFc領域に高親和性のFc受容体であるFcαRI（CD89）に結合する³⁵。従って、これらの免疫細胞は抗原に結合したIgAが細胞表面のFcαRI受容体に結合することで活性化されたり、あるいは活性が調節されたりすることになる³⁶。IgAに結合するIgA受容体は他にも存在しており、輸送受容体（transferring receptor；CD71）、Fcα/μR（これはIgMとも結合する）、アシアログライコプロテイン受容体（asialoglycoprotein receptor）などが知られているが³⁵、これらの正確な機能はまだよくわかっていない。

IgGおよびIgEに関して言えば、これらの抗体クラスの定常領域に高親和性あるいは低親和性のFc受容体が様々な免疫細胞に発現しており、種々多様な自然免疫応答あるいは獲得免疫応答を開始するのに寄与していることはよく知られているが³⁷、ここでは割愛する。IgGはnFcRに結合することによって上皮細胞間で双方向性のトランスサイトーシスを受けるため、基底膜側から管腔側へも、管腔側から基底膜側へも移行できる^{16, 38}。IgE介在性のアレルギー疾患などでは、IgEが低親和性IgE受容体であるFcεRII（CD23）によりトランスサイトーシスを受けるため、上皮細胞間の移行が起こり得ると考えられている^{31, 39, 40}。ヒトのIgDは粘膜で産生されて分泌されるが、そのエフェクター機能やトランスサイトーシスの機構に関しての知見はまだ得られていない。IgDを分泌する形質細胞は豊富にJ鎖を発現しているにもかかわらず、IgDは単量体でのみ産生されており、従ってIgDは少なくともpIgRには結合することはできない⁹。興味深いことに、IgDのヒンジ領域には「ヘパリンリガンド」様の

部位が存在するため、ヘパリンやヘパラン硫酸プロテオグリカンなどはIgDの新たなエフェクター機能の獲得や基底側からの輸送に関与している可能性が考えられている¹¹。

3-3. 粘膜におけるIgAの役割

粘膜で産生されるIgAには、抗原に対して高親和性のものから低親和性のものまで様々な特異性を持つものが含まれている⁷。一般的に、高親和性のIgAは微生物の産生する有害な毒素や侵襲的な強病原体を中和するために用いられ、一方低親和性のIgAは常在細菌に結合することで棲息部位を限定させて共生のバランスをとるために用いられていると考えられる。しかし、このような親和性の違いによるIgAの役割分担は絶対的とも言えず、実際いくつかの報告では抗原高親和性のIgAも常在細菌のコントロールや機能調節において重要な役割を果たす可能性が示唆されている⁴¹。また逆に、抗原に低親和性のIgAが病原体からの粘膜の感染防護に貢献していることを示すエビデンスも存在する^{42, 43}。高親和性のIgAはT細胞によってもたらされた刺激（CD40L）に依存して濾胞B細胞から産生されるが、一方、低親和性のIgAはT細胞に非依存的であり、またリンパ濾胞の外に存在するB細胞から産生されると考えられてきた¹³。ところが、このような考え方は最近急速に変化を遂げつつあり、濾胞B細胞がT細胞に非依存的にもIgA産生を行えることが最近の知見では示されてきている⁴⁴（図1）。

IgAの役割に関してさらに重要なのは、適切な常在細菌のコミュニティを維持させることに貢献しているということである⁴⁵。実際、IgAは常在細菌に作用して彼らの遺伝子発現プロファイルを調節する働きがあるようであり、その結果として宿主の組織に対して炎症を誘導してしまうような菌種を抑制し、篩別することになるようである⁴⁶。また、このようなIgAの作用は粘膜固有層のB細胞の過剰な活性化を防止することにもなるため、その結果としてIgAによる適切な常在菌種の選択は自己免疫、炎症性疾患、アレルギーの防止、あるいは腫瘍原性B細胞クローンの誘発の抑制にもつながってくる^{6, 13, 32}。またIgAは粘膜面だけでなく、パイエル板内部における常在細菌との共生関係の樹立にも関与していることが示唆されている⁴⁷。さらに、先程述べたように、IgAはM細胞上の何らかのIgA結合性の受容体に結合することにより、粘膜面に存在する抗原の取り込みを容易にしている^{19, 48}。さらに、IgAはトランスサイトーシスで輸送される際、上皮細胞の内部に侵入した細胞内寄生性の微生物が産生したビルレンス因子などを中和すること

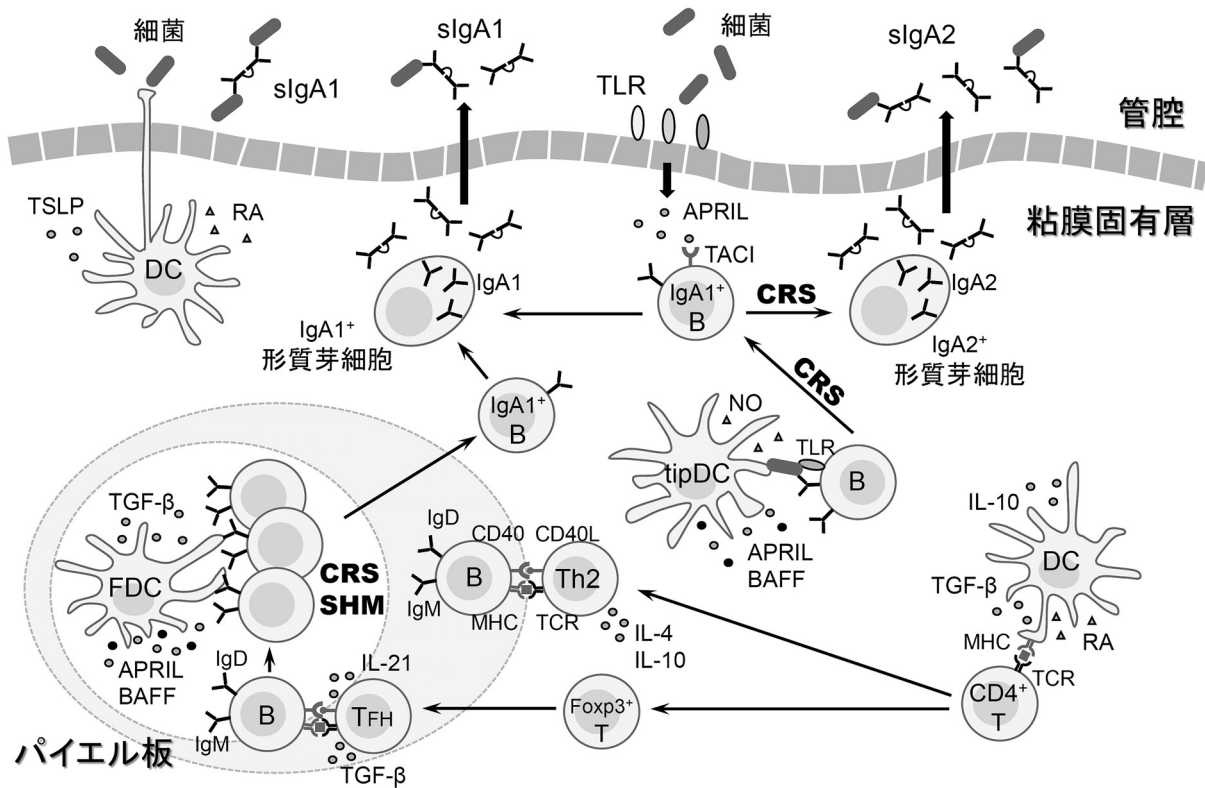


図1. 腸管粘膜におけるIgA産生応答.

粘膜面から細菌抗原をサンプリングした樹状細胞 (DC) は、腸管上皮細胞が Toll 様受容体 (TLR) で細菌の情報を介して感知して産生された TSLP (thymic stromal lymphopoietin) やレチノイン酸 (RA) によって活性化されている。粘膜固有層には様々な樹状細胞のサブセットが存在し、TGF- β 、IL-10、RA、あるいは一酸化窒素 (NO) などを産生し、また抗原提示によって2型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞) や Treg 由来の濾胞ヘルパー T 細胞 (T_{FH} 細胞) を誘導することでパイエル板における IgA 産生応答の開始や制御に関与している。ヘルパー T 細胞サブセットは CD40L による刺激とともに TGF- β 、IL-4、IL-10 や IL-21 などの刺激を濾胞 B 細胞に与えることで活性化させている。濾胞 B 細胞はクラススイッチ (CSR) と体細胞超変異 (SHM) を経て形質芽細胞・形質細胞への分化経路へ進む。また樹状細胞の中には、BAFF や APRIL、レチノイン酸を産生することにより、粘膜固有層内で直接的に B 細胞を活性化させるものもある。これらの B 細胞活性化因子は腸管上皮細胞からも産生されており、IgA 1 から IgA 2 へのクラススイッチや形質芽細胞・形質細胞への分化、あるいは細胞の生存の調節にも関わっている。産生された IgA 1 や IgA 2 はトランスサイトシスを経て管腔へ分泌される。

も可能である⁴⁹⁾。仮に細菌が上皮バリアーを通過して粘膜固有層内に侵入してしまったとしても、IgA は pIgR とトランスサイトシスの機構をうまく利用することで彼らを粘膜面に押し戻したり、あるいは IgA が結合した細菌は Fc α RI を発現する貪食細胞による認識を受けるため、ファゴサイトーシスによる排除を受けることになる^{36, 50)}。

実際の生体内での IgA の役割については、選択的 IgA 欠損症や、分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency; CVID)、あるいは高 IgM 免疫不全症候群の患者で見られる症候から伺い知ることができる。これらの免疫不全症では IgA 産生の減少や欠如によって再発性呼吸器あるいは消化器感染症や、

アレルギーや自己免疫を発症することが知られている^{51, 52)}。IgA 完全欠損患者では腸炎や小腸結節性病変を発症してしまうことがあるが、これは異常に増殖した常在細菌によって過剰に B 細胞が刺激されるために起こると考えられている^{13, 53)}。一方、選択的 IgA 欠損症や CVID、あるいは高 IgM 免疫不全症候群は無症候のままか、あるいは軽度の症候しか認めないで推移することもある。これはこれらの免疫不全症では IgM や IgD が遺伝的影響を受けていないため、これらの抗体クラスが IgA 欠損を補填するように機能するためであると考えられる^{9, 11, 52)}。

3-4. 粘膜におけるIgDの役割

IgDの機能や役割は、長い間免疫学研究者を悩ませる大きな難題として君臨し続けており、いまだに詳細は不明ではあるものの、少しずつその知見に進展がみられるようになってきた¹¹⁾。IgDは長らく、生物の進化の過程では比較的新しく獲得された抗体アイソタイプであると信じられてきた。しかし、現在ではかなり古代の生物から進化を通じて代々保存されてきた分子であり、IgMの機能を補う役割を果たしてきたのではないかと推測されている^{11,54)}。IgDの具体的な役割についてはかなり多くの報告が見られるようになってきており、例えば成人市中肺炎の気道感染症の代表的病原菌として知られる *Moraxella catarrhalis* や *Haemophilus influenzae* などの病原体に直接結合したり、あるいはそれらの産生する病原因子を中和したりすることで呼吸器粘膜を感染から保護することができるようである^{29,55)}。またIgDは粘膜上皮細胞を通過す

ることが可能であり、さらにIgDは血中を循環する好中球、好塩基球や単球、あるいは粘膜組織内の肥満細胞に何らかの未知の受容体を介して結合することができるようである^{11,56)}。近年、好塩基球は2型ヘルパーT細胞 (TH2) 応答と抗体産生応答において重要な役割を果たしていることが示唆されてきている⁵⁷⁻⁶⁰⁾。そのような知見と合致するIgDの役割として、人工的にIgDを好塩基球にクロスリンクさせると、IL-4やIL-13などのB細胞活性化サイトカインが誘導され、これによってB細胞はIgMやIgGあるいはIgAの産生が可能になることが知られている²⁹⁾。IgDの好塩基球へのクロスリンクはさらに、カテリシジンなど抗菌ペプチドの産生や、IL-1 β やTNF- α などの炎症性サイトカイン、あるいはCXCL10などのケモカインの放出も誘導することができる^{29,56)} (図2)。従って、IgDは病原体を中和したり常在細菌を組織から除外したりする役割を担うのみならず、好塩基球などの免疫細胞

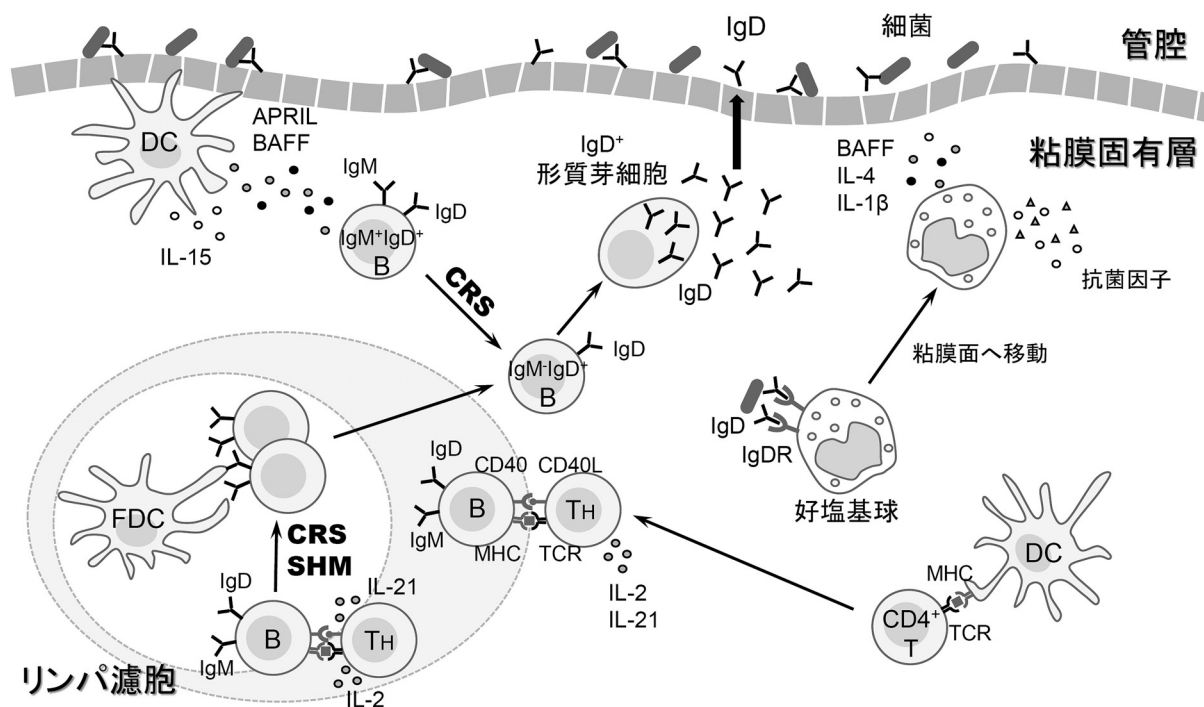


図2. 気道粘膜におけるIgD産生応答.

粘膜面から細菌の抗原をサンプリングした樹状細胞 (DC) は、T細胞依存的な経路 (CD40LやIL-2, IL-15, IL-21などが関与する) でリンパ濾胞内のB細胞を活性化し、またT細胞非依存的な経路 (BAFFやAPRIL, IL-15, IL-21などが関与する) でリンパ濾胞外のB細胞を活性化することが可能であり、どちらもIgDへのクラススイッチ (CSR) を誘導する。その結果分化して生じた形質芽細胞はIgDを分泌し、気道の局所で細菌感染を防御するのに役立つ。さらにIgDは好塩基球表面に存在する何らかのIgD結合性受容体 (仮にIgDRとする) に結合し、好塩基球の感染防御能を発揮させる作用をもつため、これは気道局所にとどまらず、全身の免疫系でも有効となる。このような好塩基球はIgDを介して抗原を感知すると、リンパ組織へ移動して抗菌因子を産生したり、あるいはBAFFやIL-4などのB細胞活性化サイトカインやIL-1 β やTNFなどの炎症性サイトカインを産生する。クラススイッチしてIgDを産生するIgD⁺IgM⁺形質芽細胞は扁桃で観察することができる。

を動員して抗菌作用を発揮させたり、免疫応答を増強させたりすることによって粘膜免疫に寄与することができるようだ¹¹⁾。

4. 分泌型 IgA の産生誘導機構

4-1. T 細胞依存的誘導経路

一般的に、粘膜に存在するほとんどの抗原はパイエル板や腸間膜リンパ節などの粘膜組織のリンパ濾胞内で行われる「T 細胞依存的」な応答を介して IgA 産生に関わる免疫応答を開始する^{7,14)} (図 1)。一つのリンパ濾胞は組織構造的に一つの胚中心を含んでおり、この中で CD40 をもつ B 細胞と CD40 リガンド (CD40L) をもつ CD 4 陽性 T 細胞が抗原特異的に相互作用することによって B 細胞が活性化され、体細胞超変異やクラススイッチによる抗体分子の多様化と結合親和性の成熟化を促進させることができる^{13,32)}。B 細胞の活性化を誘導する際は、サイトカイン受容体や B 細胞受容体 (BCR) からの刺激に加えて、CD40L が CD40 に結合することによって生じる刺激が必須であり、これによって AID の発現が誘導され、結果として体細胞超変異とクラススイッチの誘導が可能になる^{32,61)}。CD40L が B 細胞表面の CD40 に結合すると、B 細胞内でシグナル伝達が始まる。まず細胞膜を貫通して存在する CD40 の細胞質内の尾部に TRAF (TNF receptor-associated factor) と呼ばれるアダプタータンパク質群が結合し、これらの働きによって IKK (NF- κ B 阻害タンパク質キナーゼ) 複合体を活性化し、このキナーゼ複合体が I κ B (NF- κ B 阻害タンパク質) のリン酸化とプロテアソームでの分解を引き起こす^{62,63)}。その結果 NF- κ B に結合して活性を阻害していた I κ B は NF- κ B から外れるため、NF- κ B は細胞質から核への移行が可能となり、核内では転写因子として働いて種々の遺伝子の転写を開始することになる。例えば、AID をコードする遺伝子である *AICDA* は NF- κ B による制御を受けている^{32,64)}。NF- κ B は B 細胞の抗体産生に関わる様々な応答において重要な役割を果たしているが、IgA の定常領域をコードする $C\alpha$ 遺伝子の 5' 側のイントロンに存在する $I\alpha$ プロモーターには結合しないため、 $C\alpha$ 遺伝子の転写にとってはほとんど関係していないか、あるいは全く影響していないと考えられている^{32,65)}。通常 IgA のクラススイッチを誘導するためには、NF- κ B の活性化に加えて TGF- β などのサイトカインによる刺激が必要であるが、その理由は $C\alpha$ 遺伝子のプロモーター配列に原因があるようである⁶⁶⁾。

4-2. T 細胞非依存的誘導経路

上記のような T 細胞依存的な抗体産生誘導経路を介して全身のリンパ組織で抗体による防御応答が始まるまでには 5 日～7 日を要すると言われて^{67,68)}。ところが、粘膜表面は常に大量の食事由来の抗原や微生物由来の抗原に曝されており、ここに危険な抗原が存在した場合には即座に対応しなければいけないことを考えると、抗体防御応答の開始に数日を要してしまうようでは、適切な粘膜の保護を行うには遅すぎるのかもしれない。また、T 細胞に依存的な抗体産生誘導経路で産生される抗体の場合には、産生される抗体クラスの種類の影響、あるいは抗原親和性が強すぎることが原因となり、しばしば炎症反応に関連した免疫応答が起こってしまうため、粘膜上皮バリアが破壊されることになりかねない。このような T 細胞依存的な抗体産生誘導経路の欠点を補うため、腸管粘膜では T 細胞非依存的な抗体産生誘導経路が発達している^{13,32)}。この経路では通常、Toll 様受容体 (TLR) などのいわゆるパターン認識受容体により、微生物に共通して存在する特徴的な構造の「パターン」が識別されることにより IgA の産生が誘導される^{69,70)}。マウスの場合、T 細胞依存的な IgA 産生には腹腔内や腸管粘膜固有層に存在する B 細胞系列である B-1 細胞、また孤立リンパ小節 (孤立リンパ濾胞) に存在する従来型の B 細胞系列である B-2 細胞の両者が関与している⁶⁶⁾。これらの B 細胞に特徴的であるのは、CD 4 陽性 T 細胞の助けを全く借りずに抗原低親和性 IgA (または IgM) を産生することができることである⁷¹⁻⁷³⁾。しかし、ヒトの場合にもマウスと同様に B-1 細胞が実際に機能しているのかどうかはまだ定かではない。

TLR からの刺激は直接的に B 細胞を活性化させることにより、T 細胞に非依存的な IgA 産生応答を誘導することもできるが、他の自然免疫系の免疫細胞を活性化させることによって間接的に B 細胞活性化サイトカインである BAFF (B cell-activating factor of the TNF family) や APRIL (a proliferation-inducing ligand) の産生を誘導することで、B 細胞の活性化を誘導することもできる^{6,32)}。TLR は微生物由来の分子パターンをリガンドとして認識した後、細胞内シグナル伝達経路を活性化させ、NF- κ B の活性化を誘導する^{69,70)}。TLR の細胞内シグナル伝達は、アダプタータンパク質である MyD88 が TLR の細胞質領域の尾部に存在する TIR ドメインと呼ばれる部分に結合することで開始される。MyD88 はキナーゼ群 IRAK 1 (IL-1 receptor-associated kinase 1)、IRAK 2 ならびに IRAK 4 とともに Myddosome と呼ばれる複合体を形成し、その後、TRAF 6 や TAK 1 (TGF- β -activated

kinase) が活性化されて IKK 活性化シグナル複合体 (通称シグナロソーム) を形成する⁷⁴⁾。

TLR による NF- κ B の活性化は B 細胞における AID の発現を誘導することができる^{75,76)}。また、樹状細胞、単球・マクロファージ、顆粒球、あるいは腸管上皮細胞などに対して BAFF と APRIL の発現を誘導することもできる⁷⁷⁻⁸²⁾。BAFF と APRIL は TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) と呼ばれる CD40 に類似した受容体で認識され、生殖細胞における C α の発現誘導や C μ から C α へのクラススイッチを誘導することができる^{10,83,84)}。TACI の興味深い特性は、細胞内シグナル伝達の開始に TLR と共通の MyD88 を使用することであり、TLR から誘導される B 細胞内シグナルと連携して共益効果をもつことである¹⁰⁾。これに関しては後述する。

5. 粘膜のリンパ濾胞における IgA の産生誘導機構

5-1. CD 4 陽性 T 細胞の役割

T 細胞依存的な IgA 産生誘導応答には、濾胞ヘルパー T (T_{FH}) 細胞、Th 2 細胞や制御性 T (Treg) 細胞など種々多様な CD 4 陽性 T 細胞集団が関与している^{8,66)} (図 1)。これらの CD 4 陽性 T 細胞サブセットの特徴は CD40L を強発現していることであり、また IgA 誘導性のサイトカイン大量に放出することも可能である⁸⁵⁻⁸⁸⁾。ここで重要なのは、これらの IgA 誘導性 T 細胞がどのようにナイーブ CD 4 陽性 T 細胞から分化しうるかということである。その過程において重要な役割を果たすのは粘膜上皮に存在する樹状細胞である¹⁸⁾。この樹状細胞は M 細胞が取り込んだ抗原を受け取ることもできるし、また突起を腸管粘膜面まで伸ばしているため、直接的に抗原を取り込むこともできる。興味深いことに、この直接的な抗原取り込みは TLR による微生物認識機構によって制御されているようである^{21,89)}。

粘膜表面まで突起を伸ばして抗原のサンプリングを行う樹状細胞は、フラクタルカイン受容体である CX₃CR を持つ非遊走性の腸管固有の樹状細胞集団である⁹⁰⁾。この樹状細胞は通常の α E β 7 インテグリン (CD 103) を持つ遊走性の樹状細胞とは明らかに異なっている^{91,92)}。樹状細胞が粘膜上の抗原をサンプリングすると、腸管上皮細胞は強力な調節シグナルを発信し、この作用によって樹状細胞プライミングされて IgA 産生誘導能を獲得した CD 4 陽性 T 細胞を誘導する能力を獲得する^{6,86,93)}。抗原を獲得した樹状細胞は粘膜上皮から傍濾胞域へと移動し、T 細胞領域に存在するナイーブ T 細胞と接触して Treg や Th 2 細胞への分

化を誘導する^{91,92,94,95)}。Th 2 細胞は IL-6, IL-5 や IL-4 を分泌することによって CD40 に依存的な IgA のクラススイッチを誘導するようであるが^{86,88,96,97)}、一方で Treg 細胞は TGF- β 放出することによって IgA のクラススイッチを誘導する^{85,87)}。Treg 細胞の一部はさらに分化して T_{FH} 細胞となるが、この細胞の場合には IL-21 と TGF- β 1 を分泌することによって CD40 に依存的な IgA のクラススイッチを誘導する^{87,98)}。パイエル板で B 細胞のクラススイッチの補助を行う CD 4 陽性 T 細胞は全身性免疫のリンパ器官で IgG 産生応答に関与する CD 4 陽性 T 細胞とは機能速度的に大きな違いがあるようである。これは抗体産生誘導速度からある程度伺い知ることができるが、IgG 産生が 5 日～7 日程度で行われるのに対し、IgA 産生は少なくとも 14 日以上もかかる⁴¹⁾。

T 細胞依存的な経路を介して生まれた IgA 産生型 B 細胞は、さらに腸管の粘膜固有層において分化して IgA 分泌型の形質芽細胞となる⁶⁾。この過程において、Th17 細胞は IL-17 依存的な機序によって pIgR の発現を上昇させ、分泌型 IgA の粘膜面への輸送と分泌を促進するようであるが、このような機序が見られるのはどうやら呼吸器の粘膜に限定されているようである。通常、胚中心を形成するためには CD 4 陽性 T 細胞の存在が必須であるにもかかわらず、パイエル板では典型的な T 細胞—B 細胞間の相互作用とは無関係に IgA が産生されている⁹⁹⁾。実際、仮に B 細胞に BCR が欠如しているような場合であっても、パイエル板では T 細胞依存的に IgA 産生誘導反応は行われる。このような応答が起こる理由は、全身免疫系の濾胞において T 細胞依存的な IgG 産生誘導反応が起こらなくなるため、その補償として誘導されているようである⁹⁹⁾。このようにパイエル板では、T 細胞依存的な IgA の産生誘導の別経路が存在しているようであり、ここでは微生物由来の TLR リガンドによって起こる B 細胞の活性化が重要な役割を果たしている¹⁰⁰⁾。MyD88 を欠如したマウスではパイエル板での IgA 産生が減少しているようであり^{44,101)}、これはこのような別経路の存在を裏付けていると考えられる。

5-2. 樹状細胞の役割

腸管の樹状細胞は免疫恒常性を維持する能力がかなり強いと考えられているが、これは非炎症性の抗体クラスである IgA 産生の誘導に関与することと、そして炎症性ヘルパー T 細胞サブセットである Th 1 細胞や Th17 細胞による免疫応答を減弱させる能力をもつことによる^{32,66,94,102-104)}。このようなプロセスは樹状細胞が抗原特異的に反応するヘルパー T 細胞サブセッ

トである Th2 細胞, Treg 細胞, ならびに T_{FH} 細胞の分化を誘導するのと並行して行われているようである^{85-87, 95}。このように腸管樹状細胞がとりわけ恒常性維持に寄与する CD4 陽性 T 細胞応答の誘導において熟練しているのは, 腸管上皮細胞から常に調節性シグナルを受け取っているためであると考えられている^{93, 104} (図 1)。腸管上皮細胞からのシグナルの 1 つとして働くのは TSLP (thymic stromal lymphopoietin) であり, これは IL-7 様の上皮性サイトカインの 1 つで, 樹状細胞による IL-12 の産生を減弱させて IL-10 を誘導させることにより, Th1 / Th2 バランスを Th2 分極化の方向へシフトさせる能力がある^{86, 105}。

重要なのは, 腸管上皮細胞は常在細菌を TLR で認識することにより, 細胞内シグナル伝達を介して TSLP の放出を誘導していることである¹⁰⁶。これに一致する知見として, 遺伝子組み換えにより TLR シグナルを介した NF- κ B 活性化が起これないマウスでは, 腸管上皮細胞による TSLP 発現が減少しており, 樹状細胞による IL-12 産生が増加していることが報告されている¹⁰⁷。TSLP に加え, 腸管上皮細胞は TGF- β とレチノイン酸も放出しており, これらの役割によって CD103 陽性の腸管樹状細胞の分化発生が促進されている¹⁰⁸。これらの樹状細胞自身も TGF- β とレチノイン酸を産生して Treg 細胞の分化を促進し, また炎症性の Th1 および Th17 細胞の発生を抑制する^{94, 109, 110}。前述したように, この経路から出現してきた Treg 細胞は TGF- β の産生を介して IgA のクラススイッチとその産生を誘導する可能性がある^{85, 87}。

注目されなければならないのは, これらの報告の時点までにパイエル板で IgA 産生応答の誘導に携わる樹状細胞のサブセットが正式には全く特定されていなかったという点である。つまり, この樹状細胞の存在と機能に関するインパクトは予想以上に大きかったということである。一方, このような樹状細胞とは全く異なった, 「tip 樹状細胞 (TNF- α -inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells; tipDC)」と呼ばれる樹状細胞のサブセットも存在するようである。この樹状細胞は一酸化窒素を産生することによってパイエル板の B 細胞に TGF- β 受容体の発現を上昇させることにより, IgA へのクラススイッチと IgA 産生を増加させることができると言われている¹⁰¹。しかし, tip 樹状細胞と他の腸管の樹状細胞サブセットとの発生過程や機能的な相違や関連性については, まだ解明されていない。

5-3. 濾胞樹状細胞の役割

パイエル板や腸間膜リンパ節の胚中心には, 抗原の

トラップを専門に行う濾胞樹状細胞 (follicular DC; FDC) と呼ばれる, 通常の樹状細胞とは発生学的に異なる樹状細胞が網目状に存在している。濾胞樹状細胞は少なくとも間葉細胞などの非造血系の前駆細胞から生じている可能性が示唆されている¹¹¹。濾胞樹状細胞の主要な機能の一つとして挙げられるのは, 高い抗原親和性をもつ濾胞 B 細胞を分別するポジティブセレクションを行うことである¹¹²。このプロセスでは, 濾胞樹状細胞の表面上に用意された様々な抗原により, BCR と抗原との大規模なクロスリンクが起これり, これによって B 細胞は活性化される¹¹³。パイエル板や腸間膜リンパ節の濾胞樹状細胞は, 効率的な IgA へのクラススイッチや IgA 産生の誘導において必須の存在であることが示唆されている⁴⁴ (図 1)。このような IgA に関連した応答は T 細胞非依存的に起これっており, また濾胞樹状細胞が細菌成分を TLR 依存的に感知して, TGF- β , BAFF, あるいは APRIL が分泌されることが必要である⁴⁴。

5-4. LTi 細胞の役割

IgA の産生誘導にとって重要となる場を考えると, パイエル板や腸間膜リンパ節以外では, 孤立リンパ小節 (または孤立性リンパ濾胞; isolated lymphoid follicles: ILFs) も代表的な部位の一つである¹³。孤立リンパ小節はリンパ器官様の構造体で, 腸管全体にわたって点在している。孤立リンパ小節には分散して存在する CD4 陽性 T 細胞や多数の傍濾胞域樹状細胞とともにストローマ細胞が存在しており, これらを足場とする特有の B 細胞集団によって構成されている¹¹⁴。パイエル板と大きく異なるのは, 孤立リンパ小節は胎生期には存在せず, 出生後に腸内細菌叢が形成された後に出現してくることである¹¹⁴。最近の知見として, ROR γ t 陽性の「リンパ組織誘導細胞 (lymphoid tissue inducer cells; LTi 細胞)」が中心的な役割を担いながら, 常在細菌の成分を TLR に依存的に感知することが孤立リンパ小節の形成に必要であることが示唆されている⁷³。LTi 細胞はさまざまなケモカインを産生することによって樹状細胞や B 細胞を周囲に補填したり, またリンホトキシンを仲介した機構によって樹状細胞やストローマ細胞を活性化し, TGF- β , BAFF, あるいは APRIL の放出を誘発する⁷³。通常, CD4 陽性 T 細胞からの援助がない場合には, 微生物由来の TLR リガンドの刺激は, TGF- β , BAFF, あるいは APRIL と共に作用して, B 細胞に IgA クラススイッチを誘導することが知られている⁷³。しかし LTi 細胞において注目すべきなのは, 腸管上皮細胞活性化サイトカインである IL-22 や B 細胞誘引性ケモカ

インである CXCL13 を放出することであり、これによって細胞自身の恒常性を促進するのみならず、IgA 産生も強化しているようである¹¹⁵⁾。

5-5. IgA 産生 B 細胞のホーミング

パイエル板や腸間膜リンパ節で発生する IgA 産生 B 細胞では、腸管にホーミングするために重要な役割を果たすいくつかの受容体を発現している。α4β7 インテグリンやケモカイン受容体 CCR9 や CCR10 はその代表例であり、これらの発現は腸管に局在する樹状細胞から放出されるレチノイン酸によってプライミングされることで発現が上昇する¹¹⁶⁾。レチノイン酸でプライミングされた B 細胞は胸管を経て血液循環経路に入り、その後、α4β7 インテグリンで粘膜固有層基底部の高内皮小静脈に発現する接着分子 MadCAM-1 (mucosal addressin-cell adhesion molecule-1) に結合し、粘膜固有層へのアクセスを可能にしている¹¹⁷⁾。レチノイン酸でプライミングされた B 細胞はさらに、腸管上皮細胞から産生される 2 種のケモカイン CCL25 と CCL29 に反応する¹¹⁷⁾、これらはそれぞれ CCR9 と CCR10 のリガンドである。粘膜固有層に入った IgA 産生 B 細胞は最終的に IgA 分泌型形質細胞に分化するわけだが、この過程は腸管上皮細胞や樹状細胞、マクロファージからの局所的な援助を受けることによって行われると考えられている³²⁾。形質細胞への分化を支持する細胞はパイエル板や腸間膜リンパ節から出現する B 細胞の強い活性化と生存シグナルも提供しているようである⁴¹⁾。余談ではあるが、なぜ腸管での IgA 産生応答がパイエル板での胚中心反応と相関していないにも関わらず、抗原感作から少なくとも 16 週以上にわたって産生が持続するのかは正確には分かっていないが、このような細胞の存在がその重要な手がかりとなる可能性があるのかもしれない⁴⁾。

6. 濾胞外領域における IgA の産生誘導機構

6-1. 腸管粘膜固有層における IgA クラススイッチ

パイエル板や腸間膜リンパ節は IgA の産生とその多様性の付与にとって必須の組織ではあるが、広汎性に存在する組織である粘膜固有層もかなり重要な役割を果たしているのは疑いないところである¹¹⁸⁾ (図 1)。実際、粘膜固有層の重要性を示す事実として、遺伝子改変によってパイエル板、腸間膜リンパ節、さらには孤立リンパ小節さえも欠損させたマウスにおいても、若干の抗原特異的 IgA 産生形質細胞が保持されており、その大部分は粘膜固有層に存在していることが知られている^{119, 120)}。マウスでもヒトでも共通して、腸管の粘膜固有層から採取した B 細胞には IgA へのクラ

ススイッチが進行中であることを示すいくつかの分子生物学的特徴がみられる。これには、AID の発現、ヒストン H2AX タンパク質 (AID によって発生するスイッチ領域 (S 領域) 内の二本鎖 DNA の解離と関連する核タンパク質) の発現、切りとられた S_α-S_μ スイッチサークル、I_α-C_μ スイッチサークルの転写産物などが含まれる^{106, 121-123)}。注目すべきなのは、CD4 陽性 T 細胞を欠損したマウスでも、あるいは CD40L を欠損したマウスでも、粘膜固有層の B 細胞には AID と IgA は依然検出されることである^{73, 106, 124)}。通常、粘膜固有層の B 細胞はパイエル板の B 細胞に比べると活性化の度合いは弱く、より分散して存在している。したがって、粘膜固有層での IgA へのクラススイッチというのは非常に感度が高く適切な方法によって検出されない限り、ほとんど見過ごされてしまっている可能性がある^{121, 125, 126)}。粘膜固有層での IgA クラススイッチのメカニズムは依然十分に理解されているとは言えない状態ではあるが、少なくとも樹状細胞と腸管上皮細胞が大きく関与しているのはおそらく間違いないと考えられている^{106, 127)}。

6-2. 樹状細胞の役割

樹状細胞が抗原や BAFF・APRIL などのサイトカインを介して B 細胞を活性化し、T 細胞非依存的にクラススイッチと抗体産生を惹起することができることは多くの証拠から明白である^{82, 128-131)}。腸管では、粘膜固有層の B 細胞は抗原サンプリングを行う CX₃CR₁ 陽性の樹状細胞や CD103 陽性の樹状細胞はにより、抗原や BAFF・APRIL などのサイトカインを介して活性化を受けているようである (図 1)。しかし、これらの粘膜固有層の樹状細胞よりもさらに B 細胞の刺激性を持つ可能性が高い樹状細胞サブセットは、tip 樹状細胞であると考えられている¹⁰¹⁾。この樹状細胞では TLR シグナルによって誘発された iNOS により一酸化窒素産生が行われているため、これに関連した機序を通じて BAFF や APRIL を放出し、T 細胞非依存的な IgA 産生を開始することができると考えられている (図 1)。tip 樹状細胞に加え、粘膜固有層において B 細胞の活性化を誘導できるもう一つの樹状細胞サブセットとして知られているのは CD11c^{hi}CD11b^{hi} 樹状細胞である¹³²⁾。この樹状細胞は TLR5 によって細菌の鞭毛を感知すると、レチノイン酸と IL-6 を放出し、T 細胞非依存的な IgA 産生を誘導することができるようである。

6-3. 腸管上皮細胞の役割

上記のような樹状細胞の機能に加え、腸管や呼吸器

の粘膜上皮細胞は、TLRシグナルによってBAFF、APRILやIL-10を放出することができるため、IgA誘導性シグナルを粘膜固有層B細胞に供給することができるようである^{77,106,122,133}。これらの上皮細胞はTSLPを産生して樹状細胞を刺激し、BAFF、APRILやIL-10の産生を増幅させることもできる^{77,106}。ヒトにおいては、上皮細胞から産生されるAPRILは特に、遠位腸管で豊富なIgAサブクラスであるIgA2の産生誘導において非常に効果的に機能しているらしい¹⁰⁶。また、APRILはIgMからIgA1への直接的なクラススイッチのトリガーとなり得るし、さらには遠位腸管の粘膜固有層において、IgA1からIgA2へのクラススイッチをも誘導することができるようである¹⁰⁶ (図1)。このようなAPRILの働きにより、パイエル板から粘膜固有層へと到着したB細胞はIgA1よりも細菌のプロテアーゼによる分解に抵抗性をもつIgA2サブクラスを獲得することができるようになる³⁴。

7. 粘膜におけるIgDの産生誘導機構

7-1. IgD産生誘導の場

IgDはヒトの呼吸器や上位消化管で産生される抗体クラスとしては重要な位置を占めている¹¹。粘膜で産生されるIgDは、形質芽細胞に類似した形態ならびに免疫学的特徴をもつIgD⁺IgM⁻B細胞から主に産生されている²⁹。実際、IgD⁺IgM⁻B細胞は偏心性の核やIgDで満たされた広い好塩基球様の細胞質、J鎖とIgDを分泌する活性などの典型的な形質細胞様の特徴を示す。しかし、細胞表面にIgDとCD19を発現している様相は成熟B細胞のようでもある^{29,134-136}。特筆すべきなのは、IgD⁺IgM⁻形質芽細胞はC_μからC_δに至るクラススイッチのプロセスによりIgMが欠失することで生じてくることである¹³⁴。気道・消化管粘膜ではC_μからC_δに至るクラススイッチが盛んに行われていることを示す分子生物学的な特徴が確認できるため、どうやらこのプロセスは気道・消化管粘膜において主に起こっているようである²⁹。実際、呼吸器粘膜では末梢からのIgD⁺IgM⁻形質芽細胞の走化を促進するような特異的なケモカインや血管接着分子を発現が予測されている¹³⁷。また逆に、末梢血中には気道・消化管粘膜のエフェクター部位に到達するために遊走中のIgD⁺IgM⁻形質芽細胞が常にいくらかは含まれているということが示唆される^{29,138}。しかし、IgD⁺IgM⁻形質芽細胞はGALTではほとんど見つからないことを考えると、これらのB細胞集団は腸管へのホーミングに必要な受容体(α4β7やCCR9など)はほとんど発現していないか、あるいは全くもっていない可

能性が考えられる¹³⁷。

7-2. IgDの産生制御機構

ヒトやウシなどの高等哺乳類では、C_δエキソンの上流に「σ_δ」として知られるS領域様のイントロンが存在している¹¹。このσ_δ領域は典型的なS領域と同様に、グアノシン-シトシンのリピート配列を含んでおり、C_μからC_δに至る非相同期のクラススイッチを仲介するドナーS_μのためのアクセプターDNA領域として機能する¹¹。あるいは、C_μエキソンとC_δエキソンそれぞれの5'側に位置する実質的にはほぼ同一のDNA領域であるI_μイントロンとΣ_μイントロンは相同期のクラススイッチを仲介しているのかもしれない¹¹。S_μからσ_δへのクラススイッチにはAIDを必要とすると考えられているが、その理由はAID欠損によるHIGM2患者がIgD⁺IgM⁻形質芽細胞を完全に欠如しているためである²⁹。それに加え、HIGM2患者から分離されたナイーブB細胞は*in vitro*においてクラススイッチが起こる十分な刺激を受けていてもS_μからS_δへ至るクラススイッチは起こらない²⁹。CD40Lに突然変異を有するHIGM1患者やCD40に突然変異を有するHIGM3患者、あるいはTACIに突然変異を有するCVID患者では、粘膜部位でのIgD⁺IgM⁻形質芽細胞がかなり減少していることが知られている²⁹。これらのことはIgDへのクラススイッチと産生がT細胞依存的ならびにT細胞非依存的な両者経路を介して起こり得ることを示唆している(図2)。この可能性と一致する*in vitro*の知見として、CD40L、BAFFまたはAPRILはIL-15とIL-21、またはIL-2とIL-21と共に作用すると、B細胞にIgDクラススイッチと産生を誘導することができるようである²⁹。IgD⁺IgM⁻形質芽細胞から作られるIgDは、高度に変異したV(D)J遺伝子から作られたIg軽鎖から形成されている傾向があり、モノ反応性とポリ反応性どちらの抗体も産生されている^{29,134,136}。分泌されたIgDは、抗原と結合するだけでなく、好塩基球などの自然免疫系の免疫細胞と相互作用することによってもその防護機能を発揮すると考えられている^{11,29}。粘膜のIgD⁺IgM⁻形質芽細胞はIgDを産生し、呼吸器の細菌群に対して高度に反応性のIgD受容体を備えた好塩基球に結合させることによって、上位気道での病原体の抗原組成に関して免疫系を教育することに役立つと考えられている¹¹。呼吸器の抗原を感知すると即座に、IgDによって活性化された好塩基球は、全身的に分布するか、または局所粘膜部に留まって、自然免疫応答を開始し、また獲得免疫応答の強化に寄与することになる¹¹。このような知見は、活性化された好塩基球が二

次リンパ器官に移動し、そこで Th2 応答や B 細胞応答を開始することができるという最近の知見と深く関連しているものと考えられる^{58, 60, 139)}。

8. 粘膜における体液性免疫誘導機構の複雑性

我々の粘膜免疫系には、微生物の侵入を感知して炎症性の感染防御応答を誘発することができる優れたエフェクター機構がある。それにもかかわらず、常在微生物と病原体の間の区別を厳密に行い、粘膜の恒常性を維持する良好なコンディションの確立が維持できている²⁾。前述のとおり、粘膜の上皮細胞は TLR などのパターン認識受容体で細菌を感知することが、この複雑なプロセスにおいて重要な役割を果たしている¹⁴⁰⁾。パターン認識受容体は、局所の微生物叢の組成を感知することでその場の免疫系を教育し、それによってエフェクターリンパ球と制御性(または抑制性)リンパ球の誘導を成し遂げることができる。これらの細胞の働きにより、結果として、炎症の誘導は恒常的に弱められ、また莫大な量の IgA 産生を誘導することが可能になっている⁵⁾。

この反応において非常に重要なのは、粘膜の IgA 産生誘導がどのような細胞内シグナル伝達ネットワークで調節されているか、ということである。実はこのネットワークでは、TLR のアダプタータンパク質である MyD88 が重要な「ハブ (hub)」として機能しているようであり、実際マウスで MyD88 を欠損すると、腸管での IgA 産生応答は著明に減少する^{44, 101)}。この知見は、B 細胞や T 細胞、あるいは樹状細胞や濾胞樹状細胞、腸管上皮細胞などの IgA の産生に関係する免疫細胞と非免疫細胞の両者の活性化や分化などにおいて、TLR が必須であるという事実を物語っているものである。ところが、実際の MyD88 を介したシグナル伝達経路の役割はそう単純ではなく、これまで考え得た可能性よりももっと複雑かつ統合的であることを示唆する、以下のようなエビデンスがある。

前述したように、MyD88 を経由した TLR シグナル伝達経路は腸管上皮細胞や樹状細胞、濾胞樹状細胞などに BAFF と APRIL の産生を誘導する。これらの二つの因子は B 細胞表面の受容体 TACI で認識されることにより、IgG や IgA へのクラススイッチを誘導する重要なシグナルを供給する³²⁾。また TLR は TACI と協働することによっても、IgA と IgG へのクラススイッチをと抗体産生を適正化することが可能である^{77, 106)}。さらに、このような協力関係は、B 細胞での TACI の発現が TLR シグナルによって上昇することも重要となる¹⁴¹⁾。しかし、驚くべきことに、TLR と TACI はさらなる協同関係を形成しており、細胞内シ

グナル伝達経路を共有してことが明らかにされたのである¹⁰⁾。実際、TACI がリガンド認識すると、TACI の細胞質領域に MyD88 の結合が起こるわけだが、この TACI の細胞質領域は TLR の細胞質 TIR ドメインとは全く別の構造である¹⁰⁾。TACI への MyD88 の結合が起こると、その後は TLR と同様のシグナル伝達経路の活性化が起こり、NF-κB を介した AID の発現とクラススイッチが誘導される¹⁰⁾。以前の研究では、BAFF によって誘導される全身免疫系での T 細胞非依存的な IgG 応答において MyD88 が必須の役割を果たしていることが示されていたが^{44, 101, 141-143)}、上記の所見によって示される新たな可能性は、TACI による BAFF の認識でも、TLR による微生物の認識でも、粘膜での IgA を産生するためには下流のシグナル伝達の開始を MyD88 に集中させるということである。

9. おわりに

本総説では、粘膜で機能する抗体クラスやその産生メカニズムについて、主に腸管粘膜における IgA と気道粘膜における IgD に関する知見の概説を行ってきた。当然ではあるが、口腔は粘膜組織から構成されており、本総説で解説した内容の一部は口腔粘膜でも当てはまると思われる。しかし、これらの抗体クラスは口腔粘膜でも検出はされるものの、実際に産生されている抗体量はごく微量であり、口腔内に存在する主要な抗体のほとんどは唾液に含まれ、そのうちの 95% は唾液腺から分泌されたものであるといわれている¹⁴⁴⁾。粘膜免疫システムには唾液腺などの外分泌系も含まれると考えられてはいるが、口腔で機能し、口腔を防護する抗体クラスやその産生調節メカニズムについては別途考察が必要であるのも事実である。また腸管では、粘膜免疫系が膨大な細菌叢を制御しながらその維持・管理を行っているようであるが、このような側面については口腔の状況とはかなり異なっている。これらの解説や考察については別の機会に本誌上で行わせて頂きたいと考えている。

近年粘膜免疫学では、粘膜免疫の中核となる抗体クラスの具体的な機能や産生調節メカニズム、それに関与する B 細胞系統、あるいは B 細胞機能を変容させ多様性を生み出すために働く粘膜細胞群の種類、特徴や機能などについて様々な方向性から新しい重要な発見が相次いできた⁴⁾。これに伴って、粘膜での抗体産生応答は全身免疫系での IgG 産生応答のもつ特徴とは全く異なるダイナミクスを持っていることがますます明白になってきた。全身系の IgG 産生応答では、抗原に対する一次免疫応答後の二次応答として典型的な「相乗量的」な抗体産生が起こることは良く知られ

ており、またそれを利用したワクチン接種ではIgGによる高い感染予防効果を期待できる。しかし一方、腸管でのIgA産生の場合には単に「相加量的」な抗体産生応答しか起こらない⁴¹⁾。それに加え、腸管粘膜におけるある所定の細菌種へのIgA産生応答は、異なる菌種のコロニー形成による菌交代現象が起こると、急速に減衰することが知られている⁴¹⁾。このような現象が起こる理由は、いつ、どのような状況でも、腸管内で優勢に存在する微生物種に対して粘膜免疫が急速に反応・適応することの必要性を生体が常に反映してきた結果であるのかもしれない。

腸管でのIgA産生応答では全身免疫系で見られる二次免疫応答時のIgG産生のような免疫学的記憶は期待できないわけだが、これらを熟慮することは有効な粘膜ワクチンの開発において重要な意味をもつことになる。長期にわたって持続するIgAによる感染防御を誘導する粘膜ワクチンを創生するには、何らかの画期的な抗原デリバリー方法を用いることにより、粘膜B細胞を持続的に刺激するような戦略が必要となるのである。例えば、安定的に存在する常在細菌種に適切な免疫原を人工的に産生させたり、あるいは食用のプロバイオティクスにこのような戦略を使用するのも一つかもしれない。また免疫原遺伝子の導入植物のような遺伝子組換え食品を持続的に摂取することも一つの方法かもしれない。実際、東大医科研の清野教授らのグループはこのような原理でコレラなどの腸管感染症に奏功する粘膜ワクチンの実用化を目指している¹⁴⁵⁾。効果的な粘膜ワクチンの創生に向けたさらなる重要なステップは、粘膜での複数の抗体産生応答に関与する複雑な反応経路についてより詳細な知見を獲得していくことである。これらの経路をより深く理解していけば、過剰な炎症や不適切な免疫寛容を全く引き起こすことなく、急速に奏功し、かつ強力で持続的な効果をもつ粘膜ワクチンを開発することもそう遠くない将来に現実のものとなるのかもしれない。

謝 辞

本総説は、科学研究費補助金（基盤研究（B）；研究課題番号：23390431；代表：引頭 毅）の助成を受けて執筆されており、ここに厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Macpherson AJ and Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:478-485.
- 2) Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:953-964.

- 3) Sansonetti PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol*. 2006;7:1237-1242.
- 4) Cerutti A, Chen K and Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:273-293.
- 5) Hooper LV and Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:159-169.
- 6) Cerutti A and Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity*. 2008;28:740-750.
- 7) Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE and Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*. 2008;1:11-22.
- 8) Cerutti A. Immunology. IgA changes the rules of memory. *Science*. 2010;328:1646-1647.
- 9) Brandtzaeg P, Farstad IN, Johansen FE, Morton HC, Norderhaug IN and Yamanaka T. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. *Immunol Rev*. 1999;171:45-87.
- 10) He B, Santamaria R, Xu W, Cols M, Chen K, Puga I, Shan M, Xiong H, Bussel JB, Chiu A, Puel A, Reichenbach J, Marodi L, Doffinger R, Vasconcelos J, Issekutz A, Krause J, Davies G, Li X, Grimbacher B, Plebani A, Meffre E, Picard C, Cunningham-Rundles C, Casanova JL and Cerutti A. The transmembrane activator TACI triggers immunoglobulin class switching by activating B cells through the adaptor MyD88. *Nat Immunol*. 2010;11:836-845.
- 11) Chen K and Cerutti A. New insights into the enigma of immunoglobulin D. *Immunol Rev*. 2010;237:160-179.
- 12) Kiyono H and Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:699-710.
- 13) Fagarasan S and Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:63-72.
- 14) Suzuki K and Fagarasan S. Diverse regulatory pathways for IgA synthesis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2009;2:468-471.
- 15) Brandtzaeg P, Baekkevold ES and Morton HC. From B to A the mucosal way. *Nat Immunol*. 2001;2:1093-1094.
- 16) Lencer WI and Blumberg RS. A passionate kiss, then run: exocytosis and recycling of IgG by FcRn. *Trends Cell Biol*. 2005;15:5-9.
- 17) Neutra MR, Mantis NJ and Kraehenbuhl JP. Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues. *Nat Immunol*. 2001;2:1004-1009.
- 18) Neutra MR and Kozlowski PA. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:

- 148–158.
- 19) Kadaoui KA and Corthesy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *J Immunol.* 2007;179:7751–7757.
 - 20) Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, Kiyono H and Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH⁺ bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature.* 2009;462:226–230.
 - 21) Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP and Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001;2:361–367.
 - 22) Randall TD, Carragher DM and Rangel-Moreno J. Development of secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:627–650.
 - 23) Holmgren J and Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med.* 2005;11:S45–S53.
 - 24) Schlissel MS. Regulating antigen-receptor gene assembly. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:890–899.
 - 25) Honjo T, Kinoshita K and Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:165–196.
 - 26) Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y and Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell.* 2000;102:553–563.
 - 27) Chaudhuri J and Alt FW. Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:541–552.
 - 28) Stavnezer J, Guikema JE and Schrader CE. Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:261–292.
 - 29) Chen K, Xu W, Wilson M, He B, Miller NW, Bengten E, Edholm ES, Santini PA, Rath P, Chiu A, Cattalini M, Litzman J, J BB, Huang B, Meini A, Riesbeck K, Cunningham-Rundles C, Plebani A and Cerutti A. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol.* 2009;10:889–898.
 - 30) Preud'homme JL, Petit I, Barra A, Morel F, Lecron JC and Lelievre E. Structural and functional properties of membrane and secreted IgD. *Mol Immunol.* 2000;37:871–887.
 - 31) Gould HJ and Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:205–217.
 - 32) Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:421–434.
 - 33) Flanagan JG, Lefranc MP and Rabbitts TH. Mechanisms of divergence and convergence of the human immunoglobulin α 1 and α 2 constant region gene sequences. *Cell.* 1984;36:681–688.
 - 34) Plaut AG, Wistar R Jr and Capra JD. Differential susceptibility of human IgA immunoglobulins to streptococcal IgA protease. *J Clin Invest.* 1974;54:1295–1300.
 - 35) Monteiro RC and Van De Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:177–204.
 - 36) Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, Moura IC, Pfirsch S, Ruffie C, Henin D, Benhamou M, Pretolani M, Blank U and Monteiro RC. Identification of Fc α RI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcR γ ITAM. *Immunity.* 2005;22:31–42.
 - 37) Stavnezer J. Antibody class switching. *Adv Immunol.* 1996;61:79–146.
 - 38) Yoshida M, Kobayashi K, Kuo TT, Bry L, Glickman JN, Claypool SM, Kaser A, Nagaishi T, Higgins DE, Mizoguchi E, Wakatsuki Y, Roopenian DC, Mizoguchi A, Lencer WI and Blumberg RS. Neonatal Fc receptor for IgG regulates mucosal immune responses to luminal bacteria. *J Clin Invest.* 2006;116:2142–2151.
 - 39) Li H, Nowak-Wegrzyn A, Charlop-Powers Z, Shreffler W, Chehade M, Thomas S, Roda G, Dahan S, Sperber K and Berin MC. Transcytosis of IgE-antigen complexes by CD23a in human intestinal epithelial cells and its role in food allergy. *Gastroenterology.* 2006;131:47–58.
 - 40) Montagnac G, Yu LC, Bevilacqua C, Heyman M, Conrad DH, Perdue MH and Benmerah A. Differential role for CD23splice forms in apical to basolateral transcytosis of IgE/allergen complexes. *Traffic.* 2005;6:230–242.
 - 41) Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtiss R3rd, McCoy KD and Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science.* 2010;328:1705–1709.
 - 42) Franco MA and Greenberg HB. Immunity to rotavirus in T cell deficient mice. *Virology.* 1997;238:169–179.
 - 43) Wijburg OL, Uren TK, Simpfendorfer K, Johansen FE, Brandtzaeg P and Strugnell RA. Innate secretory antibodies protect against natural *Salmonella typhimurium* infection. *J Exp Med.* 2006;203:21–26.

- 44) Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW and Fagarasan S. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 2010;33:71–83.
- 45) Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T and Fagarasan S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:1981–1986.
- 46) Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL and Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007;2:328–339.
- 47) Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, Matsuki T, Nonaka K, Shibata N, Gohda M, Kagiyama Y, Nochi T, Yuki Y, Fukuyama Y, Mukai A, Shinzaki S, Fujihashi K, Sasakawa C, Iijima H, Goto M, Umesaki Y, Benno Y and Kiyono H. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:7419–7424.
- 48) Mantis NJ, Cheung MC, Chintalacheruvu KR, Rey J, Corthesy B and Neutra MR. Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor. *J Immunol*. 2002;169:1844–1851.
- 49) Fernandez MI, Pedron T, Tournebise R, Olivo-Marin JC, Sansonetti PJ and Phalipon A. Anti-inflammatory role for intracellular dimeric immunoglobulin a by neutralization of lipopolysaccharide in epithelial cells. *Immunity*. 2003;18:739–749.
- 50) Phalipon A and Corthesy B. Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins. *Trends Immunol*. 2003;24:55–58.
- 51) Cunningham-Rundles C and Knight AK. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles, and a new registry. *Immunol Res*. 2007;38:78–86.
- 52) Cunningham-Rundles C and Ponda PP. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:880–892.
- 53) Agarwal S and Mayer L. Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:703–711.
- 54) Ohta Y and Flajnik M. IgD, like IgM, is a primordial immunoglobulin class perpetuated in most jawed vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10723–10728.
- 55) Forsgren A, Brant M, Karamehmedovic M and Riesbeck K. The immunoglobulin D-binding protein MID from *Moraxella catarrhalis* is also an adhesin. *Infect Immun*. 2003;71:3302–3309.
- 56) Drenth JP, Goertz J, Daha MR and van der Meer JW. Immunoglobulin D enhances the release of tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β as well as interleukin-1 receptor antagonist from human mononuclear cells. *Immunology*. 1996;88:355–362.
- 57) Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y and Obata K. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:9–13.
- 58) Perrigoue JG, Saenz SA, Siracusa MC, Allenspach EJ, Taylor BC, Giacomini PR, Nair MG, Du Y, Zaph C, van Rooijen N, Comeau MR, Pearce EJ, Laufer TM and Artis D. MHC class II-dependent basophil-CD4⁺ T cell interactions promote T_H2 cytokine-dependent immunity. *Nat Immunol*. 2009;10:697–705.
- 59) Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM and Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol*. 2009;10:713–720.
- 60) Yoshimoto T, Yasuda K, Tanaka H, Nakahira M, Imai Y, Fujimori Y and Nakanishi K. Basophils contribute to T_H2–IgE responses *in vivo* via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4⁺ T cells. *Nat Immunol*. 2009;10:706–712.
- 61) Grewal IS and Flavell RA. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:111–135.
- 62) Bishop GA. The multifaceted roles of TRAFs in the regulation of B-cell function. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:775–786.
- 63) Siebenlist U, Brown K and Claudio E. Control of lymphocyte development by nuclear factor- κ B. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:435–445.
- 64) Dedeoglu F, Horwitz B, Chaudhuri J, Alt FW and Geha RS. Induction of activation-induced cytidine deaminase gene expression by IL-4 and CD40 ligation is dependent on STAT6 and NF κ B. *Int Immunol*. 2004;16:395–404.
- 65) Schultheiss U, Puschner S, Kremmer E, Mak TW, Engelmann H, Hammerschmidt W and Kieser A. TRAF6 is a critical mediator of signal transduction by the viral oncogene latent membrane protein1. *EMBO J*. 2001;20:5678–5691.
- 66) Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O and Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:243–273.
- 67) Bendelac A, Bonneville M and Kearney JF. Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2001;1:177–186.
- 68) Fagarasan S and Honjo T. T-Independent immune response: new aspects of B cell biology. *Science*. 2000;

- 290:89-92.
- 69) Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2001;1:135-145.
 - 70) Akira S, Uematsu S and Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124:783-801.
 - 71) Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H and Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science.* 2000;288:2222-2226.
 - 72) Macpherson AJ and Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004;303:1662-1665.
 - 73) Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, Maruya M, Kinoshita K, Ivanov, II, Itoh K, Littman DR and Fagarasan S. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity.* 2008;29:261-271.
 - 74) Kawai T and Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11:373-384.
 - 75) He B, Qiao X and Cerutti A. CpG DNA induces IgG class switch DNA recombination by activating human B cells through an innate pathway that requires TLR 9 and cooperates with IL-10. *J Immunol.* 2004;173:4479-4491.
 - 76) Xu W, Santini PA, Matthews AJ, Chiu A, Plebani A, He B, Chen K and Cerutti A. Viral double-stranded RNA triggers Ig class switching by activating upper respiratory mucosa B cells through an innate TLR 3 pathway involving BAFF. *J Immunol.* 2008;181:276-287.
 - 77) Xu W, He B, Chiu A, Chadburn A, Shan M, Buldys M, Ding A, Knowles DM, Santini PA and Cerutti A. Epithelial cells trigger frontline immunoglobulin class switching through a pathway regulated by the inhibitor SLPI. *Nat Immunol.* 2007;8:294-303.
 - 78) Craxton A, Magaletti D, Ryan EJ and Clark EA. Macrophage-and dendritic cell-dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF. *Blood.* 2003;101:4464-4471.
 - 79) Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, Moore PA, Olsen HS, Migone TS, Sosnovtseva S, Carrell JA, Feng P, Giri JG and Hilbert DM. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood.* 2001;97:198-204.
 - 80) Scapini P, Nardelli B, Nadali G, Calzetti F, Pizzolo G, Montecucco C and Cassatella MA. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional BlyS. *J Exp Med.* 2003;197:297-302.
 - 81) Huard B, McKee T, Bosshard C, Durual S, Matthes T, Myit S, Donze O, Frossard C, Chizzolini C, Favre C, Zubler R, Guyot JP, Schneider P and Roosnek E. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *J Clin Invest.* 2008;118:2887-2895.
 - 82) Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P and Cerutti A. DCs induce CD 40-independent immunoglobulin class switching through BlyS and APRIL. *Nat Immunol.* 2002;3:822-829.
 - 83) Castigli E, Wilson SA, Scott S, Dedeoglu F, Xu S, Lam KP, Bram RJ, Jabara H and Geha RS. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med.* 2005;201:35-39.
 - 84) Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarstrom Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, Peter HH, Rockstroh JK, Schneider P, Schaffer AA, Hammarstrom L and Grimbacher B. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet.* 2005;37:820-828.
 - 85) Cong Y, Feng T, Fujihashi K, Schoeb TR and Elson CO. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:19256-19261.
 - 86) Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, Nespoli A, Viale G, Allavena P and Rescigno M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol.* 2005;6:507-514.
 - 87) Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, Suzuki K, Kana-gawa O, Honjo T, Hori S and Fagarasan S. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3⁺ T cells in gut Peyer's patches. *Science.* 2009;323:1488-1492.
 - 88) Xu-Amano J, Kiyono H, Jackson RJ, Staats HF, Fujihashi K, Burrows PD, Elson CO, Pillai S and McGhee JR. Helper T cell subsets for immunoglobulin A responses: oral immunization with tetanus toxoid and cholera toxin as adjuvant selectively induces Th2 cells in mucosa associated tissues. *J Exp Med.* 1993;178:1309-1320.
 - 89) Chieppa M, Rescigno M, Huang AY and Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med.* 2006;203:2841-2852.
 - 90) Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, McCormick BA, Vyas JM, Boes M, Ploegh HL, Fox JG, Littman DR and Reinecker HC. CX₃CR₁-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science.* 2005;307:254-258.
 - 91) Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, Eksteen B,

- Tian J, Coombes JL, Berg PL, Davidsson T, Powrie F, Johansson-Lindbom B and Agace WW. Small intestinal CD103⁺ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med*. 2008;205:2139–2149.
- 92) Schulz O, Jaensson E, Persson EK, Liu X, Worbs T, Agace WW and Pabst O. Intestinal CD103⁺, but not CX₃CR1⁺, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J Exp Med*. 2009;206:3101–3114.
- 93) Rescigno M, Lopatin U and Chieppa M. Interactions among dendritic cells, macrophages, and epithelial cells in the gut: implications for immune tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:669–675.
- 94) Coombes JL and Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:435–446.
- 95) Iwasaki A and Kelsall BL. Freshly isolated Peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells. *J Exp Med*. 1999;190:229–239.
- 96) Cerutti A, Zan H, Schaffer A, Bergsagel L, Harindranath N, Max EE and Casali P. CD 40 ligand and appropriate cytokines induce switching to IgG, IgA, and IgE and coordinated germinal center and plasmacytoid phenotypic differentiation in a human monoclonal IgM⁺IgD⁺ B cell line. *J Immunol*. 1998;160:2145–2157.
- 97) Rimoldi M, Chieppa M, Larghi P, Vulcano M, Allavena P and Rescigno M. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood*. 2005;106:2818–2826.
- 98) Dullaers M, Li D, Xue Y, Ni L, Gayet I, Morita R, Ueno H, Palucka KA, Banchereau J and Oh S. A T cell-dependent mechanism for the induction of human mucosal homing immunoglobulin A-secreting plasmablasts. *Immunity*. 2009;30:120–129.
- 99) Casola S, Otipoby KL, Alimzhanov M, Humme S, Uyttersprot N, Kutok JL, Carroll MC and Rajewsky K. B cell receptor signal strength determines B cell fate. *Nat Immunol*. 2004;5:317–327.
- 100) Casola S and Rajewsky K. B cell recruitment and selection in mouse GALT germinal centers. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;308:155–171.
- 101) Tezuka H, Abe Y, Iwata M, Takeuchi H, Ishikawa H, Matsushita M, Shiohara T, Akira S and Ohteki T. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature*. 2007;448:929–933.
- 102) Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:381–418.
- 103) Kelsall BL and Rescigno M. Mucosal dendritic cells in immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2004;5:1091–1095.
- 104) Rescigno M and Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest*. 2009;119:2441–2450.
- 105) Ziegler SF and Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol*. 2006;7:709–714.
- 106) He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, Shan M, Chadburn A, Villanacci V, Plebani A, Knowles DM, Rescigno M and Cerutti A. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A (2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*. 2007;26:812–826.
- 107) Zaph C, Troy AE, Taylor BC, Berman-Booty LD, Guild KJ, Du Y, Yost EA, Gruber AD, May MJ, Greten FR, Eckmann L, Karin M and Artis D. Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis. *Nature*. 2007;446:552–556.
- 108) Iliev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, Foschi D, Caprioli F, Viale G and Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009;58:1481–1489.
- 109) Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y and Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*. 2007;204:1757–1764.
- 110) Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR and Belkaid Y. Small intestine lamina propria dendritic cells promote *de novo* generation of Foxp3 Treg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2007;204:1775–1785.
- 111) Mueller SN and Germain RN. Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:618–629.
- 112) Vinuesa CG, Sanz I and Cook MC. Dysregulation of germinal centres in autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:845–857.
- 113) El Shikh ME, El Sayed RM, Szakal AK and Tew JG. T-independent antibody responses to T-dependent antigens: a novel follicular dendritic cell-dependent activity. *J Immunol*. 2009;182:3482–3491.
- 114) Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, Kaminogawa S, Takahashi-Iwanaga H, Iwanaga T, Kiyono H, Yamamoto H and Ishikawa H. Identification of multiple isolated lym-

- phoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol.* 2002;168:57-64.
- 115) Marchesi F, Martin AP, Thirunarayanan N, Devany E, Mayer L, Grisotto MG, Furtado GC and Lira SA. CXCL13 expression in the gut promotes accumulation of IL-22-producing lymphoid tissue-inducer cells, and formation of isolated lymphoid follicles. *Mucosal Immunol.* 2009;2:486-494.
 - 116) Mora JR, Iwata M, Eksteen B, Song SY, Junt T, Senman B, Otipoby KL, Yokota A, Takeuchi H, Ricciardi-Castagnoli P, Rajewsky K, Adams DH and von Andrian UH. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science.* 2006;314:1157-1160.
 - 117) Mora JR, Iwata M and von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685-698.
 - 118) Cerutti A. Location, location, location: B-cell differentiation in the gut lamina propria. *Mucosal Immunol.* 2008;1:8-10.
 - 119) Eberl G and Littman DR. Thymic origin of intestinal $\alpha\beta$ T cells revealed by fate mapping of ROR γ t⁺ cells. *Science.* 2004;305:248-251.
 - 120) Kang HS, Chin RK, Wang Y, Yu P, Wang J, Newell KA and Fu YX. Signaling via LT β R on the lamina propria stromal cells of the gut is required for IgA production. *Nat Immunol.* 2002;3:576-582.
 - 121) He B, Xu W and Cerutti A. Comment on: Gut-associated lymphoid tissue contains the molecular machinery to support T-cell-dependent and T-cell-independent class switch recombination. *Mucosal Immunol.* 2010;3:92-94
 - 122) Shang L, Fukata M, Thirunarayanan N, Martin AP, Arnaboldi P, Maussang D, Berin C, Unkeless JC, Mayer L, Abreu MT and Lira SA. Toll-like receptor signaling in small intestinal epithelium promotes B-cell recruitment and IgA production in lamina propria. *Gastroenterology.* 2008;135:529-538.
 - 123) Fagarasan S, Kinoshita K, Muramatsu M, Ikuta K and Honjo T. *In situ* class switching and differentiation to IgA-producing cells in the gut lamina propria. *Nature.* 2001;413:639-643.
 - 124) Crouch EE, Li Z, Takizawa M, Fichtner-Feigl S, Gourzi P, Montano C, Feigenbaum L, Wilson P, Janz S, Papanastasiou FN and Casellas R. Regulation of AID expression in the immune response. *J Exp Med.* 2007;204:1145-1156.
 - 125) Boursier L, Gordon JN, Thiagamoorthy S, Edgeworth JD and Spencer J. Human intestinal IgA response is generated in the organized gut-associated lymphoid tissue but not in the lamina propria. *Gastroenterology.* 2005;128:1879-1889.
 - 126) Bergqvist P, Stensson A, Lycke NY and Bemark M. T cell-independent IgA class switch recombination is restricted to the GALT and occurs prior to manifest germinal center formation. *J Immunol.* 2010;184:3545-3553.
 - 127) Uematsu S and Akira S. Immune responses of TLR 5⁺ lamina propria dendritic cells in enterobacterial infection *J Gastroenterol.* 2009;44:803-811.
 - 128) Balazs M, Martin F, Zhou T and Kearney J. Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses. *Immunity.* 2002;17:341-352.
 - 129) Batista FD and Harwood NE. The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:15-27.
 - 130) Bergtold A, Desai DD, Gavhane A and Clynes R. Cell surface recycling of internalized antigen permits dendritic cell priming of B cells. *Immunity.* 2005;23:503-514.
 - 131) Fayette J, Dubois B, Vandenabeele S, Bridon JM, Vanbervliet B, Durand I, Banchereau J, Caux C and Briere F. Human dendritic cells skew isotype switching of CD40-activated naive B cells towards IgA1 and IgA2. *J Exp Med.* 1997;185:1909-1918.
 - 132) Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokota Y, Kiyono H, Miyasaka M, Ishii KJ and Akira S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol.* 2008;9:769-776.
 - 133) Kato A, Truong-Tran AQ, Scott AL, Matsumoto K and Schleimer RP. Airway epithelial cells produce B cell-activating factor of TNF family by an IFN- β -dependent mechanism. *J Immunol.* 2006;177:7164-7172.
 - 134) Arpin C, de Bouteiller O, Razanajaona D, Fugier-Vivier I, Briere F, Banchereau J, Lebecque S and Liu YJ. The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated IgV_H gene, C μ -C δ switch, and λ light chain expression. *J Exp Med.* 1998;187:1169-1178.
 - 135) Liu YJ, de Bouteiller O, Arpin C, Briere F, Galibert L, Ho S, Martinez-Valdez H, Banchereau J and Lebecque S. Normal human IgD⁺ IgM⁻ germinal center B cells can express up to 80 mutations in the variable region of their IgD transcripts. *Immunity.* 1996;4:603-613.
 - 136) Zheng NY, Wilson K, Wang X, Boston A, Kolar G, Jackson SM, Liu YJ, Pascual V, Capra JD and Wilson PC. Human immunoglobulin selection associated with class switch and possible tolerogenic origins for C δ class-switched B cells. *J Clin Invest.* 2004;113:1188-

- 1201.
- 137) Johansen FE, Baekkevold ES, Carlsen HS, Farstad IN, Soler D and Brandtzaeg P. Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils. *Blood*. 2005;106:593-600.
- 138) Klein U, Rajewsky K and Kuppers R. Human immunoglobulin (Ig) M⁺ IgD⁺ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells. *J Exp Med*. 1998;188:1679-1689.
- 139) Sokol CL, Barton GM, Farr AG and Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type2 responses. *Nat Immunol*. 2008;9:310-318.
- 140) Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:131-144.
- 141) Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, Grey ST, Watt SV, Sweet MJ, Smyth MJ, Mackay CR and Mackay F. BAFF and MyD88 signals promote a lupuslike disease independent of T cells. *J Exp Med*. 2007;204:1959-1971.
- 142) von Bulow GU, van Deursen JM and Bram RJ. Regulation of the T-independent humoral response by TACI. *Immunity*. 2001;14:573-582.
- 143) Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, Bryce P, Jabara H, Bhan AK, Mizoguchi E and Geha RS. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:3903-3908.
- 144) 東みゆき；清野宏編. 臨床粘膜免疫学. 東京：シナジー；2011:625-632.
- 145) 野地智法, 清野宏. 次世代型経口ワクチンによる粘膜感染症予防法の開発. *実験医学*. 2007;132:163-169.
-