東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo2026年5月21日
慶應義塾大学
東京大学医科学研究所
福島大学

大豆が腸内細菌を介して免疫力を高める仕組みを解明

— 食事が「共生細菌のチームワーク」で腸の免疫を強化する新メカニズム —

慶應義塾大学大学院薬学研究科の服部きさら（博士課程修了）、同大学院丸田ひかり（博士課程在籍）、高橋大輔准教授、長谷耕二教授（東京大学医科学研究所 共生物学分野 教授、福島大学 農学類附属発酵醸造研究所 特任教授 兼任）らの研究グループは、慶應義塾大学、東京大学医科学研究所、福島大学をはじめとする国内複数機関との共同研究により、食事に含まれる大豆が腸内の特定の共生細菌（*Limosilactobacillus reuteri* と *Muribaculum intestinale*）の定着を促進し、この2種の細菌が協力して小腸パイエル板^{*1}の免疫細胞（濾胞性ヘルパーT細胞^{*2}）を活性化することで、幅広い細菌に結合できる「多応答性IgA抗体^{*3}」の産生を誘導することを発見しました。さらに、*L. reuteri* がT細胞受容体に認識される抗原として、*M. intestinale* が樹状細胞からのIL-1 β 産生を促すアジュバント（補助剤）として機能するという、2菌種の「役割分担」による協調メカニズムを解明しました。大豆食により誘導された多応答性IgAは、腸内細菌叢の恒常性維持に寄与するとともに、サルモネラ菌をはじめとする病原菌に対する感染防御能を高めることも明らかにしました。

本研究は、食事と腸内細菌が協調して粘膜免疫を形作る「食事-腸内細菌-免疫軸」の実像を分子レベルで明らかにしたものであり、将来的には、腸内細菌叢の正常化と感染症予防を両立する新たな機能性食品・プロバイオティクス戦略の開発や、離乳期の栄養に基づく予防医学への応用につながることを期待されます。本研究成果は2026年5月20日に、国際学術誌 *Immunity* に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- 大豆が腸内細菌叢を変化させ、特定の2菌種の定着を促進することを発見：離乳期のマウスに大豆を含む飼料を与えると、小腸の細菌叢構成が変化し、*L. reuteri* と *M. intestinale* が選択的に増殖・定着することを明らかにしました。
- 2菌種の「役割分担」による免疫誘導メカニズムの解明：*L. reuteri* がTfh細胞に認識される抗原を提供し、*M. intestinale* がIL-1 β 産生を介したアジュバントシグナルを供給するという、2菌種の機能的な役割分担を解明しました。無菌マウスを用いたノトバイオーム実験^{*4}により、両菌の共存下でのみTfh細胞とIgA産生B細胞が誘導されることを実証しました。
- 多応答性IgA抗体の産生と感染防御能の実証：大豆食により誘導されたIgA抗体は、共生細菌だけでなく病原菌（サルモネラ菌）にも結合する「多応答性」を示しました。IgA欠損マウスへの受動免疫実験により、この多応答性IgAがサルモネラ感染に対する防御能を付与することを確認しました。

2. 研究の背景

私たちの腸内には約 40 兆個の共生細菌が生息しており、宿主の健康維持に重要な役割を果たしています。なかでも分泌型 IgA 抗体^{※5}は、腸内細菌叢の構成を制御し、宿主と共生細菌の共存関係を維持する中心的な役割を担っています。小腸のパイエル板では、濾胞ヘルパーT (Tfh) 細胞が胚中心反応を駆動することで、高親和性の IgA 抗体が産生されることが知られています。パイエル板の Tfh 細胞は無菌マウスではほとんど観察されず、腸内細菌依存的に分化することが知られていますが、どの腸内細菌が、どのようなメカニズムで、どのような食事環境下で Tfh 細胞の分化を誘導するのかは十分に解明されていませんでした。特に、離乳期は腸内細菌叢の構築と粘膜免疫系の成熟が同時に進行する重要な時期であり、この時期の食事が腸管免疫の長期的な応答様式にどのような影響を及ぼすかは、未解明の重要課題として残されていました。

3. 研究の内容・成果

本研究では、離乳期の食事成分スクリーニング、腸内細菌叢解析、無菌マウスを用いたノトバイオート実験、TCR/IgA ハイブリドーマ解析、シングルセル RNA-seq、感染防御実験を組み合わせ、以下 (1) ~ (5) により、大豆→腸内細菌→Tfh 細胞→多応答性 IgA→感染防御という一連の「食事-腸内細菌-免疫軸」を体系的に実証しました。

(1) 大豆がパイエル板の Tfh 細胞と IgA 応答を増強する

離乳期のマウスに精製飼料 (AIN-93G) を与えると、パイエル板の Tfh 細胞、胚中心 B 細胞、IgA 陽性 B 細胞が著しく減少しました。一方、非精製飼料 (CE-2) では正常な応答が維持されました。CE-2 飼料の原材料を個別に AIN-93G に添加してスクリーニングした結果、大豆粉の添加のみがこれらの免疫応答を回復させることを見出しました (図 1)。この効果は無菌マウスでは消失し、M 細胞^{※6} 欠損マウスおよび Tfh 細胞欠損マウスでも観察されなかったことから、大豆の免疫増強効果は腸内細菌依存的かつ M 細胞-Tfh 細胞経路を介していることが示されました。

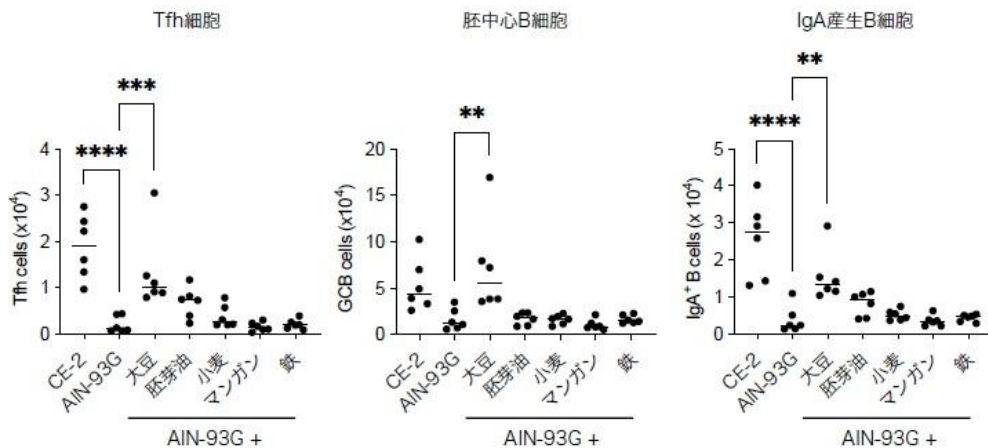


図 1 大豆がパイエル板の濾胞ヘルパーT (Tfh) 細胞および IgA 応答を増強する

離乳期マウスに、通常飼料 (CE-2)、精製飼料 (AIN-93G)、または AIN-93G に CE-2 の主要原材料 (大豆粉、コーン胚芽油、小麦粉、マンガン、鉄) を個別に添加した飼料を給与し、3 週間後に小腸パイエル板の Tfh 細胞数 (左)、胚中心 B 細胞数 (GCB, 中央)、IgA 産生 B 細胞数 (右) を解析した。CE-2 群に比べ AIN-93G 群ではいずれも顕著に減少したのに対し、AIN-93G に大豆粉のみを添加した群で選択的に応答が回復した。

(2) 大豆は *L. reuteri* と *M. intestinale* の定着を促進する

大豆食マウスの腸内細菌叢を 16S rRNA 解析で解析したところ、細菌叢の構成が CE-2 飼料摂食マウスに近づき、特に *L. reuteri* と *M. intestinale* の 2 菌種が選択的に増加し、パイエル板の Tfh 細胞数と正の相関を示しました。無菌マウスを用いたノトバイオーム実験により、この 2 菌種の同時定着下でのみ Tfh 細胞と IgA 応答が誘導されることを証明しました (図 2)。 *M. intestinale* を、飼育施設で存在量が最も豊富な *F. rodentium* に置き換えた置換実験では応答が再構成されなかったことから、本協調作用は *M. intestinale* に特異的であることが確認されました。

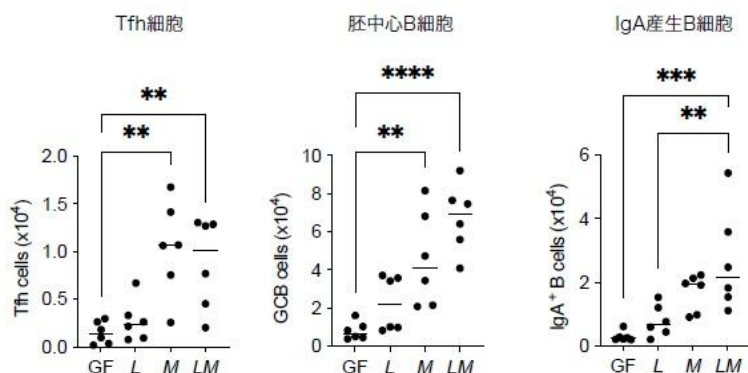


図 2 *L. reuteri* と *M. intestinale* は協調して Tfh 細胞の分化と IgA 産生を促す

無菌 (germ-free; GF) マウスに *L. reuteri* 単独 (L)、*M. intestinale* 単独 (M)、または両者を同時 (LM) に経口接種してノトバイオームマウスを作製し、4 週間後にパイエル板の Tfh 細胞、胚中心 B 細胞、IgA 産生 B 細胞を解析した。GF 群および単独定着群ではいずれの細胞も誘導されなかったのに対して、LM 共定着群でのみすべての細胞が有意に増加し、両菌種の協調作用が必要であることが示された。

(3) *L. reuteri* が抗原、*M. intestinale* がアジュバントとして協働する

Tfh ハイブリドーマ 81 クローンの抗原特異性を解析した結果、全クローンの 10%以上が *L. reuteri* に反応性を示したことから、*L. reuteri* がパイエル板 Tfh レパートリーの主要な抗原源として機能していることを明らかにしました。一方、*M. intestinale* は骨髄由来樹状細胞からの IL-1 β 産生を強力に促進し、アジュバントとして機能していました (図 3)。パイエル板のシングルセル RNA-seq 解析でも、大豆食群の cDC (Conventional Dendritic Cell) のサブセットで IL-1 β 遺伝子の発現上昇が確認され、2 菌種の「抗原-アジュバント」役割分担が分子レベルで裏付けられました。

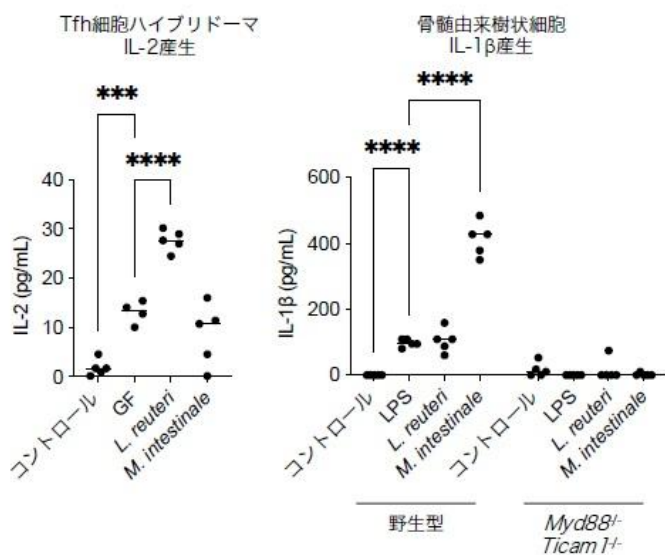


図 3 *L. reuteri* は Tfh 細胞に対する抗原として、*M. intestinale* は IL-1 β 産生を介したアジュバントとして機能する

(左) パイエル板由来 Tfh 細胞ハイブリドーマを、GF マウス由来、*L. reuteri*、または *M. intestinale* を定着させたマウス由来の小腸内容物でパルスした抗原提示細胞と共培養し、上清中の IL-2 濃度を ELISA で測定した。*L. reuteri* 刺激下でハイブリドーマからの IL-2 産生が最も強く誘導され、*L. reuteri* 由来抗原が Tfh 細胞に cognate に認識されていることが示された。

(右) 野生型および *Myd88*^{-/-} *Ticam1*^{-/-} 二重欠損マウス (Toll 様受容体シグナル伝達経路を欠失する) 由来骨髄由来樹状細胞を、培地のみ (NC)、LPS (リポ多糖)、*L. reuteri*、*M. intestinale* でそれぞれ刺激し、上清中の IL-1 β 産生量を測定した。野生型骨髄由来樹状細胞では *M. intestinale* 刺激により著明な IL-1 β 産生が誘導されたが、*Myd88*^{-/-} *Ticam1*^{-/-} BMDC では完全に消失した。これは *M. intestinale* が *MyD88*/TRIF 依存的な TLR シグナルを介して IL-1 β 産生を促進し、アジュバントとして機能することを示す。

(4) 食事と菌のシナジーによる「食事+プロバイオティクス」戦略の実証

L. reuteri と *M. intestinale* の保有量が低い飼育施設のマウスに対し、大豆食下で2菌を経口接種すると、パイエル板の Tfh/IgA 応答が回復しました。一方、精製飼料 (AIN-93G) 下では2菌の経口接種を行っても定着自体が成立せず、免疫応答も誘導されませんでした。この結果は、大豆由来の栄養環境が2菌種の定着土壌として必須であり、「食事」と「菌」が相乗的に作用して初めて腸管免疫が強化されることを示しています。すなわち、単なるプロバイオティクス投与ではなく、食事との組み合わせが鍵となることが明らかになりました (図4)。

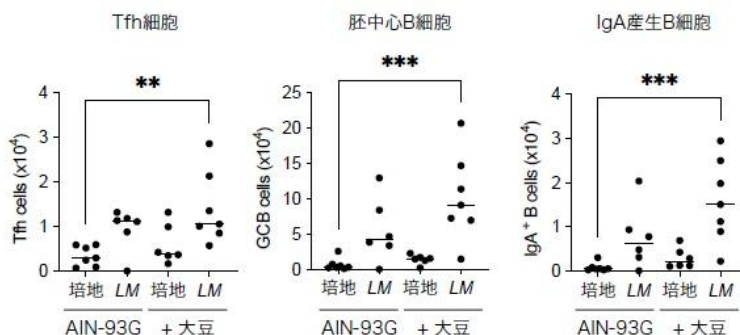


図4 大豆と *L. reuteri*、*M. intestinale* 経口接種の併用でのみ Tfh/IgA 細胞誘導が回復する

L. reuteri と *M. intestinale* の保有量が低い飼育施設由来マウスを用い、精製飼料 (AIN-93G) または大豆添加 AIN-93G 飼料 (+大豆) の給餌下で、*L. reuteri* と *M. intestinale* 混合菌液 (LM) または細菌培養培地のみ (培地) またはを経口接種し、4週間後にパイエル板の Tfh 細胞、胚中心 B 細胞、IgA 産生 B 細胞を解析した。AIN-93G 下では *L. reuteri* と *M. intestinale* 投与によっても Tfh/IgA 細胞は誘導されず、大豆食単独でも応答は不十分であり、大豆食と、*L. reuteri* と *M. intestinale* 経口接種を併用した群でのみ顕著な応答が認められた。これは食事 (栄養環境) と腸内細菌の組み合わせが粘膜免疫の増強に必須であることを示す。

(5) 大豆食が誘導する多応答性 IgA はサルモネラ菌感染を防御する

L. reuteri と *M. intestinale* ノトバイオームマウスから樹立した IgA ハイブリドーマを解析したところ、複数のクローンが *L. reuteri* と *M. intestinale* に加え、サルモネラ菌、大豆タンパク、LPS、フラジェリンなど多様な抗原に交差反応性を示す「多応答性 IgA」であることが判明しました。IgA 欠損マウスにこの多応答性 IgA 抗体を受動投与すると、サルモネラ菌感染に対する生存率が有意に延長されました (図5)。これにより、食事により誘導される多応答性 IgA が、腸内細菌叢の恒常性維持と感染防御の両機能を併せ持つことが初めて実証されました (図6)。

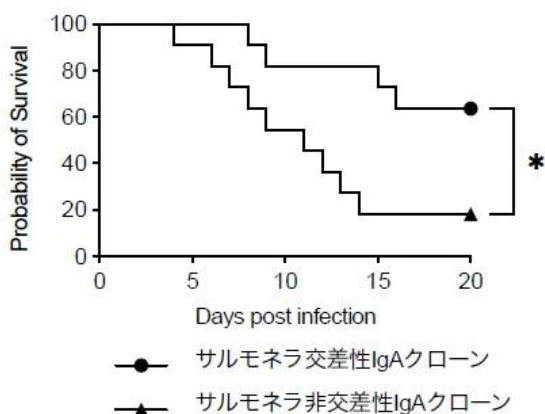


図5 大豆と *L. reuteri* と *M. intestinale* が誘導する多応答性 IgA はサルモネラ菌感染に対する防御能を付与する

L. reuteri と *M. intestinale* のノトバイオームマウスから樹立した IgA ハイブリドーマから、*Salmonella Typhimurium* (サルモネラ) に交差反応性を示す多応答性 IgA クローン (●) と、サルモネラに反応しない非交差性 IgA クローン (▲) をそれぞれ選別した。各クローン由来モノクローナル IgA を IgA 欠損マウスへ受動投与後、*S. Typhimurium* を経口感染させ、20日間の生存率を比較した。多応答性 IgA 投与群では非交差性 IgA 投与群と比較して生存率が有意に延長され、大豆食により誘導される多応答性 IgA が共生細菌叢のみならず病原菌に対する感染防御も担うことが示された。

4. 今後の展望

本研究は、日常的に摂取する大豆が腸内細菌の「チームワーク」を介して腸管免疫を強化するという、食事と免疫の新たな連関を明らかにしました。特に、離乳期の食事が腸管免疫の長期的なセットポイントを規定する可能性を示したことは、乳幼児の栄養指針や予防医学への応用展開につながる重要な知見です。*L. reuteri*と*M. intestinale*はヒトの腸内にも存在する細菌であり、大豆以外の豆科植物でも類似の効果が観察されていることから、今後の応用可能性として以下が挙げられます。

- 「食事+プロバイオティクス」戦略の開発：大豆などの豆科食材と特定の共生細菌を組み合わせることで、腸内細菌叢の正常化と粘膜免疫の強化を目指した機能性食品・医薬品開発が期待されます。
- 多応答性 IgA 抗体を活用した感染症予防：共生細菌と病原菌の両方に結合する IgA の誘導機序を応用し、幅広い病原体に対する粘膜ワクチンや経口免疫療法への展開が期待されます。
- 乳幼児期の栄養指導・予防医学への応用：離乳期の食事構成が長期的な腸管免疫の応答様式を規定するという知見は、離乳食・補完食の設計指針の科学的根拠となることが期待されます。

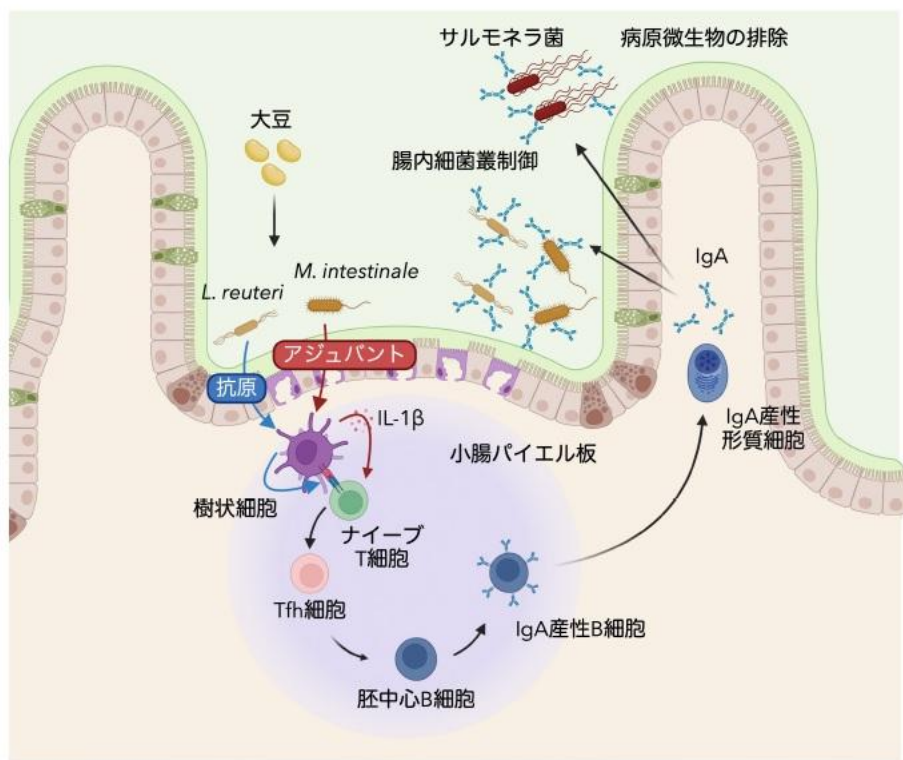


図6 大豆が腸内細菌の協調作用を介してパイエル板免疫を増強し、多応答性 IgA を誘導するモデル

離乳期に大豆を摂取することで、小腸内で *L. reuteri* と *M. intestinale* が選択的に増殖・定着する。両菌は M 細胞を介してパイエル板に取り込まれ、*L. reuteri* は Tfh 細胞に認識される抗原を提供し、*M. intestinale* は樹状細胞からの IL-1 β 産生を介したアジュバントとして機能することで、Tfh 細胞 - 胚中心 B 細胞 - IgA 産生形質細胞の連携を駆動する。誘導される分泌型 IgA は共生細菌に加え、サルモネラ菌などの病原菌にも結合する多応答性を示し、腸内細菌叢の恒常性維持と病原微生物の排除という二つの機能を併せ持つ。

5. 論文情報

【タイトル】 Dietary soy shapes the microbiome to induce commensal-specific T follicular helper cells and IgA production

【著者】 Kisara Hattori-Muroi[†], Hikari Maruta[†], Daisuke Takahashi^{†*}, Yusuke Kinashi, Kouya Hattori, Yuma Kabumoto, Yumiko Fujimura, Satoshi Tsukamoto, Koichiro Suzuki, Hiroyuki Oguchi, Yumi Ogihara, Yotaro Kodaira, Emi Hayashi, Kokona Takano, Seiga Komiyama, Naoki Morita, Hanako Naganawa-Asaoka, Yuki Oya, Yuka Saito, Wakana Ohashi, Shunsuke Kimura, Reiko Shinkura, Tsukasa Matsuda, Koji Hase* ([†]equal first authors, ^{†*}corresponding authors)

【掲載誌】 Immunity

【DOI】 10.1016/j.immuni.2026.04.013

【URL】 [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(26\)00175-5](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(26)00175-5)

6. 用語解説

※1 パイエル板

小腸の粘膜下に存在するリンパ組織で、腸管免疫応答の開始点として機能します。表面のM細胞が腸内細菌を取り込み、内部の免疫細胞に抗原を提示することで、IgA抗体の産生やT細胞の分化を誘導します。

※2 濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞

リンパ組織の胚中心に局在するCD4陽性T細胞の一種で、B細胞の抗体産生を助ける役割を担います。転写因子Bcl-6とケモカイン受容体CXCR5の発現を特徴とし、高親和性抗体の産生に不可欠です。

※3 多応答性IgA抗体

特定の1種類の抗原だけでなく、複数の異なる細菌種や分子構造に結合できるIgA抗体のことです。腸内細菌叢の広範な制御や、未知の病原菌に対する初期防御に寄与すると考えられています。

※4 ノトバイオート実験

無菌環境で飼育したマウスに、特定の既知の細菌のみを人為的に定着させる実験です。個々の細菌が宿主の免疫系に与える影響を直接的に評価できる実験系として広く用いられています。

※5 分泌型IgA抗体

腸管粘膜から管腔側に分泌される抗体で、腸内細菌叢の恒常性維持と病原体に対する初期防御に重要な役割を果たします。T細胞依存的経路で産生されるIgAは体細胞超変異を経て高親和性を獲得し、特異性と多応答性の両立を実現します。

※6 M細胞

M細胞は、パイエル板を覆う上皮層に存在する特殊な上皮細胞です。トランスサイトシス機能が発達しており、管腔側から腸内細菌や食事由来成分などを取り込み、パイエル板内の抗原提示細胞へ受け渡す役割を担っています。

<本研究に関するお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 准教授

高橋 大輔 (たかはし だいすけ)

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

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 教授・東京大学医科学研究所 共生生物学分野 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)

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

<本リリースの配信元>

慶應義塾 広報室

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

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/>

福島大学 総務課 広報・渉外室

<https://www.fukushima-u.ac.jp/>