

研究課題名	食物アレルギーにおける免疫記憶の機序解明		
フリガナ	アダチ タカヒロ		
代表者名	安達 貴弘		
所属機関（機関名） （役職名）	東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授		
共同研究者	氏 名（フリガナ）	所属機関・役職名	役割分担
	戸村道夫 （トムラミチオ）	大阪大谷大学・教授	免疫細胞のプロファイルイン グ
	中村公則 （ナカムラキミノリ）	北海道大学 准教授	腸管バリア機能の解析
本助成金による発 表論文，学会発表	食物アレルギー及び自己免疫疾患における IgA の影響 小竹 久仁彦, 安達 貴弘 日本食品免疫学会設立 15 周年記念学術大会 2019 年 11 月 19 日 IgA deficiency causes spontaneous enteritis 安達貴弘、渡部太郎、永石宇司、渡邊 守、烏山 一、吉川宗一郎 第 48 回日本免疫学会学術集会、浜松 2019 年 12 月 13 日		

研究結果要約

食物アレルギーにおける抗原特異的 IgE 産生機序を明らかにすることを目的とした。IgE を過剰に産生する IgE ノックインマウスおよび腸管バリア機能に重要な IgA を欠損したマウスを用いて、食物アレルギーモデルを検討し、IgA 欠損マウスにおいて食物アレルギーが C57BL/6 のバックグラウンドでも起こることを明らかにした。一方、IgE を高産生する IgE ノックインマウスでは一時的なアナフィラキシーは見られるが、IgA へのクラススイッチが起こり、トレランスが誘導された。これらの結果は IgA が食物アレルギーの回避に重要なことを強く示唆している。また、その腸内細菌を解析したところ、正常マウスと比べ、変化していることを明らかにした。IgA 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ、抗原感作によってより多くの抗原特異的 IgE 産生細胞が誘導されることを見出した。カルシウムバイオセンサーを発現するマウスより 3 次元培養系エンテロイドを作製し、生体外にて腸管上皮細胞の細胞内カルシウム動態を可視化できる再構築系を樹立した。さらに、カルシウムバイオセンサーマウスに食物アレルギーを誘導し、その時のパイエル板の B 細胞の活性化の様子を生体イメージングにより経時的に可視化し、経時変化を明らかにした。以上のように食物アレルギーにおける抗原特異的 IgE 産生を詳細に調べる基盤が確立された。

研究目的

食物アレルギーは食物抗原に一旦感作されて免疫記憶が成立してしまうと抗原を摂取するたびにアレルギー症状が惹起されてしまう。しかし、その治療方法としては、私がコメアレルギーを研究していた 25 年前から今日に至るまで、アレルギーの原因となる食物を避けるといった対処療法が、いまだ主流である。少量の抗原を投与する減感作療法も行われているが、根本的な解決には至っていない。食物アレルギーによる死亡事故も毎年のように、数件起きている。先日、厚生労働省がアレルギー疾患に対する戦略を策定し、“革新的治療の実現”や“防ぎ得た死をゼロに”を目標に掲げ、本格的な対策が求められている。通常は、食物抗原により制御性 T 細胞が誘導され¹⁾、経口免疫寛容がされる。しかし、腸管のバリア機能が破綻すると、食物が体内に侵入し、免疫反応が惹起され、アレルギーを発症すると考えられている。我々は、免疫細胞の動態のみならず、活性化、さらには細胞標識までの可視化できる 6D 生体イメージングを確立し^{2,3)}、さらに免疫記憶の成立する機序の一端を解明している（論文投稿中、論文準備中）。これを基盤として、食物アレルギーにおける免疫記憶の機序を詳細に解明できれば、そこを標的として食物抗原特異的に免疫記憶をリセットする根本的な治療法の開発ができるのではないかと考えた。“免疫記憶”という言葉は免疫の一つの特徴としてよく知られているが、実はその実体についてはよくわかっていないことも多い。そこで本研究では、食物アレルギーにおいて免疫記憶が成立および維持される機序を

一細胞レベルの解析で明らかにし、食物抗原特異的に免疫記憶をリセットする根本的な治療法開発を目的とする。

研究計画及び研究手法

食物アレルギーモデルの構築

これまでは Blb/c のバックグランドのマウスがアレルギーの研究にはよく使われてきたが、C57BL/6 のバックグランドのマウスでは遺伝子改変マウスが多数存在し、詳細な機能解析が可能となるので、まずは、C57BL/6 を使って、食物アレルギーのモデル系の構築を試みた。食物アレルギーの検出系として、IgE を過剰に産生する IgE ノックインマウス⁴⁾をドイツ・マルブルグ大学 Yu 博士より供与していただき、腸管バリア機能に重要な IgA を欠損したマウスは CRISPR/Cas9 によるゲノム編集法で IgA 重鎖の定常領域を欠失したマウスを独自に樹立した（論文投稿中）。これら 2 系統の遺伝子組換えマウスを用いて、食物アレルギー誘導の実験を行った。IgE ノックインマウスにおいては、さらに鶏オボアルブミン(OVA)に特異的な T 細胞受容体を持つ OT-2 マウスと交配し、OVA による免疫応答を高めたマウスを用いた。OVA (50 μ g) を抗原として水酸化アルミニウム (alum) アジュバンドでゲル化したものを 0.3ml のリン酸バッファーに懸濁して、マウス腹腔に免疫し、2週間後にさらに追加免疫を行った。さらに1週間後に、ゾンデでリン酸化バッファーに溶解した OVA (30 μ g) 投与、あるいは5%OVAを含む餌を自由摂取させ、体温の低下、糞便の様子などを経時的に観察した。

IgE 産生細胞の検出系の確立

食物アレルギー誘導時に、感作された抗原特異的な IgE 産生細胞を特定する目的で、IgA 欠損マウスを用いて、OVA/alum で抗原感作を行い、抗原特異的 IgE 産生細胞がどの程度誘導されているか、フローサイトメトリーにより IgE 陽性細胞を、さらに Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) アッセイにより、抗原特異的 IgE 産生プラズマ細胞を調べた。そこで、沢山の抗原特異的 IgE 産生細胞を誘導できる IgA 欠損マウスの優位性を生かして、IgE 産生細胞の生体内動態の解明と生体内動態情報に基づく IgE 産生細胞の性状の詳細解析によりアレルギー発症の本体に迫るために、IgA 欠損マウスと生体内の臓器連関、免疫細胞移動を可視化して細胞動態を追跡できる光変換蛍光タンパク質 KikGR マウス⁵⁾を掛け合わせて IgA 欠損 KikGR マウスを取得することにした。また、取得した細胞の詳細解析のために、単細胞遺伝子発現解析系の導入確立と、免疫細胞のプロファイルリングのためにマサイトメトリーCyTOF 評価系の確立を行った。

食物アレルギーの可視化解析

これまでに独自に樹立した細胞系譜特異的カルシウムバイオセンサーYellow Cameleon 3.60 (YC3.60) 発現マウスを用いた 5 D(x、y、z、時間、カルシウムシグナル)生体イメージングシステムを構築しており、腸管のリンパ組織であるパイエル板や腸管上皮での生体イメージングを確立してきた⁶⁾。YC3.60 は一分子内に CFP (シアン蛍光タンパク質) と Venus (YFP:黄色蛍光タン

パク質の円順列変異体) とその間に存在するカルモジュリンのカルシウム結合部位からなり、カルシウムイオンと結合することにより構造変化し、CFP のみを励起した場合、カルシウムイオンに依存して 2 つの蛍光タンパク質が隣接することにより、FRET (蛍光共鳴エネルギー移動) によりが起こり、シアンから黄色に、色の変化が起こる(図 1 を参照)。これを利用して細胞内カルシウムイオン濃度変化をモニターできる。B 細胞特異的にカルシウムバイオセンサーを発現させた CD19-Cre/YC3.60 マウスを用いて、食物アレルギーが起こっているときに、生体内でどのように免疫細胞の活性化が起きているか、共焦点レーザー顕微鏡にて、可視化解析を行った。アレルギーは上記で確立した方法を用いて、OVA/alum で免疫後、ゾンデで OVA を投与し、458nm のレーザーで励起し、YFP と CFP の蛍光の画像を取得し、YFP/CFP の ratio でカルシウムシグナリングをモニターした。また、取得した画像の解析にはニコンの NisElements を用いた。

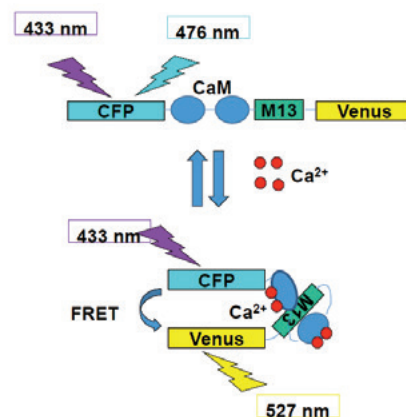


図1. カルシウムセンサーYellow Cameleon 3.60 (YC3.60) の構造
CFPとYFPの蛍光蛋白質の間にカルモジュリンのカルシウム結合部位を持っている。カルシウムの有無により構造変化を伴い、カルシウム結合状態ではCFPとYFPが隣接し、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)が起こり、励起波長433nm付近を用いた場合、蛍光がシアンから黄色にシフトする。この蛍光波長の変化を測定することにより、細胞内カルシウムイオン濃度をモニターすることができる。

食物アレルギー発症における腸管ネットワークのニッチとしての解析

申請に先立って、腸管上皮、免疫細胞、の生体イメージング系はこれまでに構築されていたが^{3,6)}、腸管神経系については不明な点も多かった。そこで、まずは腸管の神経細胞について神経細胞特異的にカルシウムバイオセンサーを発現する *Nestin-Cre/YC3.60* マウスを作出し、腸管神経叢であるアウエルバッハ神経叢、マイスナー神経叢、さらには腸管上皮近傍の神経終末の可視化を行い、さらにはそれらの生体イメージング系の構築を行ってきた⁷⁾。腸管の知覚神経の細胞体は、脊髄の後根神経節に存在し、また腸管上皮の1つである腸管内分泌細胞と直接シナプス様結合する迷走神経の知覚神経細胞体は下神経節に存在しているので、これらの神経細胞を調製して、*in vitro* の細胞培養系の構築を行った⁸⁾。

腸管オルガノイドを用いた再構築系の確立

食物アレルギーによる神経-免疫-上皮の腸管ネットワークの異常を生体外で可視化解析するために、腸管オルガノイドを用いた再構築系の樹立を目指した。まず、カルシウムバイオセンサーを発現するマウスから小腸を摘出し、オルガノイドを作成後、神経伝達物質であるアセチルコリンのアナログ体であるカルバミルコリン(CCh)刺激により、腸管上皮細胞内のカルシウム濃度がイメージングにより解析できるかを検討した。

IgA 欠損マウスにおける腸内細菌叢の解析

IgA 欠損マウスが腸内細菌叢に与える影響を

解析するために、野生型マウスおよび IgA 欠損マウスより糞便を採取し、便サンプルから細菌由来のゲノム DNA を抽出し、16SrRNA シーケンスにて腸内細菌叢組成を解析した。

抗原性特異的な記憶細胞の欠失方法の開発を予定していたが、解析手法の確立に本年度はとどまり、免疫記憶をリセットする方法の開発には着手できなかった。

結果と考察

食物アレルギーモデルの構築

OVA 特異的な T 細胞抗原受容体を持つ OT-2 と交配した IgE ノックインマウスでは予想に反し、OVA/alum で免疫したにもかかわらず、全く IgE 抗体価の上昇が見られなかった。このマウスの系では免疫応答が Th1 優位に傾き、Th2 応答がほとんど起こらなかったためであると考えられる。また、OVA 特異的な T 細胞抗原受容体のトランスジェニックマウスである OT-2 のバックグラウンドを持たない IgE ノックインマウスにおいても同様の実験を行い、免疫後、ゾンデで OVA を1日おきに継続的に投与したが、体温の低下が見られたのは初回のみで、アナフィラキシー反応が見られたが、以後はそのような反応は見られなくなった。継続的に採取した血清の抗体価を測定したところ、OVA 免疫により OVA 特異的 IgE 抗体価の上昇は検出されたが、ゾンデによる経口投与後、OVA 特異的 IgE 抗体価は低下し、IgA 抗体の産生の上昇が見られた。このことは、経口投与により OVA 特異的な抗体が IgE クラスから

IgA クラスへクラススイッチすることにより、トランスが誘導されたことを強く示唆している。一方、IgA 欠損マウスでは野生型のマウスと比べ、OVA/alum で免疫後、IgE ノックインマウスほどではないが、IgE クラスの特異抗体が野生型のマウスより高く検出された(図 2)。さらに OVA の経口投与により、体温の低下が見られ、野生型や IgE ノックインマウスと比べ、食物アレルギーが効率よく起きていることを示している。IgA 欠損マウスは C57BL/6 バックグラウンドマウスでも、食物アレルギーのモデル系として高感度に食物アレルギーが検出できることが判明した。

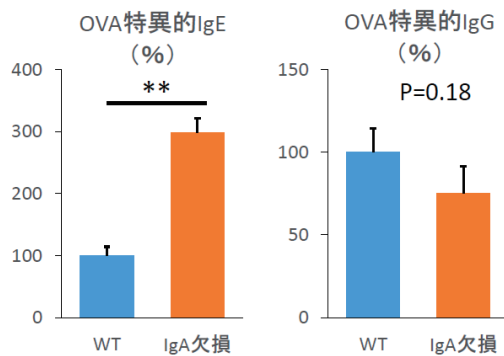


図2. OVA/alumを2週間の間隔で二度腹腔内投与し、抗原に感作したマウスの解析結果。免疫したWTマウス及びIgA欠損マウスのOVA特異的IgE及びOVA特異的IgG。*: $p<0.01$ 、エラーバーは平均値±標準偏差を表す。

IgE 産生細胞の検出系の確立

IgE 抗体産生細胞は短命であることや、検出出来る抗原特異的 IgE 産生細胞数が少ないことが、食物アレルギーを起こす中心的な役割を果たす IgE 産生細胞の性状解明を困難にしている。上記の IgE ノックインマウスによる検討から IgE 産生細胞は持続的な抗原刺激により IgA 産生細胞に容易にクラススイッチしてしまう可能性が考えられる。翻ると IgA 欠損マウスでは、IgE 産生細胞にクラススイッチできずに IgE 産生細胞が

野生型マウスよりも多数検出出来る可能性がある。実際、IgA 欠損マウスでは野生型のマウスと比べ、OVA/alum で免疫後には高い IgE 産生が認められた(図)。また、骨髄に移行した IgA 産生細胞が長期の IgA 産生を担うことはよく知られているが、我々は腸管組織で誘導された IgA 産生細胞が骨髄に移行することを光変換蛍光タンパク質 KikGR マウスの腸管組織の細胞を赤色にマーキングして追跡することで直接証明し報告している⁹⁾。そこで我々は、IgE 産生細胞も IgA 産生細胞と同様骨髄に移行することが、血中 IgE の維持に貢献している可能性を考えた。そしてその証明を行うために、抗原特異的 IgE 産生細胞が効率的に誘導できる事が期待できる IgA 欠損マウスの優位性を生かし、さらに、IgE 産生細胞の生体内動態の解明と生体内動態情報に基づいて取得した IgE 産生細胞の性状の詳細解析によりアレルギー発症の本体に迫るために、IgA 欠損マウスと KikGR マウスとの掛け合わせを行い、IgA 欠損のバックグラウンドで KikGR を発現するマウスを取得した。そして、IgA 欠損のバックグラウンドで KikGR を発現するマウスでの解析を進めるために、IgA 欠損マウスに OVA/Alum を 2 回感作した後に解析し、腸管、腸間膜リンパ節、脾臓、骨髄で IgE 産生形質細胞前駆細胞が誘導されることをフローサイトメトリーにより確認した。また、ELISPOT アッセイによる検出により、脾臓では 107 細胞当たり全 IgE 産生細胞は 400 個、OVA 特異的 IgE 産生細胞は 30 個、全 IgG 産生細胞は 2917 個、OVA 特異的 IgG 産生細胞は 248 個検出できた。以上の様に、IgA 欠損バックグラ

ウンドでの IgE 産生細胞の生体内細胞動態解析のためのマウスの取得し検出系を確立した。

また、取得した細胞の詳細解析のために、単細胞遺伝子発現解析系の導入確立と、マスサイトメトリーCyTOF 評価系の確立を行った。添付の図のようにマウスの免疫細胞をプロファイリングすることを可能にした(図 3)。

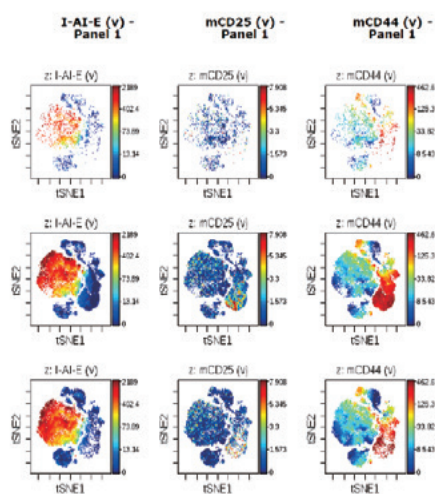


図3. シングル細胞レベルでの細胞表面抗原の網羅的な解析
マスサイトメトリー (Cytometry by Time-of-Flight: CyTOF) を用いて解析の各マーカーに対してシングル細胞レベルでの細胞表面抗原の網羅的な発現プロファイルの例

食物アレルギーの可視化解析

また B 細胞のみを可視化する CD19-Cre/YC3.60 マウスに OVA を免疫後、OVA を経口投与して食物アレルギーを誘導後、経時的に生体イメージングにより小腸パイエル板の B 細胞を観察したところ、直後ではあまり変化は見られなかったが、投与 2 日後に、細胞内カルシウム濃度が亢進している B 細胞が著しく増加していることが明らかになった(図 4)。これは B 細胞が活性化され、IgA へのクラススイッチが効率よく起きているためであると推測された。

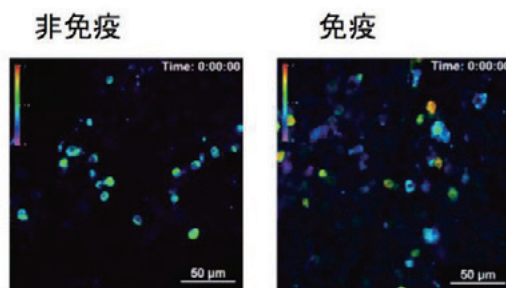


図4. 食物アレルギーの可視化解析。
免疫したCD19陽性可視化マウスに5%OVA 0.3mlを強制経口投与し、その2日後のパイエル板のイメージング画像。

食物アレルギー発症における腸管ネットワークのニッチとしての解析

腸管神経叢であるアウエルバッハ神経叢、マイスナー神経叢、腸管上皮近傍の神経終末で、神経特異的にカルシウムバイオセンサーを発現するマウスを用いた生体イメージングを行い、それぞれの部位で、神経細胞の活性化を可視化することに成功した(図 5)。また腸管上皮に多くの神経終末が存在していることが明らかとなり、これらが腸管内容物をセンシングしていることが推測された。

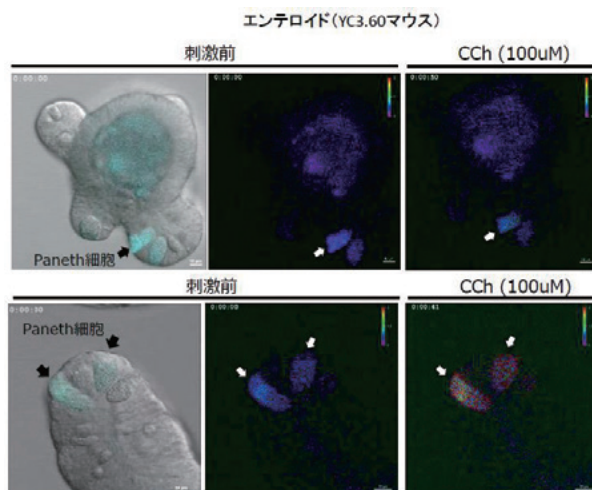


図5. カルシウムセンサーYC3.60発現マウスより構築したエンテロイド
全身性のYC3.60発現マウスの腸管を用いて、腸管エンテロイドを作製し、CCh刺激によるパネート細胞のカルシウムシグナルを測定した。刺激に応答して、細胞内カルシウムの上昇が見られた。

エンテロイド培養液中に $10\mu\text{M}$ を加えたところ、数秒で細胞内カルシウム濃度の上昇を示した。また、カルシウム濃度の上昇に伴い、抗菌ペプチド α ディフェンシンを含む顆粒を豊富に持つ Paneth 細胞の顆粒が分泌することを確認した。この結果は、今後、エンテロイドと腸神経細胞およびリンパ球などの免疫細胞との共培養を可能とすることで、神経—免疫—上皮の腸管ネットワークへの食物の関与が分子レベルで解析できる可能性を示した。

IgA 欠損マウスにおける腸内細菌叢の解析

16SrRNA シークエンス腸内細菌叢組成解析の結果、 β 多様性において IgA 欠損マウス群は、野生型と比較して異なる細菌叢組成を示し、また α 多様性の減少傾向と Parabacteroides、Ruminococcus 存在率の増加、Helicobacter 存在率の減少を示した。このことから IgA 欠損マウスは腸内細菌叢の破綻 (dysbiosis) を誘導することが明らかとなった。これらの結果は、IgA が腸内細菌叢の制御に重要なことを示しており、食物アレルギーにおいても影響を及ぼすことが推測された。

今後の課題

IgA 欠損マウスを用いることにより食物アレルギーが効率的に誘導できる系ができ、また IgE 陽性細胞も、フローサイトメーターで検出できるようになり、抗原特異的な IgE 陽性細胞が特定できるようになった。さらには ELISPOT アッセイにより、抗原特異的な IgE 産生細胞も高頻度で検

出できるようになった。さらに生体イメージングにより、食物アレルギー誘導時の B 細胞の活性化の経時的経過も明らかとなった。これらの細胞を指標として、食物アレルギーの詳細な機序解明、および、それらをターゲットにした抑制方法の開発が必要である。

学会や論文発表等の予定

Taro Watabe, Kunihiro Kotake, Toshihiko Kumazawa, Tomomi Aida, Kohichi Tanaka, Ryuichi Ono, Fumitoshi Ishino, Takako Usami, Takamasa Miura, Hiroko Kawasaki, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Kazuhiro Hirayama, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Takashi Nagaishi, and Takahiro Adachi.

Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.論文投稿中

今後の研究活動について

食物アレルギーの発症機序が解明できれば、そこを標的として根本的な治療法の開発ができるのではないかと考え、本研究では、一細胞レベルの時空間的な解析で、食物アレルギーにおいて免疫記憶が成立および維持される機序を明らかにすること、それをもとにした抗原特異的な免疫記憶およびクラススイッチの制御法の確立を目的とした研究を行う。2019 年度の研究で、感作された抗原特異的な IgE 産生細胞が検出できるようになったので、CyTOF による解析、あるいはその細胞を単離し、詳細に解析することで、その

細胞の特徴を突き止める。IgA 欠損のバックグラウンドで KikGR を発現するマウスに OVA/Alum を 2 回感作した後に、腸管組織の細胞を赤色にマーキングした後、腸間膜リンパ節、脾臓、骨髄で赤色にマーキングされた IgE 産生形質細胞前駆細胞、あるいは IgE 産生形質細胞を検出することで IgE 産生細胞の生体内動態を明らかにする。また、骨髄の細胞を赤色にマーキングすることで、骨髄で長期間生存する細胞を同定する事が可能である。この検討により今まで不明であった IgE 産生細胞の生体内動態が明らかになる。さらに、赤色にマーキングされた細胞が検出された組織(骨髄と脾臓を想定)から分取した赤色の細胞を ELISPOT アッセイし、腸管から移行した抗原特異的 IgE 産生細胞を同定する。また食物アレルギーが誘導、あるいはトレランスが誘導されて回避されている状況で、生体イメージングにより生理条件下での細胞の活性化を可視化し、クラススイッチの時空間的解析により、その機序を明らかにする。またこれらの知見を基盤に、トレランスを誘導する食品成分、あるいは医薬品の開発を行い、食物アレルギーの予防法、治療法の開発に努める。

参考文献

- 1) Kim KS, Hong SW, Han D, Yi J, Jung J, Yang BG, Lee JY, Lee M, Surh CD. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016 Feb 19;351(6275):858-63.
- 2) Adachi T, Tsubata T. FRET-based Ca²⁺ measurement in B lymphocyte by flow cytometry and confocal microscopy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Mar 7;367(2):377-82.
- 3) Yoshikawa S, Takako Usami T, Kikuta J, Ishii M, Sasano T, Sugiyama K, Furukawa T, Nakasho E, Takayanagi H, Tedder TF, Karasuyama H, Miyawaki A, Adachi T. Intravital imaging of Ca²⁺ signals in lymphocytes of Ca²⁺ biosensor transgenic mice: indication of autoimmune diseases before the pathological onset. *Sci Rep.* 2016; 6: 18738.
- 4) Lubben W, Turqueti-Neves A, Okhrimenko A, Stoberl C, Schmidt V, et al. IgE knock-in mice suggest a role for high levels of IgE in basophil-mediated active systemic anaphylaxis. *Eur J Immunol* 2013 43: 1231-1242.
- 5) Futamura K, Sekino M, Hata A, Ikebuchi R, Nakanishi Y, Egawa G, Kabashima K, Watanabe T, Furuki M, Tomura M. Novel full - spectral flow cytometry with multiple spectrally - adjacent fluorescent proteins and fluorochromes and visualization of in vivo cellular movement. *Cytometry A.* 2015 Sep; 87(9): 830–842.
- 6) Adachi T, Kakuta S, Aihara Y, Kamiya T, Watanabe Y, Osakabe N, Hazato N, Miyawaki A, Yoshikawa S, Usami T, Karasuyama H, Kimoto-Nira H, Hirayama K, M.-Tsuji N. Visualization of probiotic-mediated Ca²⁺ signaling in

- intestinal epithelial cells in vivo. *Front Immunol.* 2016; 7: 601.
- 7) Aihara Y, Fukuda Y, Osakabe N, Aida T, Tanaka K, Yoshikawa S, Karasuyama H, Adachi T. Visualization of mechanical stress-mediated Ca²⁺ signaling in the gut using intravital imaging. *Biosci Microbiota Food Health.* 2020 in press.
- 8) Nishimura Y, Fukuda Y, Okonogi T, Yoshikawa S, Karasuyama H, Osakabe N, Ikegaya Y, Sasaki T, *Adachi T. Dual real-time in vivo monitoring system of the brain-gut axis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Apr 2;524(2):340-345.
- 9) Rojas OL, Pröbstel AK, Porfilio EA, Wang AA, Charabati M, Sun T, Lee DSW, Galicia G, Ramaglia V, Ward LA, Leung LYT, Najafi G, Khaleghi K, Garcillán B, Li A, Besla R, Naouar I, Cao EY, Chiaranunt P, Burrows K, Robinson HG, Allanach JR, Yam J, Luck H, Campbell DJ, Allman D, Brooks DG, Tomura M, Baumann R, Zamvil SS, Bar-Or A, Horwitz MS, Winer DA, Mortha A, Mackay F, Prat A, Osborne LC, Robbins C, Baranzini SE, Gommerman JL. Recirculating Intestinal IgA-Producing Cells Regulate Neuroinflammation via IL-10. *Cell.* 2019 Apr;177(2):492-493.