

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
2. 研究開発課題名：腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発
3. 研究開発代表者： 本田 賢也（慶應義塾大学医学部）
4. 研究開発の成果

消化管には特有の免疫細胞が数多く存在する。我々はこれら消化管特有の免疫細胞の分化・機能に、強く影響を与える腸内細菌叢の探索にとり組んでいる。その為、消化管特有の免疫細胞サブセットの同定、そのレポーターマウスの作製と無菌化、ノトバイオート技術による機能的腸内細菌種の同定、同定した腸内細菌の単離とゲノム解読による **characterization**、疾患モデルマウスを用いた同定細菌の効果判定、という一連の実験系を構築してきた。この方法によってこれまでに、**Th17** 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌としてセグメント細菌を、**Treg** 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌としてクロストリジウム属菌をそれぞれ同定した。さらにこれらの研究を進展させるべく、本研究においては、以下の 4 項目についての研究を推進し、それぞれ結果を得た。

- (1)マウスクロストリジウム属菌と同等の作用を持つ、**Treg** 誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離する。
- (2)マウスセグメント細菌と同等の作用を持つ、**Th17** 誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離する。
- (3)**Th17** 細胞・**Treg** 細胞以外の、消化管にユニークな免疫細胞を同定し、その解析システムを確立する。更に、それらの細胞に影響を与える腸内細菌を同定・単離する。
- (4)免疫難病、特に慢性炎症性腸疾患とアレルギー疾患治療への応用を目指す。

Treg 誘導性ヒト腸内細菌として 17 菌株のクロストリジウム属菌を単離し、更にそのゲノム解読を行い **Treg** 細胞誘導メカニズムの一つとして短鎖脂肪酸の産生が重要である事を明らかにした。本年度は、17 菌株が **GVHD** に対する予防効果がある事（発表論文 1）、**Bacteroidetes** の増殖を抑制してクローン病モデルの発症抑制効果があること（発表論文 2）を確認した。

また一方、マウスセグメント細菌による **Th17** 細胞誘導メカニズムを検討し、消化管上皮への接着が重要であると考えられる結果を得た（発表論文 3）。大腸菌 **O157** も同様に、上皮への接着によって **Th17** 細胞を誘導すると考えられた。更に、潰瘍性患者由来ヒト便から 20 菌株の **Th17** 細胞誘導菌の単離に成功したので、そのメカニズムを検討し、この場合も消化管上皮への接着が重要であると考えられる結果を得た（発表論文 3）。したがって、**Th17** 細胞は上皮に接着する細菌に対する宿主免疫応答であると考えられた。

発表論文)

1. Mathewson ND, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. **Nat Immunol.** 17(5):505-13 (2016)
2. Ramanan D, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. **Science.** 352(6285):608-12. (2016)
3. Atarashi K, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. **Cell.** 163:367-380. (2015)