

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 幼児期の IgE 応答制御による腸内細菌仮説の検証
(英語) Microbiota regulates IgE-mediated allergic responses

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学 薬学部 准教授 金 倫基
所属 役職 氏名： (英語) Keio University, Faculty of Pharmacy
Associate Professor Yun-Gi Kim

実施期間： 平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

乳幼児期における抗生物質の投与はアレルギー疾患の発病率を上昇させることが知られており、乳幼児期の腸内細菌による適切な曝露が免疫系の正常な発達に重要であると考えられる。マウスの実験においても、無菌化や周産期・乳幼児期における抗生物質の投与が、血中の IgE 濃度を上昇させること、アレルギー性の気道炎症や食物抗原によるアナフィラキシー症状を悪化させることなどが報告されている。そこで本研究は、血中の IgE 濃度が通常マウスと比べて無菌マウスで高いことに着目し、ヒト幼児由来の腸内細菌から IgE 抑制菌（責任細菌）を探索し、マウス食物アレルギーモデルにおける責任細菌の効果を確認するとともに IgE 抑制メカニズムを解明することを目的とする。

本年度は、SPF、無菌マウスにおける血中 IgE 濃度を比較し、無菌マウスで血中 IgE 濃度が高いことをまず確認した。次に無菌マウスにヒト乳幼児由来の腸内細菌を移植し、ヒトマイクロバイオータ定着マウス（HM マウス）を作製した。HM マウスの中には血中の IgE 濃度に変化のあったものが確認された。

Early life and prenatal antibiotic exposures are known to increase the risk of allergic diseases, suggesting that early life exposure to environmental microorganisms is important event to develop and maintain balanced immune systems. Several mouse studies have also shown that germ free and antibiotics-treated mice have increased serum IgE level and enhanced disease severity such as allergic airway inflammation and food antigen-induced anaphylaxis. In this study, I try to find gut bacteria which have an ability to reduce serum IgE level. Also, I will elucidate the mechanisms by which the bacteria reduce serum IgE level.

In the past year, I compared the serum IgE level in SPF and GF mice and confirmed that serum IgE level was higher in GF mice than in SPF mice. Next, GF mice were colonized with human neonatal microbiota (HM mice). I found colonization with neonatal microbiota into GF mice affected serum IgE level.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 3 件）

1. **Kim YG**, Sakamoto K, Seo SU, Pickard JM, Gilliland MG 3rd, Pudlo NA, Hoostal M, Li X, Wang TD, Feehley T, Stefka AT, Schmidt TM, Martens EC, Fukuda S, Inohara N, Nagler CR, Núñez G. Neonatal Acquisition of Clostridia Species Protects Against Colonization by Bacterial Pathogens. *Science*. (2017) *in press*.
2. Sakamoto K, **Kim YG**, Hara H, Kamada N, Caballero-Flores G, Tolosano E, Soares MP, Puente JL, Inohara N, Núñez G. IL-22 controls iron-dependent nutritional immunity against systemic bacterial infections. *Science Immunol*. (2017) 2(8)

3. **Kim YG.**

Microbiota Influences Vaccine and Mucosal Adjuvant Efficacy.

Immune Network. (2017). 17(1):20-24.

4. **金倫基**、長谷耕二

マイクロバイオーームとアレルギー

小児内科 2017 年 1 月号 49 巻 1 号

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. マイクロバイオーーム修飾薬の開発動向, 金倫基, 第 39 回日本分子生物学会年会 もう一つの臓器、腸内細菌叢を“デザイン”せよ!, 2016/12/02, 国内.
2. Neonatal Acquisition of Clostridia Species Controls Colonization Resistance Against Bacterial Pathogens, Yun-Gi Kim, Keystone Symposia (Microbiome in Health and Disease), 2017/2/06, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし