



慶應義塾



2015年9月24日

株式会社ヤクルト本社

慶應義塾大学医学部

国立研究開発法人理化学研究所

## 炎症性腸疾患などに関与する免疫細胞の誘導メカニズムを解明 - Th17 細胞を誘導する 20 種のヒト腸内細菌の同定 -

### 発表概要

株式会社ヤクルト本社(社長 根岸孝成)の梅崎良則特別研究員(中央研究所)と慶應義塾大学医学部(医学部長 岡野栄之)の本田賢也教授(理化学研究所統合生命医科学研究センター消化管恒常性研究チームリーダー兼任)らを中心とする共同研究グループ(\*)は、Th17 細胞(注 1)が腸内細菌によって誘導されるメカニズムを世界に先駆けて解明しました。

Th17 細胞は、感染症への抵抗性、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)や、自己免疫疾患(注 2)の病態形成に密接に関わっている免疫細胞として知られています。これまでに同グループは、マウスの腸内常在細菌の一種であるセグメント細菌(注 3)が Th17 細胞を誘導し、感染症抵抗性を高めることを同定していましたが、これらの細菌が Th17 細胞を誘導するメカニズムは明らかになっておらず、関連疾患の理解や治療応用が進んでいませんでした。

今回の研究では、セグメント細菌が腸管上皮(注 4)に突き刺さるようにして強く接着しているユニークな形態的特徴に着目し検証することで、この上皮への接着特性が Th17 細胞の誘導に強く関与することを同定しました。この結果をもとに、ヒトの腸内細菌叢(注 5)において Th17 細胞を誘導する 20 種類の細菌の同定に成功しました。

今回の成果は、炎症性腸疾患の予見やプロバイオティクス開発への応用が期待されます。本研究成果は、科学雑誌『Cell』オンライン版(9月24日正午:米国東部時間)に掲載されます。

## 発表内容

### 1. 背景

感染症や自己免疫疾患は免疫系が強く関与している病気であり、その進行にはT細胞が重要な役割を担っています。リンパ球の一種であるT細胞には、様々な種類の分化したT細胞が存在しています。その中で、インターロイキン(IL)-17産生性T細胞(Th17細胞)は免疫反応を活性化する機能を持っています。Th17細胞は病原性細菌やカビなどの感染防御に働きます。一方で、Th17細胞は関節リウマチや炎症性腸疾患などの免疫疾患の病態にも関与すると考えられています。このTh17細胞は、健康なマウスの腸管に多く存在し、腸内細菌によって誘導されていることが知られています。

今回の研究に先だって 2009 年に同研究グループは、この Th17 細胞がマウス腸内常在細菌の一種であるセグメント細菌(Segmented Filamentous Bacteria、以下 SFB と略す)によって特異的に誘導されることを特定しました(Cell, 2009 Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205640>)。SFB は上皮に突き刺さるように強く接着する独特な形態的特徴を持ち、健康なマウス、ラットなど様々な脊椎動物の腸管に生息する細菌です。また、腸内感染症を引き起こす病原性細菌も Th17 細胞を誘導することが知られています。

しかしながら、これらの細菌が Th17 細胞を特異的に誘導するメカニズムは明らかになっておらず、関連疾患の理解やその治療応用が進んでいません。また、SFB はヒトの消化管には存在しないことが知られていて、Th17 細胞を誘導するヒト腸内細菌の探索が求められています。

### 2. 研究手法と成果

本研究では、マウスの腸管に土着するマウス由来 SFB(M-SFB)またはラットの腸管に土着するラット由来 SFB(R-SFB)を、無菌マウスまたは無菌ラット(注 6)に投与し、上皮接着の様子を観察しました。その結果、M-SFB はマウス小腸上皮に強く接着するのに対し、ラット小腸上皮には接着しませんでした。逆に、R-SFB は、ラット上皮には強く接着するのに対し、マウス上皮にはほとんど接着しませんでした。このときの Th17 細胞を調べたところ、M-SFB はマウスにおいてのみ、R-SFB はラットにおいてのみ Th17 細胞を誘導していました。この結果は、SFB の上皮接着が明らかな宿主特異性をもち、かつ、Th17 細胞誘導能力と強く相関していることを示唆しています。

本研究では、細菌の上皮接着と Th17 細胞の誘導の相関性について、他の細菌を用いた検証も行っています。例えば、マウスなどのげっ歯類に感染する病原性大腸菌 *Citrobacter rodentium* 菌(注 7)およびヒトにも感染する腸管出血性大腸菌 O157(注 8)は、腸管上皮に接着し、Th17 細胞を誘導することが知られています。一方、上皮接着に関わる *eae* 遺伝子(注 9)を変異させると、これらの細菌は上皮に接着しなくなり、Th17 細胞の誘導がほとんど

見られなくなりました。これらの結果からも、細菌による上皮接着が Th17 細胞の誘導に強く関係することが示唆されます。

次に、上皮接着細菌(M-SFB または *Citrobacter rodentium* 菌)を投与したマウスの上皮細胞における遺伝子発現を調べました。その結果、非接着細菌(R-SFB および *Citrobacter rodentium* 菌の上皮接着性のない変異株)投与マウスに比べ Th17 細胞誘導関連遺伝子の発現が上昇していました。この結果は、細菌による上皮への接着が、上皮細胞を活性化させて Th17 細胞の誘導に寄与していることを示唆するものです。

最後に本研究では、Th17 細胞を誘導するヒト腸内細菌の同定・分離を試みました。最終的にヒトの糞便に由来する 20 菌株の Th17 誘導菌を特定し、その単離培養に成功しました。この 20 菌株を投与したマウスの腸管上皮を観察したところ、Th17 細胞を誘導しない細菌に比べて、上皮により強く接着している様子が観察されました。

### 3. 今後の展開

本研究の成果は、Th17 細胞の関与が知られている炎症性腸疾患などの自己免疫疾患の予知、また腸管粘膜面で効率的に Th17 細胞を誘導するワクチンの設計、さらには感染症治療に対するプロバイオティクス開発に役立つと期待されます。

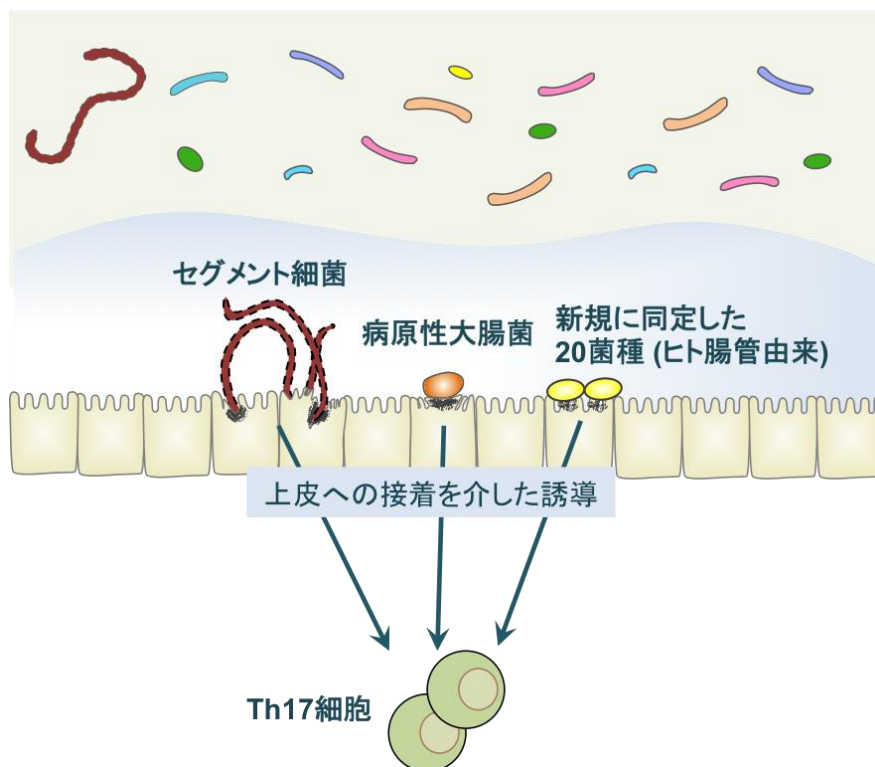


図: 研究成果の概要

## <用語解説>

### (注 1) Th17 細胞

Th17 細胞とは、宿主の免疫系に関わる T 細胞の一種で、インターロイキン 17 と呼ばれるサイトカインを産生する CD4 陽性 T 細胞です。免疫系を活性化させる役割を持っています。病原性細菌やカビの感染防御の役割を担うことが知られています。一方で、関節リウマチなどの自己免疫疾患や、炎症性腸疾患とも深く関与することが知られています。

### (注 2) 自己免疫疾患

通常の免疫反応では自分以外の異物を認識してそれを排除します。しかし、自己免疫疾患では過剰に免疫反応が起こり、自分自身の細胞や組織まで攻撃してしまう結果、炎症などの症状を引き起こしてしまいます。

### (注 3) セグメント細菌(SFB)

通常、英語では Segmented filamentous bacteria(略して SFB)と呼ばれています。SFB は、細菌細胞が糸状に連なったユニークな形態を持ち、先端が腸管上皮細胞に突き刺さるようにして強く接着しています。グラム染色性のある腸内細菌で、マウス、ラットなどを含む脊椎動物の腸管に常在します。マウス消化管において Th17 細胞を単独で強く誘導することが知られています。現在のところ、ヒトの腸管では検出されていません。

### (注 4) 腸管上皮

腸管粘膜面において、内容物と生体の境界に位置し、管腔内の栄養成分の吸収および外来異物の侵入に対する防御バリアとして働いている組織です。近年、腸管免疫系の発達にも重要な役割を担うことが分かってきました。

### (注 5) ヒト腸内細菌叢

ヒトの消化管には、数百種類、百兆個にのぼる腸内細菌の集団(細菌叢)が生息しています。腸内細菌叢はヒトの健康と病気に関係することが知られており、肥満や糖尿病などの代謝系の疾患、アレルギーや炎症性腸疾患などの免疫系の疾患との関係が明らかになっています。これらの疾患では、健康なヒトとは異なった腸内細菌叢が形成され(異なった細菌組成を持ち)、この細菌叢の変動がヒトの腸管細胞に作用して、病気を慢性化したり寛解したりすると言われています。

### (注 6) 無菌マウス、無菌ラット

内部を無菌状態に保つことのできる特殊な飼育装置(アイソレーター)内で滅菌した餌のもと飼育した、腸内細菌や皮膚などの常在菌を含め、細菌や微生物をまったく持たないマウス・ラットを言います。常在菌を持たないため、組織学的、免疫学的にいくつかの異常が見られます。

(注7) *Citrobacter rodentium* 菌

マウス・ラットにおいて腸内感染症を引き起こす病原性大腸菌です。その排除に、Th17 細胞が重要な役割を担うことが知られています。

(注8) 腸管出血性大腸菌 O157

志賀毒素と呼ばれる毒素を産生して、重篤な感染症を引き起こす病原性大腸菌の一種です。集団食中毒の原因菌として有名です。

(注9) *eae* 遺伝子

上皮細胞への接着に必要な Intimin というタンパク質を作る遺伝子です。この *eae* 変異株では上皮接着特性が失われます。

#### \* 共同研究グループ

慶應義塾大学医学部(本田賢也、新幸二、須田互)

理化学研究所統合生命医科学研究センター(本田賢也、田之上大、永野勇治、成島聖子、渡辺栄一郎、大野博司、陣野原俊、近藤隆)

株式会社ヤクルト本社中央研究所(梅崎良則、安藤稔、今岡明美、瀬戸山裕美、長森隆、石川英司、島龍一郎、原妙子、角将一)

ミシガン大学医学部(鎌田信彦、Gabriel Nuñez)

東京大学大学院新領域創成科学研究科(服部正平、須田互)

理化学研究所環境資源科学研究センター(豊岡公德)

岐阜薬科大学薬学研究科(杉山剛志、横山慎一郎、所俊志、森裕志)

麻布大学獣医学部(森田英利、長森隆、野口由里香)

コロンビア大学医学部(Ivaylo I. Ivanov)

マックスプランク進化人類学研究所(J. Gray Camp)

今回の研究の一部は、下記の研究課題の一環として行われました。

国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域名:「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」

研究者:本田賢也、森田英利、新幸二、須田互、成島聖子、田之上大、渡辺栄一郎

※平成27年4月1日に日本医療研究開発機構(AMED)が設立されたことにともない、本研究課題はAMEDに承継され、引き続き研究開発の支援が実施されます。