

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	腸内環境と免疫システム構築の統合的理解とその応用
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	本田 賢也

## 【研究目的】

消化管には約 1,000 種の細菌が、全体として腸内フローラを形成している。腸内フローラは宿主の免疫系に深く影響を与えることが知られており、実際、腸内フローラの構成不均衡 (dysbiosis) が様々な免疫疾患に関連していることが明らかになっている。腸内フローラを構成する細菌は、それぞれが異なる様式で宿主細胞に影響を与えている。従って腸内フローラの宿主への影響を真に理解し、医療や健康科学に応用するには、腸内フローラを構成する「個々の」菌種の役割を個別に把握していくことが重要である。近年、マウスの無菌化技術の向上により、ノトバイオートマウス (gnotobiotite: ある特定の微生物だけが存在するマウス) を作製することで、個々の細菌の影響を個別に検討することが容易になっている。またメタゲノム解析など、培養に依存しない腸内フローラの機能的解析も可能である。さらに重要なこととして、細菌学者の長年の努力により、我が国には腸内フローラから単離した細菌菌株のストックライブラリーが充実している。そして、宿主に強く影響を与える腸内細菌種を絞り込む手順も確立している。こうした技術・知識・マテリアル基盤を、新たな解析システムに活用することで、世界をリードする腸内フローラ研究を推進できる可能性がある。

消化管にはユニークな免疫細胞が数多くみられる。中でも、IL-17 を産生する“Th17 細胞”が、消化管に非常に多く存在し、粘膜バリアの維持に極めて重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。また一方で、免疫系を抑制する制御性 T 細胞 (“Treg 細胞”) も、マウス消化管粘膜に恒常的に多数存在し、炎症抑制性サイトカイン IL-10 等を産生することによって、消化管粘膜バリアシステムの維持に重要な役割を果たしている。消化管で生み出された Th17 細胞・Treg 細胞は、全身性の免疫応答にも影響を与えることも知られている。このため、消化管 Th17 細胞や Treg 細胞の数・機能を人為的に増加させたり減少させたりすることができれば、様々な疾患治療に応用できると考えられている。

これまでの我々の研究から、Treg 細胞と Th17 細胞がいずれも腸内細菌の存在によってその分化が制御されていることが明らかになっている (Nature, 455:808-12, 2008)。そして無菌マウスをベースとしたノトバイオート技術を応用することで、Th17 細胞分化を特異的に誘導するマウス消化管常在菌としてセグメント細菌を (Cell, 139:485-98, 2009)、Treg 細胞を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同定した (Science, 331:337-341, 2011)。

そこで本研究では、これらの研究を発展させる形で、ノトバイオート技術を用いて、Th17 細胞・Treg 細胞を誘導するヒト由来の腸内細菌種を同定し、自己免疫性炎症やアレルギー疾患に対する新しい治療法を開発することを目指して研究を推進する。具体的には、Treg 細胞や Th17 細胞を誘導するヒト腸内細菌種を探索し、同時にメタボロミックス・ジェノミックス等の幾つかの方法を組み合わせることで、Treg 細胞・Th17 細胞それぞれの分化を制御する細菌由来生理活性物質の同定を試みる。また、Treg 細胞・Th17 細胞以外にも、消化管を起点として分化誘導される様々な免疫細胞が存在する。例えば IL-22 や IL-5 を大量に産生して、粘膜バリア機能を補強する細胞集団が存在する。こうした様々な免疫細胞を特異的に誘導する細菌種を同定する。以上本研究においては、①各種レポーターマウスの作製とその無菌化、②ノトバイオート技術による個々の腸内細菌種の役割の解析、③オミックスによる生理活性物質の同定、という一連の方法によって、腸内環境による様々な免疫細胞誘導機構を統合的に理解し、鍵となる腸内細菌種およびその責任物質を明らかにすることを目指す。

#### 【総合評価】

○	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

#### 【所見】

##### ① 総合所見

消化管には 1,000 種類以上の細菌が存在し、一定のバランスをとった状態を維持している。この構成に不均衡が起ると、様々な免疫疾患をもたらす可能性が明らかになってきている。本課題は個々の腸内細菌の単離とその役割を明らかにすることを目指し、実施されている。その結果、ヒト消化管由来の 20 菌株以上の細菌の単離に成功し、それらの菌株混合液がマウスにおいて Treg 細胞を強力に誘導するという結果を得ている。さらに、それぞれの菌株を無菌マウスに投与することを繰り返し、最終的に Treg 細胞を誘導する 23 菌株の単離に成功している。今後は、IL-17 産生細胞や IL-22 産生細胞など他の免疫担当細胞に影響する腸内細菌も明らかにしていく予定であったが、この課題は CREST に移行した。今後の成果、発展に期待する。

論文発表も順調であり、研究の遂行マネジメントは適切だったと、と判断される。しかし、研究開始時に予定していた研究員が確保できなかったのは残念である。助成金も効果的に利用されたと思われる。

本研究の総説を書いていること、テレビ (NHK サイエンス Zero, 2011. 5. 28) で一般向きに解説していることなどから、成果の一般公表についても積極的な姿勢がうかがえる。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

消化管には 1000 種類以上の細菌が存在するが、その中から最終的に Treg 細胞を誘導する腸内細菌として 23 菌株の単離に成功している。したがって、期待どおりの研究進捗と思われる。しかし、CREST にこの課題が移行したので、今後の達成については守備範囲外となった。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

マウスで制御性 T 細胞数を増やす作用をもつ腸内細菌を同定して来たが、本研究ではそれをヒトに発展させる計画である。代表的な成果として、ヒト消化管由来の 20 菌株以上の細菌の単離に成功し、それらの菌株混合液がマウスにおいて Treg 細胞を強力に誘導するという結果を得ている。そして、それぞれの菌株を無菌マウスに投与することを繰り返し、最終的に Treg 細胞を誘導する 23 菌株の単離に成功している。このヒト腸内細菌の導入による制御性 T 細胞の誘導は、IL-10 や CTLA4 の発現上昇をもたらすことも示している。

今後は、IL-17 産生細胞や IL-22 産生細胞など他の免疫担当細胞に影響する腸内細菌も明らかにしていく方針であったが、CREST にこの課題は移行した。今後の成果、発展に期待する。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

消化管には 1000 種類以上の細菌が存在し、一定のバランスをとった状態を維持している。この構成に不均衡が起これると、様々な免疫疾患をもたらす可能性が明らかになってきた。本課題は個々の腸内細菌の単離とその役割を明らかにすることを目指している。

Treg 細胞や IL-17 産生細胞を誘導する菌株の単離に成功していることは、大きな社会的貢献に繋がる可能性があり、経済的な課題の解決への波及効果が見込まれる。すなわち、免疫系をある方向へ人為的にドライブする手段を得ることができ、新しい医療に貢献する可能性がある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (■行われた ・ □行われなかった)

論文発表も順調であり、研究の遂行マネジメントは適切だったものと判断される。しかし、研究開始時に予定していた研究員が確保できなかったのは残念である。これは移動する可能性が想定されていたことに起因するかもしれない。助成金も効果的に利用されたと思われる。

本研究の総説を書いていること、テレビ (NHKサイエンスZero, 2011. 5. 28) で一般向きに解説していることなどから、成果の一般公表についても積極的な姿勢がうかがえる。