

「クローン病における病原性共生菌と免疫応答の解明と臨床応用」

【研究概要】

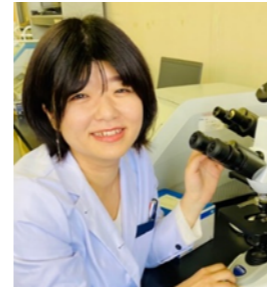
2010年以降、抗TNF- α 抗体薬等の新規の生物学的製剤の登場により、疾患キーサイトカインの制御が可能になり、治療成績は飛躍的に向上したが、基本的に未だ完治は望めない難治性疾患である(図1)。近年の16SリボソームRNA遺伝子を標的とした分子生物学的手法による腸内細菌叢の解析から、腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)がCD発症に寄与する可能性が指摘されているが、因果関係を含め、不明な点が多い(Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:599, 2012)。中でも、病原性と関連した性状を有するものの共生菌として腸管に定着する病原性共生菌の存在に注目が集まっている。病原性共生菌は健康人からも分離・同定され、その定着だけで発症に至る病原菌とは異なり、種々の要因との組み合わせによって、病原性に深く関与する共生菌と考えられている。CDについては、患者の腸管の炎症部において高頻度に分離される接着性侵入性大腸菌(Adherent-invasive Escherichia coli; AIEC)が報告されている。AIECは腸炎モデルマウスを悪化させるなどの明らかな病原性も相次いで報告されたが(Nat Microbiol. 5:116, 2020)、さらに我々は、この菌の存在が腸管の慢性炎症を持続させ、腸管線維化を誘発することを示した(Mucosal Immunol. 12:632, 2019)。このような病原性のある共生菌(病原性共生菌)に対する獲得免疫の関与はまだ十分に知られていない。そこで本研究は、このAIECの長期感染マウスから獲得免疫を誘導し、細菌特異的なモノクローナル抗体の確立を中心に行っていく。この研究を通し、病原性共生菌に対する生体防御応答としての役割を解明する目的病原性共生菌に対する獲得免疫応答の詳細が理解できれば、CDの治療応用のみならず、病原性共生菌との関連が示されている種々の疾患治療への応用に広がる研究と期待される。

【研究成果】

2021年より総合医学研究所の援助を頂き研究を進めており、CDの病態に関与する病原性共生菌に対する宿主獲得免疫の役割を解明し臨床応用を目指している。まず我々は、強力な抗生剤前処置を行うことでマウスにAIECの代表株であるLF82株を長期に維持する実験系の構築に成功し、さらに、同マウスの糞便中のLF82に結合するIgAが3週目以降に急激に産生され維持されることを見出した。一方、病原性を有しない一般大腸菌(HS株)は同様にマウスに定着はするもののIgA応答を誘導しないことが確認された。AIEC感染で産生されるIgA(抗AIEC-IgA抗体)は一般大腸菌には反応せず、AIECを的確に見分けて識別できることが確認された。さらにこの抗体がAIECに特徴的な病原抗原を認識していることがAIECのmutant株で示された。そして、ヒト大腸粘膜セルラインを用いたin vitroの研究では、抗AIEC-IgA抗体はAIECの粘膜への接着侵入を阻害する機能を要することが示された。抗AIEC-IgA抗体を臨床応用へ導くため、ハイブリドーマの作製、およびモノクローナルIgA抗体の作出に成功した。抗AIEC-モノクローナルIgA抗体は5 μ g/mlでAIECの上皮細胞への接着侵入阻害能を有することを確認した。さらに、AIECの組織定着の特徴の一つとされているバイオフィーム形成能に対する効果についても検討しており、抗大腸菌IgG抗体、アイソタイプIgA抗体と比較して有意にLF82株のバイオフィーム形成を阻害することを示した。

【今後の展望】

特定のヒト病原性共生菌に対する獲得免疫応答について詳細に解析した研究の報告は現在もほとんど少ない。本研究において、病原性共生菌と獲得免疫の詳細が示されれば、CDの治療応用のみならず、病原性共生菌と関連が示されている種々の疾患においても応用の余地のある研究に広がると期待される。本研究においては、今後、AIECの保菌者の簡便な診断、および常在細菌叢を乱さず、AIECのみを単独で狙い排他する「単細菌治療」の実現を目指し行っていく。



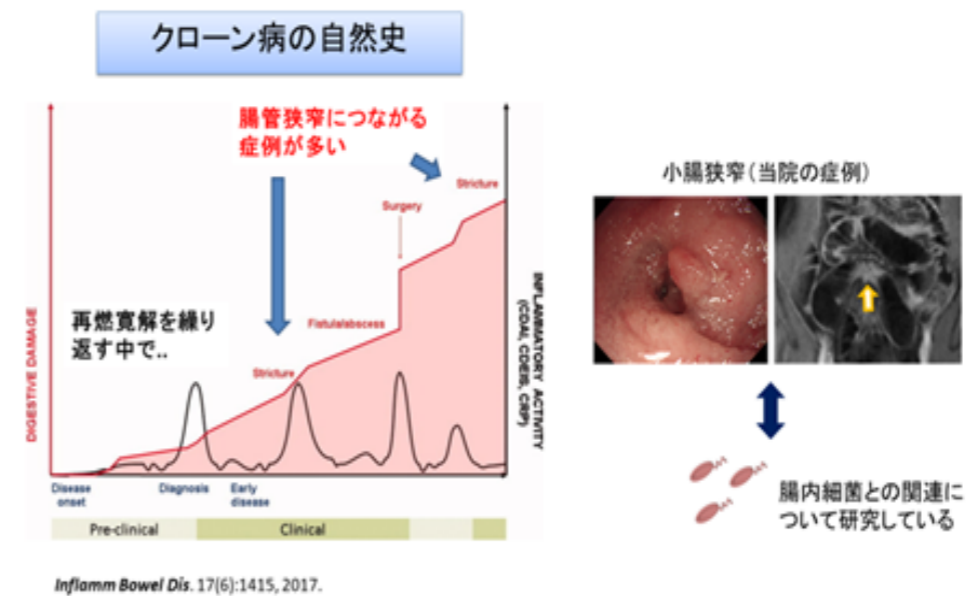
田中里佳
Tanaka Rika
生体防御学 大学院生



プロジェクトリーダー: 今井 仁
Imai Jin
医学部医学科総合診療学系健康管理学 講師



穂積勝人
Hozumi Katsuto
生体防御学 教授



Selected Papers,

1. Cyclic-di-AMP confers an invasive phenotype on Escherichia coli through elongation of flagellin filaments. Rika Tanaka, Jin Imai, Eiji Sugiyama, Shogo Tsubaki, Katsuto Hozumi, Hitoshi Tsugawa
Gut pathogens. 16(1): 6, 2024
2. Prediction and Validation of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Using Insulin Resistance-Related Indices in the Japanese Population. Kengo Moriyama, Nagamu Inoue, Jin Imai, Yumi Masuda, Chizumi Yamada, Noriaki Kishimoto, Shinji Takashimizu, Akira Kubo, Yasuhiro Nishizaki. Metabolic syndrome and related disorders. 21(9) :489-496, 2023
3. The role of inflammation in homocysteine-related muscle weakness in relatively healthy Japanese men and women
Yamada C, Okuno C, Sakai Y, Imai J, Nagamu I, Moriyama K, Kishimoto N, Nishizaki Y. Health Evaluation and Promotion. 50(4) : 420-426, 2023.
4. A case of breast cancer with extensive colon metastasis. Jin Imai, Toru Hanamura, Aya Kawanishi, Takashi Ueda, Yusuke Mishima, et al. DEN open 3(1) e189, 2023.

受賞

- 2024年 松前重義学術奨励賞, 東海大学 (今井仁)
- 2023年 奨励賞, 第60回日本消化器免疫学会 (今井仁)
- 2023年 学生優秀発表賞, 第96回 日本細菌学会総会 (田中里佳)
- 2023年 学術奨励賞, 第50回 日本潰瘍学会(GI Week 2023) (今井仁)
- 2023年 若手奨励賞, 第51回 日本総合健診医学会 (今井仁)