

「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】

消化器疾患の中でも、炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel disease ; IBD) は10-30代の比較的若年層に発症し現在先進国を中心に患者数は増加の一途を辿っている。腹痛、下痢、血便を主症状とする難病指定疾患であり、その症状の程度により満足のいく人生設計ができず苦しむ人が多い。IBDは主に、潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis ; UC)、クローン病(Crohn's disease ; CD)に分類される。そのうちCDは、全消化管に生じうる非連続性病変と全層性炎症を特徴とする。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。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。病原性共生菌は健常人からも分離・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を中心に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で行われる。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。

(1) AIEC株の長期保菌モデルの確立とIgA誘導の証明

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。

(2) 抗AIEC-IgA抗体の機能解析

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(Caco-2)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 (図1)。この結果を昨年度、無事に論文に報告している。さらに、この抗体のモノクローナル化にも成功し、特許出願を終えている。

【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

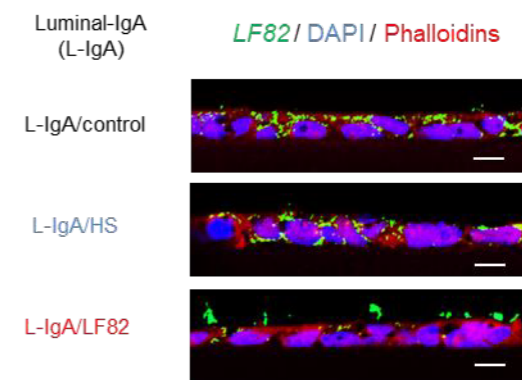


図1. AIEC LF82株を長期感染させたマウスの糞便より分離したIgA分画 (L-IgA/LF82) は非病原性大腸菌感染マウス (L-IgA/HS) やコントロール (L-IgA/control) に比較して、上皮細胞への接着侵入を阻害する能力を有することを示した。

Selected Papers,

1.A case of breast cancer with extensive colon metastasis. Jin Imai, Toru Hanamura, Aya Kawanishi, Takashi Ueda, Yusuke Mishima, Ayano Ito, Yoshihiro Shirataki, Masashi Morimachi, Toshio Kodama, Hirohiko Sato, Motoki Kaneko, Masaya Sano, Erika Teramura, Makiko Monma, Shingo Tsuda, Kota Tsuruya, Hajime Mizukami, Yoshitaka Arase, Mia Fujisawa, Saya Miyahara, Naoya Nakamura, Takayoshi Suzuki, Masashi Matsushima, Hidekazu Suzuki, Shinji Takashimizu, Tatehiro Kagawa, Yasuhiro Nishizaki. DEN Open. 2022 Nov 27;3(1):e189.

2.Adherent-invasive E. coli - induced specific IgA limits pathobiont localization to the epithelial niche in the gut. Rika Tanaka, Jin Imai, Hitoshi Tsugawa, Karl Bil Eap, Masaki Yazawa, Motoki Kaneko, Masashi Ohno, Kohei Sugihara, Sho Kitamoto, Hiroko Nagao-Kitamoto, Nicolas Barnich, Masashi Matsushima, Takayoshi Suzuki, Tatehiro Kagawa, Yasuhiro Nishizaki, Hidekazu Suzuki, Nobuhiko Kamada, Katsuto Hozumi. Front Microbiol. 2023 Feb 23;14:1031997.

3.Mucolytic bacteria license pathobionts to acquire host-derived nutrients during dietary nutrient restriction. Kohei Sugihara, Sho Kitamoto, Prakaimuk Saraithong, Hiroko Nagao-Kitamoto, Matthew Hoostal, Caroline McCarthy, Alexandra Rosevelt, Chithra K Muraleedharan, Merritt G Gilliland 3rd, Jin Imai, Maiko Omi, Shrinivas Bishu, John Y Kao, Christopher J Alteri, Nicolas Barnich, Thomas M Schmidt, Asma Nusrat, Naohiro Inohara, Jonathan L Golob, Nobuhiko Kamada. Cell Rep. 2022 Jul 19;40(3):111093.

4.Primary Sclerosing Cholangitis Complicated with Aphthoid Colitis Difficult to Diagnose from IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Jin Imai, Hitoshi Ichikawa, Motoki Kaneko, Hiroyuki Ito, Shinji Takashimizu, Takayuki Shirai, Takuma Tajiri, Norihito Watanabe, Hidekazu Suzuki. Case Rep Gastroenterol. 2022 Feb 7;16(1):23-28.

5.Dll1 Can Function as a Ligand of Notch1 and Notch2 in the Thymic Epithelium. Ken-Ichi Hirano, Hiroyuki Hosokawa, Takashi Yahata, Kiyoshi Ando, Masayuki Tanaka, Jin Imai, Masaki Yazawa, Masato Ohtsuka, Naoko Negishi, Sonoko Habu, Takehito Sato, Katsuto Hozumi. Front Immunol. 2022 Mar 17;13:852427.