

2018年11月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

皮膚の炎症が腸炎の悪化を招く「皮膚－腸相関」のメカニズムを発見

－乾癬と炎症性腸疾患の合併症の治療戦略に期待－

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室の金井隆典教授、筋野智久特任講師、清原裕貴助教らの研究グループは、乾癬の発症が腸内細菌叢（注1）を変化させ、腸炎が悪化しやすい腸内環境が形成される「皮膚－腸相関」の存在をマウスによる実験で初めて明らかにしました。

乾癬（注2）と炎症性腸疾患（注3）は、それぞれ皮膚と消化管に慢性的な炎症が起こる自己免疫性疾患の一種で、いずれも国内における患者数は増加傾向にあります。両疾患は発症する臓器や疾患のメカニズムが異なりますが、片方に罹患していると他方を発症するリスクが上昇することが知られています。しかし、なぜ両疾患が合併しやすくなるのかはこれまで明らかにされていませんでした。また、乾癬患者と炎症性腸疾患患者の腸内細菌叢は健常人のものと構成が異なり、その一部は両疾患で類似することが知られていますが、皮膚と消化管の炎症がそれぞれ互いの臓器にどのような影響を与えるのかについては分かっていませんでした。

本研究グループは、乾癬と腸炎のモデルマウスを用いて、乾癬の発症が消化管にどのような環境の変化をもたらすのか、そして消化管の環境の変化が腸炎の発症にどのような影響を与えるのかを解明しました。本研究は、乾癬の発症が大腸粘膜に存在する免疫細胞の構成や機能に変化を起こし、加えて腸内細菌の構成を変化させることを明らかにしました。さらに、そのような腸内環境の変化によって大腸炎が悪化し、中でも腸内細菌叢の変化が大腸炎の悪化に必須であることを実証しました。

本研究により、乾癬患者が炎症性腸疾患を合併しやすいこと、それらの疾患に共通した腸内細菌叢の変化が見られることの根底にあるメカニズムが、皮膚炎の存在によって消化管に炎症を惹起しやすい腸内環境が形成される「皮膚－腸相関」という概念により初めて解明されました。本研究は、今後臨床研究を経て、乾癬に罹患する患者さんの炎症性腸疾患発症や病態の進展を予防する新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2018年9月24日（米国東部時間）米国消化器病学会雑誌『Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology』に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

(1) 研究の背景

炎症性腸疾患は消化管に慢性的な炎症を来す原因不明の疾患で、狭義には潰瘍性大腸炎と

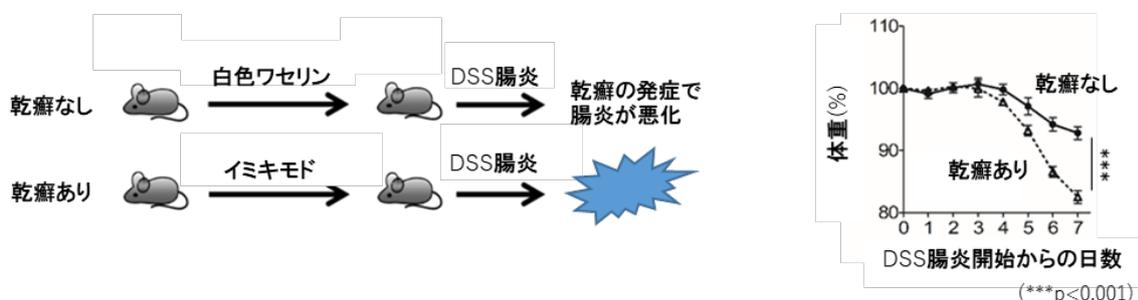
クローン病に大別されます。本来、体外から侵入した病原微生物に対する防御機構として備わっている免疫の反応が、消化管において過剰になり、炎症を長引かせることが成因のひとつと考えられています。国内の潰瘍性大腸炎患者はおよそ 20 万人、クローン病患者はおよそ 5 万人に到達しようとしており、近年患者数は増加傾向にあります。一方で、乾癬は皮膚の新陳代謝のサイクルが早くなることで皮膚が赤みをおびて厚くなるほか、皮膚表面の角質の増生を来す皮膚疾患です。炎症性腸疾患と同じく、発症には免疫反応が過剰になることによる炎症が関与しているとされています。なお、国内には約 43 万人の患者さんがおり (Kubota K, et al. BMJ Open 2015)、世界的にみると患者数は総人口の約 3%にのぼると推定されています (The International Federation of Psoriasis Associations)。

この 2 つの疾患は、片方に罹患していると他方への罹患リスクが上昇することが知られています。乾癬患者が炎症性腸疾患を発症するリスクは健常人の約 4 倍になるとされており (Eppinga H, et al. Inflammatory Bowel Disease. 2017.)、クローン病患者の乾癬の発症リスクは健常人に比べて上昇するとされています (Lee FI, et al. The American journal of gastroenterology. 1990)。しかし、発症する臓器や疾患のメカニズムが異なるこれら 2 つの疾患がなぜ合併しやすくなるのかについては、これまで明らかにされていませんでした。

また、先行研究で、炎症性腸疾患患者と乾癬患者の腸内細菌叢は、健常人と比較して、抗炎症作用を持つ腸内細菌である *Faecalibacterium prausnitzii* の減少や大腸菌の増加といった共通する特徴があることが報告されています (Eppinga H, et al. J Crohns Colitis. 2016, Scher JU, et al. Arthritis Rheumatol. 2015)。しかし、この腸内細菌叢の変化がどのような意味を持つのかについては、詳細が分かっていません。本研究は、腸内細菌叢に着目して、乾癬の発症が腸内環境にどのような変化を及ぼすかを明らかにし、関連について検討しました。

(2) 研究の概要

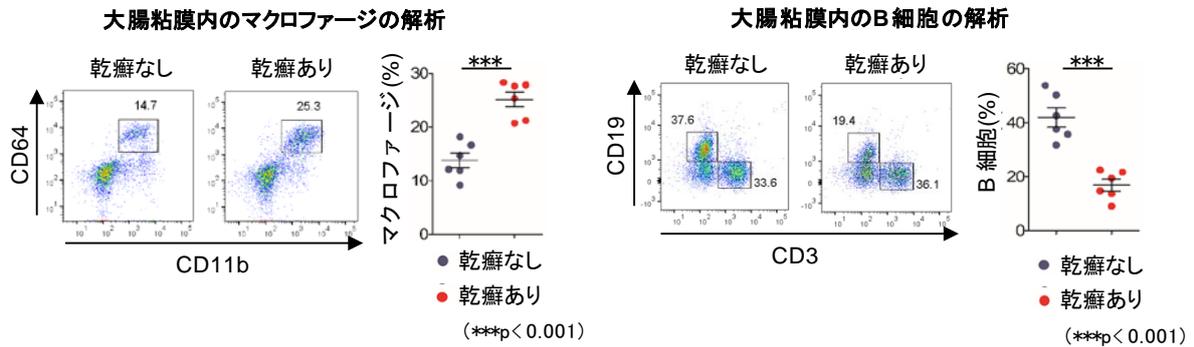
本研究グループは、マウスを用いたモデル動物実験により、乾癬の発症が腸管へ与える影響を解析しました。乾癬の誘発にはイミキモド (注 4) をマウスの皮膚に塗布するモデル (IMQ モデル) を、腸炎の誘発にはデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 含有水をマウスに 7 日間自由飲水させるモデル (DSS 腸炎モデル) を用いており、共に過去の研究において広く確立された手法です。マウスに乾癬を誘発させた後に DSS 腸炎を発症させると、乾癬を発症させない場合に比べて腸炎が悪化することが分かりました (図 1)。



【図 1】 乾癬の発症が DSS 腸炎を悪化させる

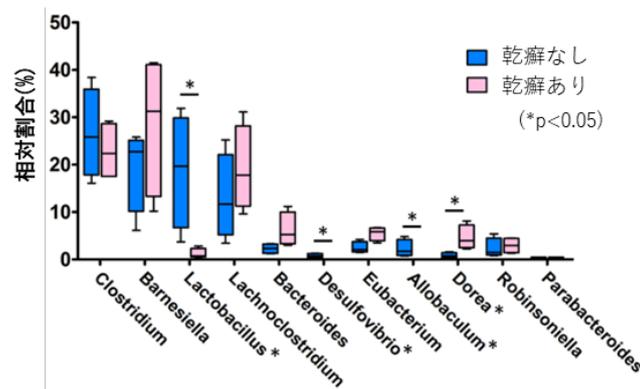
次に腸炎が悪化する原因を明らかにするために、乾癬を発症させた時点における腸内環境を詳細に調べました。免疫細胞の構成や機能を解析すると、乾癬の発症により大腸粘膜に存

在するマクロファージ (注 5) が増加し、B 細胞 (注 6) が減少していることを確認しました。特に、増加しているマクロファージは生理活性物質 (サイトカイン) を作る機能が低いマクロファージであり、B 細胞については IgD を有する分化の過程において比較的幼弱な naive B 細胞が減少していることを明らかにしました (図 2)。



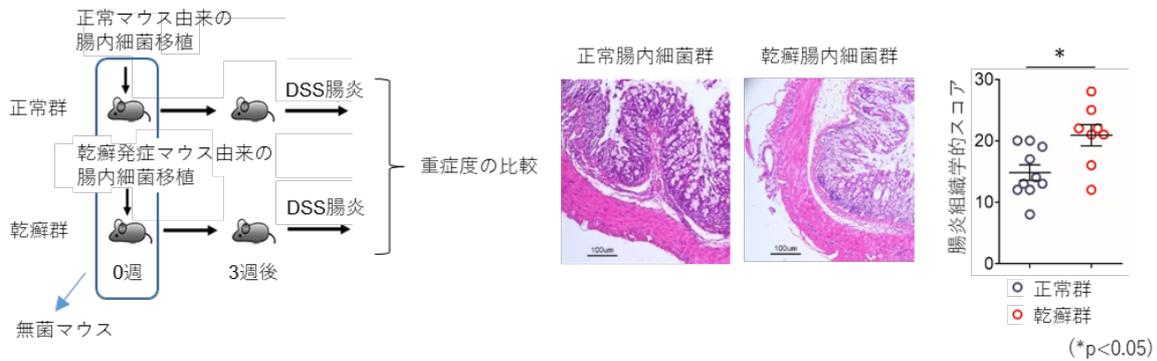
【図 2】 乾癩の発症による大腸粘膜内の免疫細胞の変化
乾癩発症に伴いマクロファージが増加し、B 細胞が減少する

さらに、乾癩の発症により腸内細菌叢の構成が大きく変化し、属(genera)レベルでの比較では特に乳酸菌は大幅に減少していることを確認しました (図 3)。



【図 3】 乾癩の発症により腸内細菌叢が変化する
乾癩の発症により、腸内で乳酸菌 (*Lactobacillus* 属)、*Desulfovibrio* 属、*Allobacterium* 属が有意に減少し、*Dorea* 属が有意に増加した。

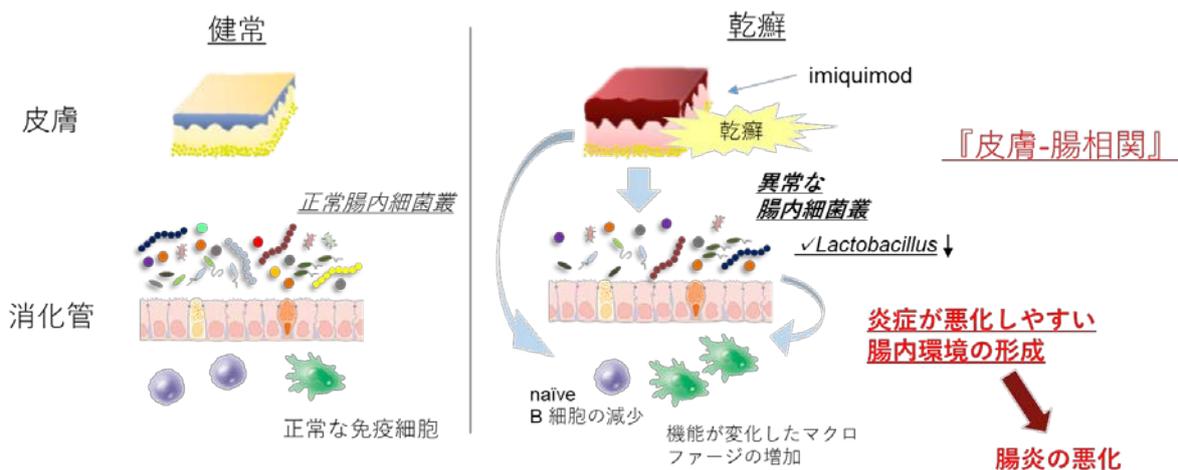
さらに、無菌的に飼育されたマウスに乾癩発症マウス由来の腸内細菌と正常マウス由来の腸内細菌を移植して定着させ、腸炎の重症度を比較したところ、乾癩を発症したマウスの腸内細菌叢を有するマウスでは、DSS 腸炎が顕著に重症化していました (図 4)。



【図4】乾癬発症マウス由来の腸内細菌を移植されたマウスは腸炎が重症化する

一方、抗菌薬の投与下において同様の実験を行ったところ、二者間でDSS腸炎の重症度に差は認められませんでした。これら2つの事実から、乾癬の発症によって起こる腸内細菌叢の変化が、その後の腸炎の重症化の原因となることが示されました。

本研究の結果から、乾癬の発症により腸内の免疫細胞の変化と腸内細菌叢の変化がもたらされ、これが潜在的に腸管における炎症を悪化させやすい環境となっていることが明らかになりました(図5)。



【図5】『皮膚-腸相関』のコンセプト

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、乾癬を発症すると解剖学的に離れた臓器である消化管において炎症が起こりやすい腸内環境が形成されるという、「皮膚-腸相関」の存在を世界で初めて明らかにしました。さらに、そうした腸内環境では、消化管における免疫細胞の構成や機能面に変化が認められるのみならず、腸内細菌叢に変化が認められ、これが腸炎の重症化に必要な不可欠であることが、モデルマウスを用いた動物実験において初めて明らかになりました。これまで報告されてきた、乾癬患者において腸内細菌叢が変化していることや、そうした変化の一部が炎症性腸疾患と共通する特徴であること、また実際に乾癬患者に炎症性腸疾患が合併するという臨床的知見は本研究結果に一致するものであり、乾癬患者における腸内細菌叢の変化の重要性を示唆しています。本研究による「皮膚-腸相関」の発見は、乾癬と炎症性腸疾患という2つの異なる疾患が合併するメカニズムを解明する一助となると考えられます。さらにこ

の発見に基づき、乾癬に罹患する患者さんの炎症性腸疾患発症や病態の進展を予防する、腸内細菌を標的とした新たな治療戦略が開発されることが今後期待されます。

3. 特記事項

本研究は、AMED の【JP18gm1010003h0003】、【JP18ek0109214h0002】、JSPS 科研費 JP17K19668, JP17H05082 JP17K15966, JP15H02534、公益財団法人日本応用酵素協会、公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団、坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金（医学研究助成）、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人アステラス病態代謝研究会の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Toll-Like Receptor 7 Agonist-Induced Dermatitis Causes Severe Dextran Sulfate Sodium Colitis by Altering the Gut Microbiome and Immune Cells

タイトル和訳 : Toll 様受容体 7 アゴニストによる皮膚炎は腸内細菌叢と腸管免疫細胞を変化させることによりデキストラン硫酸ナトリウム大腸炎を重症化する

著者名 : 清原裕貴、筋野智久、寺谷俊昭、宮本健太郎、望月（新井）万里、野村絵奈、原田洋輔、青木亮、幸田裕造、三上洋平、水野慎大、長沼誠、久松理一、金井隆典

掲載誌 : Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology

【用語解説】

- (注 1) 腸内細菌叢 : 消化管の中に生息する細菌（腸内細菌）は無秩序に存在するのではなく、
各々の菌種が集まり全体として腸内細菌の集団を形成しており、これが腸内細菌叢と呼称される。
- (注 2) 乾癬 : 皮膚に赤みや厚みを帯び、表面に鱗屑（りんせつ）とよばれる銀白色の角質が蓄積したものが付着する皮膚疾患である。表皮の新陳代謝の速度が異常に早くなることが病態と考えられ、炎症が背景に存在する自己免疫性疾患である。
- (注 3) 炎症性腸疾患 : 消化管に慢性的な炎症を来し、再燃と寛解を繰り返す原因不明の自己免疫性疾患の総称である。狭義には潰瘍性大腸炎とクローン病を指す。
- (注 4) イミキモド : Toll 様受容体 7 のアゴニストで、臨床的には尖圭コンジローマの治療薬としても用いられる。マウスの皮膚に塗布し続けることにより乾癬様皮膚炎を誘発する。
- (注 5) マクロファージ : 免疫を司る白血球の一種であり、微生物を捕捉して自身の中に取り込んで消化する働きを有する。サイトカインと呼ばれる生理活性物質を作り、他の免疫系の細胞と相互に働いて炎症を惹起する。
- (注 6) B 細胞 : 免疫を司る白血球の一種で、その中の「リンパ球」と呼ばれる細胞集団において主要な細胞である。マクロファージが非特異的な標的に対して免疫機能を有するのに対し、リンパ球は、それぞれの細胞ごとに特異的な標的をもつ。主な働きは体内で抗体を作ることである。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室

教授 金井 隆典（かない たかのり）

特任講師（有期） 筋野 智久（すじの ともひさ）

TEL : 03-5363-3790 FAX : 03-3353-6247

E-mail: takagast@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。