



2013年6月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

プロバイオティクスによる腸炎抑制機構の解明

クロストリジウム属細菌を用いた炎症性腸疾患の治療・予防法の開発へ道

慶應義塾大学医学部消化器内科の研究グループ（金井隆典准教授ら）は、同医学部微生物学・免疫学教室の吉村昭彦教授、米国ミシガン大学医学部の鎌田信彦博士、順天堂大学医学部免疫学講座の八木田秀雄准教授、独国ドレスデン工科大学医学部の Axel Roers 教授、東京医科歯科大学難治疾患研究所の榎木俊聡（おおてき としあき）教授らとの共同研究により、消化管内の細菌叢を改善する微生物・プロバイオティクス（注1）として知られるクロストリジウム プチリカム MIYAIRI588 株（以下、本菌株）（注2）が、大腸粘膜のマクロファージ（注3）から炎症抑制性サイトカインであるインターロイキン-10（以下、IL-10）（注4）を強力に誘導して大腸の炎症を抑制することを、マウスを用いた研究で明らかにしました。

この研究成果によって、本菌株を用いた炎症性腸疾患に対する、より安全性の高い、より安価な、新しい治療戦略や予防法の開発が期待されます。

本研究成果は米国科学雑誌「Cell Host & Microbe」2013年6月号で公開されます。

1. 研究背景

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患は、消化管粘膜に炎症を生じる原因不明の病気で、厚生労働省により「特定疾患」（いわゆる難病）に指定されています。これらは、就学・就労を控えた20歳代を中心に発症し、国内の患者数が約16万人を超えたことから、社会的にも大きな問題となりつつあります。発症には複数の要因が関与すると推測されていますが、最新の研究から腸内細菌に対する免疫反応の異常が注目されています。

強力な抗炎症作用を持つIL-10というサイトカイン（注5）は、炎症性腸疾患による腸炎を抑えるうえで重要な役割を果たすと報告されています。近年の研究では、このIL-10を産生する制御性T細胞（注6）が注目されていますが、クロストリジウム プチリカム MIYAIRI588 株（以下、本菌株）はT細胞のいないマウスでも腸炎を抑える効果が認められ、新たな炎症抑制機構の存在が推測されました。

そこで、本研究ではプロバイオティクスとして知られる本菌株に着目し、炎症状態における腸内細菌の役割を詳細に検討しました。

2. 研究成果

金井准教授らは、まず本菌株が炎症を抑える効果について検討を行いました。薬剤によって誘導された腸炎モデルマウスに本菌株を経口投与したところ、IL-10を産生する細胞が増加し、大

腸の炎症が抑えられていることを確認しました。IL-10 の働きを抑える抗体 (IL-10 中和抗体) をマウスに投与したところ、本菌株による腸炎の改善効果が打ち消されたため、本菌株が IL-10 の誘導により炎症を抑えていることを突き止めました。

腸内細菌は T 細胞、B 細胞、抗原提示細胞など免疫に関わる細胞に影響を及ぼすことが明らかになってきました。炎症を引き起こす細菌がいる一方で、過剰な免疫反応を抑える制御性 T 細胞を誘導する細菌も発見され、注目されています。しかしながら、本菌株は IL-10 を産生する制御性 T 細胞を増やす効果が小さいものの、T 細胞を持たないマウス (Rag2 ノックアウトマウス) や制御性 T 細胞を除去したマウスにおいても腸炎を抑える効果が確認されたことから、制御性 T 細胞とは異なる細胞により腸炎を抑えることが示唆されました。

そこで、本菌株により IL-10 を産生する細胞を調べたところ、腸管粘膜に浸潤するマクロファージであることを発見しました (図 1)。さらに、マクロファージのみから IL-10 が産生されないようにしたマウス (IL-10^{FL/FL}lysMCre⁺マウス) を用いて腸炎の改善効果を検討したところ、このマウスでは本菌株を投与しても腸炎は抑制されませんでした。これは、マクロファージから IL-10 が産生されなかったことが原因と考えられ、本菌株によって誘導された IL-10 を産生するマクロファージが、直接腸炎を抑えていることを裏付ける画期的な結果です。

以上のことから、クロストリジウム ブチリカム MIYAIRI588 株は炎症状態においてマクロファージに作用し、IL-10 を産生させることによって、腸炎の抑制効果をもたらすという一連のメカニズムを明らかにしました (図 2)。

3. 今後の展開

近年、生物学的製剤 (注 7) の登場により炎症性腸疾患の治療は飛躍的に進歩しましたが、同時に医療費の高騰や新たな副作用の問題が懸念されています。このような現状の中で、国内外でプロバイオティクスを用いた治療法が検討されていますが、現時点ではその科学的根拠が乏しく、そのメカニズムは不明な点が多くありました。

本研究成果により、クロストリジウム ブチリカム MIYAIRI588 株をはじめとしたプロバイオティクスを用いた、炎症性腸疾患に対する安全性の高い、より安価な治療法や予防法の開発につながるものと期待されます。

4. 特記すべき事項

本研究は、主に以下の事業・研究領域・研究課題によって遂行されました。

- ・文部科学省科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) (基盤研究 (B))
- ・慶應義塾医学振興基金
- ・厚生労働科学研究費補助金 (疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究)

5. 論文名

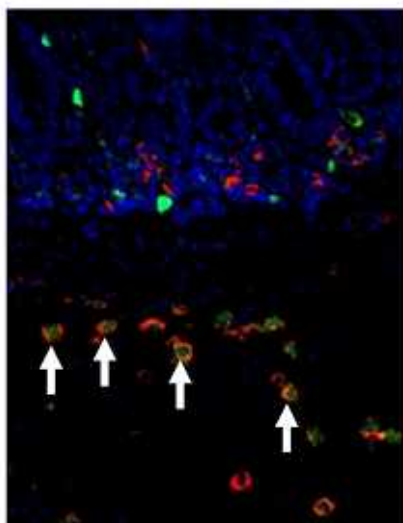
“A Single Strain of *Clostridium butyricum* Induces Intestinal IL-10-Producing Macrophages to Suppress Acute Experimental Colitis in Mice”

(クロストリジウム ブチリカムはマクロファージから産生される IL-10 を介してマウス腸炎を抑制する)

Atsushi Hayashi 1,3, Toshiro Sato 1, Nobuhiko Kamada 4, Yohei Mikami 1,2, Katsuyoshi Matsuoka 1, Tadakazu Hisamatsu 1, Toshifumi Hibi 1, Axel Roers 5, Hideo Yagita 6, Toshiaki Ohteki 7,8, Akihiko Yoshimura 2,8, Takanori Kanai 1

- 1 Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, and
- 2 Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine
- 3 Research Laboratory, Miyarisan Pharmaceutical
- 4 Department of Pathology and Comprehensive Cancer Center, University of Michigan Medical School
- 5 Institute for Immunology, Medical Faculty Carl Gustav Carus, University of Technology Dresden
- 6 Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine
- 7 Department of Biodefense Research, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
- 8 Japan Science and Technology Agency, Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST)

【参考図】



緑色;IL-10
赤色;CD11b(マクロファージ)
青色;核
矢印;IL-10 産生マクロファージ

図1 クロストリジウム プチリカムによって誘導された IL-10 産生マクロファージ
本菌株を投与したマウス大腸粘膜の組織を免疫染色したもの。
IL-10 を産生するマクロファージ (周辺部が赤色で内部が緑色の細胞) が観察された。

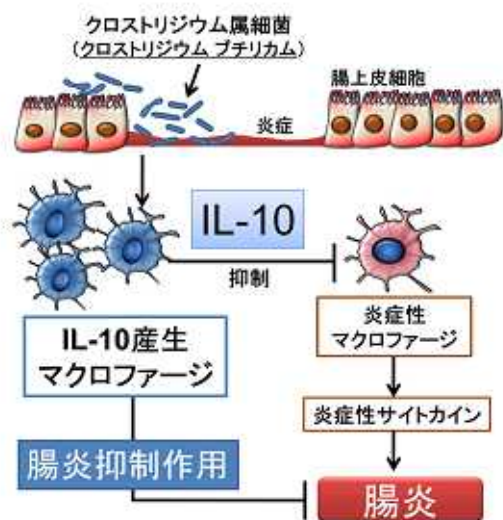


図2 クロストリジウム ブチリカム MIYAIRI588 株の腸炎抑制機構

クロストリジウム ブチリカムによって誘導された IL-10 を産生するマクロファージにより腸炎が抑制されている。

【用語解説】

注1) プロバイオティクス

消化管内の細菌叢を改善し、宿主に有益な作用をもたらす微生物のこと。

注2) クロストリジウム ブチリカム MIYAIRI588 株

芽胞形成性のグラム陽性の桿菌で無酸素の状態で増殖する偏性嫌気性菌。また、酪酸を産生することから酪酸菌とも呼ばれる。

注3) マクロファージ

白血球の1種で、細菌や異物を取り込み様々なサイトカインを分泌する。

注4) インターロイキン (IL) -10

強力な抗炎症作用を持つサイトカイン。IL-10 はその抗炎症作用から、多くの自己免疫疾患の制御に重要な役割を果たすと知られている。

注5) サイトカイン

細胞から放出されるたんぱく質。免疫の調整、免疫応答の制御、炎症を引き起こすなど免疫系において重要な役割を持つ。

注6) 制御性 T 細胞

T細胞の1種で、IL-10などのサイトカインを産生し、過剰な免疫反応を抑制する機能を持つ。

注7) 生物学的製剤

腫瘍壊死因子(TNF)をはじめとした炎症に関連するたんぱく質を中和するたんぱく質によりつくられた新しい薬剤の一種。生物学的製剤により、炎症性腸疾患等の過剰な免疫反応を抑制する新しい治療法。

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させていただいております。

【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

金井 隆典 准教授

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

E-mail: takagast@z2.keio.jp

<http://www.keio-med.jp/gastro/>

【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:富田

〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5

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

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

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