

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく
最適医療実現のための技術創出」

H25 年度
実績報告

平成 24 年度採択研究代表者

本田 賢也

(独)理化学研究所統合生命医科学研究センター
チームリーダー

腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「本田」グループ

① 研究代表者:本田 賢也 ((独)理化学研究所統合生命医科学研究センター、チームリーダー)

② 研究項目

Treg 及び Th17 細胞誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離する。また、Th17 細胞・Treg 細胞以外の、消化管にユニークな免疫細胞を同定し、その解析システムを確立する。更に、それらの細胞に影響を与える腸内細菌を同定・単離する。免疫難病、特に慢性炎症性腸疾患とアレルギー疾患治療への応用を目指す。以上を目的とする本研究構想において研究代表者グループは、研究立案および遂行、総括を基本的には一括して行う。

(2)「大島」グループ

① 主たる共同研究者:大島 健志朗 (東京大学大学院新領域創成科学研究科、特任助教)

② 研究項目

Treg 及び Th17 細胞誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離すると同時に、免疫難病、特に慢性炎症性腸疾患とアレルギー疾患治療への応用を目指す。この目標において、次世代シーケンサーによる解析をルーチン化し、代表者グループによる解析を強力に加速する。その為、これまでに構築してきた、腸内フローラに関する独自のデータベース・パイプラインを十分に活用する。

(3)「森田」グループ

① 主たる共同研究者:森田 英利 (麻布大学獣医学部、教授)

② 研究項目

Treg・Th17 細胞誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離する。また、Th17 細胞・Treg 細胞以外の、消化管にユニークな免疫細胞に影響を与える腸内細菌も同定・単離する。それにより免疫難病、特に慢性炎症性腸疾患とアレルギー疾患治療への応用を目指す。そのため、正確なメタ16S解析あるいはメタゲノム解析のためのDNA精製を、すべて引き受ける。また、腸内細菌培養に必要な条件を導きだし、ヒト常在菌由来の新たな菌株単離に貢献する。

§ 2. 研究実施の概要

消化管には特有の免疫細胞が数多く存在する。我々はこれら消化管特有の免疫細胞の分化・機能に、強く影響を与える腸内細菌種の探索にとり組んでいる。その為、消化管特有の新しい免疫細胞サブセットの同定、そのレポーターマウスの作製と無菌化、ノバイオ技術による機能的腸内細菌種の同定、同定した腸内細菌の単離とゲノム解読による characterization、疾患モデルマウスを用いた同定細菌の効果判定、という一連の実験系を構築してきた。この方法によってこれまでに、Th17 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌としてセグメント細菌を、Treg 細胞を特異的に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それぞれ同定した。さらにこれらの研究を進展させるべく、本研究においては、以下の 4 項目についての研究を推進する。

- (1)マウスクロストリジウム属菌と同等の作用を持つ、Treg 誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離する。
- (2)マウスセグメント細菌と同等の作用を持つ、Th17 誘導性ヒト腸内細菌を同定・単離する。
- (3)Th17 細胞・Treg 細胞以外の、消化管にユニークな免疫細胞を同定し、その解析システムを確立する。更に、それらの細胞に影響を与える腸内細菌を同定・単離する。
- (4)免疫難病、特に慢性炎症性腸疾患とアレルギー疾患治療への応用を目指す。

昨年度、Treg 誘導性ヒト腸内細菌として 17 菌株のクロストリジウム属菌を単離し、更にそのゲノム解読を行った。本年度は 17 菌株のクロストリジウム属菌による Treg 細胞誘導メカニズムを、メタボローム解析などを介して明らかにする。また一方、昨年度、ヒト便には Th17 細胞誘導差に菌が含まれることも確認できたので、この便サンプルからスタートして、Th17 細胞を特異的に誘導するヒト腸内細菌種を絞り込み単離する。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Kim, Seok-Won; Suda, Wataru; Kim, Sangwan; Oshima, Kenshiro; Fukuda, Shinji; Ohno, Hiroshi; Morita, Hidetoshi; Hattori, Masahira. Robustness of gut microbiota of healthy adults in response to probiotic intervention revealed by high-throughput pyrosequencing. *DNA Res.* 2013, 20(3), 241-253. (DOI: 10.1093/dnares/dst006)
2. Yoshimoto, Shin; Loo, Tze Mun; Atarashi, Koji; Kanda, Hiroaki; Sato, Seidai; Oyadomari, Seiichi; Iwakura, Yoichiro; Oshima, Kenshiro; Morita, Hidetoshi; Hattori, Masahira; Honda, Kenya; Ishikawa, Yuichi; Hara, Eiji; Ohtani, Naoko. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013, 499(7456), 97-101. (DOI: 10.1038/nature12347)
3. Atarashi, Koji; Tanoue, Takeshi; Oshima, Kenshiro; Suda, Wataru; Nagano, Yuji; Nishikawa, Hiroyoshi; Fukuda, Shinji; Saito, Takuro; Narushima, Seiko; Hase, Koji; Kim, Sangwan; Fritz, Joelle V.; Wilmes, Paul; Ueha, Satoshi; Matsushima, Kouji; Ohno, Hiroshi; Olle, Bernat; Sakaguchi, Shimon; Taniguchi, Tadatsugu; Morita, Hidetoshi; Hattori, Masahira; Honda, Kenya. T-reg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013, 500(7461), 232-236. (DOI: 10.1038/nature12331)
4. Furusawa, Yukihiro; Obata, Yuuki; Fukuda, Shinji; Endo, Takaho A.; Nakato, Gaku; Takahashi, Daisuke; Nakanishi, Yumiko; Uetake, Chikako; Kato, Keiko; Kato, Tamotsu; Takahashi, Masumi; Fukuda, Noriko N.; Murakami, Shinnosuke; Miyauchi, Eiji; Hino, Shingo; Atarashi, Koji; Onawa, Satoshi; Fujimura, Yumiko; Lockett, Trevor; Clarke, Julie M.; Topping, David L.; Tomita, Masaru; Hori, Shohei; Ohara, Osamu; Morita, Tatsuya; Koseki, Haruhiko; Kikuchi, Jun; Honda, Kenya; Hase, Koji; Ohno, Hiroshi. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013, 504(7480), 446-450. (DOI: 10.1038/nature12721)