

「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」

平成 24 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

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(理化学研究所)

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、総括を一括して行う。

(2)「本田」グループ(慶應義塾大学)

① 主たる共同研究者:本田 賢也 (慶應義塾大学医学部、教授)

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。以上を目的とする本研究構想において本グループは、研究立案・遂行、**FACS** を用いた免疫細胞解析、更に同定単離した細菌株の腸管に於ける定着の数理解析を行う。

(3)「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解析を行い、腸内フローラに関する独自のデータベース・パイプラインを用いて解析を行う。それにより代表者グループによる解析を強力に加速する。

(4)「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発展させるべく、本研究においては、以下の 4 項目についての研究を推進している。

- (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。

昨年度までに、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い Treg 細胞誘導メカニズムの一つとして短鎖脂肪酸の産生が重要である事を明らかにした。本年度は、17 菌株の疾患に対する予防・治療効果を検討すると同時に、17 菌株から更に Treg 細胞誘導に必須の菌株だけに絞り込む作業を行った。

また一方、あるヒト便サンプルに Th17 細胞を誘導する菌が含まれることも確認できたので、本年度は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、20 菌株の Th17 細胞誘導菌の単離に成功した。