

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	竹 下 梢
主 論 文 題 名				
A Single Species of <i>Clostridium</i> Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients (潰瘍性大腸炎患者で減少する <i>Clostridium</i> subcluster XIVaの検討)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>腸内細菌の恒常性の破綻は、消化器疾患と関連があるだけでなく、その影響は全身性の自己免疫疾患や代謝性疾患にまで及ぶ。近年、腸内細菌叢の解析が急速に進歩し、菌種レベルまでの詳細な解析で炎症性腸疾患との関連性が報告されている。これらのことは、破綻した腸内細菌叢の回復が炎症性腸疾患の治療に結びつく可能性を示唆している。我々は、本研究で潰瘍性大腸炎患者の腸内細菌叢を解析し、新しいプロバイオティクス製剤の開拓とその効果のメカニズムを明らかにすることを目的として行った。また本研究は、臨床的解析結果からマウスを用いた基礎的解析を行い、その結果を臨床現場での治療へとつなげるトランスレーショナルリサーチである。</p> <p>まず我々は、潰瘍性大腸炎患者 (n=34) と健常者 (n=48) の便検体を16S rRNA系統解析法 (YIF-SCAN®) で解析し、腸内細菌叢の比較を行った。その結果、活動期潰瘍性大腸炎患者では健常者と比較して有意に便中の細菌数の減少を認め、寛解期患者では健常者と同程度まで回復していた。さらに菌族、菌株レベルで比較したところ、<i>Clostridium</i> subcluster XIVaが同様の挙動を示し、このsubclusterの中でも<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>の減少を認めた。腸内細菌は嫌気性菌が多く、未だ分離培養できていない菌が多いが、この<i>F. saccharivorans</i>は、2014年に初めて分離培養が報告された菌種であり、今まで疾患との関連性は報告されていない。そこで我々は、<i>F. saccharivorans</i>が腸炎の病態に関連しているかを明らかにするために、IBDモデルマウスへの投与実験を行った。IBDモデルにはOxazolone腸炎を用いた。<i>F. saccharivorans</i>の加熱死菌体を経口投与した群では、有意に体重減少と腸管長の短縮が抑えられ、組織学的な炎症スコアも低く、腸炎の抑制を認めた。また、<i>F. saccharivorans</i>の腸管免疫細胞への影響を解析するために、Oxazolone腸炎マウスの大腸粘膜固有層単核球を回収し、<i>F. saccharivorans</i>と共培養したところ、抗炎症作用を持つIL-10の産生が誘導された。さらに、ヒトIBD患者の大腸手術検体を用いて、同様に大腸大腸粘膜固有層単核球と<i>F. saccharivorans</i>を共培養したところ、IL-10の産生が誘導を認めた。そこで、IL-10がキーサイトカインと考え、IL-10<sup>-/-</sup>マウスで、Oxazolone腸炎を起こし、<i>F. saccharivorans</i>を投与したところ、予想に反し、腸炎の抑制効果を認めた。ただし、野生型に比較してその効果は乏しく、<i>F. saccharivorans</i>の腸炎抑制効果は、IL-10依存性と非依存性の系を買いすると考えた。</p> <p>以上のことから、活動期潰瘍性大腸炎患者で減少している<i>F. saccharivorans</i>は、IBDモデルマウスにおいて腸炎抑制効果を示し、今後の新規治療薬開発につながると考えられた。</p>				