主　論　文　要　旨

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	清　原　裕　貴

主 論 文 題 名

Toll-Like Receptor 7 Agonist–Induced Dermatitis Causes Severe Dextran Sulfate Sodium Colitis by Altering the Gut Microbiome and Immune Cells
（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）

（内 容 の 要 旨）

ヒトの腸内には100兆個以上の腸内細菌が共生しており、宿主の免疫機能や様々な疾患の発症と深く関わっている。炎症性腸疾患の発症には消化管における過剰な免疫応答とともに、腸内細菌叢の異常の関与が報告されている。一方、乾癬は皮膚に慢性的な炎症を来す自己免疫性疾患のひとつであり、炎症性腸疾患との合併率が健常人に比べて上昇することが知られている。両疾患には、共通する免疫関連疾患感受性遺伝子の存在や抗Tumor necrosis factor（TNF）-α抗体製剤がともに奏効すること、腸内細菌叢についても*Faecalibacterium prausnitzii*が減少するなど両疾患に共通する変化が知られている。しかし、両疾患の発症における相関関係についてはこれまでに明らかとなっていない。そこで本研究では、Toll-like receptor 7 agonistであるイミキモド（imiquimod: IMQ）による乾癬モデルマウスならびにデキストラン硫酸ナトリウム（dextran sulfate sodium: DSS）による腸炎モデルマウスを用いて、乾癬と腸炎の相関を明らかにした。

IMQ塗布により乾癬様皮膚炎を発症させたマウス（IMQマウス）と白色ワセリンを塗布したマウス（controlマウス）に、DSS腸炎を発症させて重症度を比較すると、IMQマウスにおいてDSS腸炎が悪化した。DSS投与前のIMQマウスとcontrolマウスの免疫細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、大腸粘膜固有層における$CD11b^{+}CD64^{+}$マクロファージの増加と、IgD^{+}B細胞およびIgM^{+}B細胞の著明な減少が認められた。増加していたマクロファージは、炎症性サイトカインであるInterleukin（IL）-6、TNF-α及び抑制性サイトカインであるIL-10いずれの産生能も低く、乾癬様皮膚炎の発症により腸管粘膜内の免疫細胞の量的ならびに質的な変化を来していることが明らかとなった。

次に、16S rRNAメタゲノム解析によりIMQマウスとcontrolマウスの腸内細菌叢を比較検討したところ、両群間で腸内細菌叢の構成に有意な変化を認め（UniFrac distanceに基づく主座標分析）、特に*Lactobacillus*属はIMQ群で高度に減少していた。続けて乾癬様皮膚炎の発症により起こる、腸内細菌叢の変化とDSS腸炎の悪化との関連を検証した。無菌環境下で飼育したマウス（無菌マウス）に、IMQマウスの糞便又はcontrolマウスの糞便を投与してそれぞれの腸内細菌を定着させたノトバイオートマウスにDSS腸炎を発症させると、IMQマウスの腸内細菌を定着させた群ではcontrolマウスの腸内細菌を定着させた群よりもDSS腸炎が悪化することが分かった。一方、specific pathogen free（SPF）環境下で抗菌薬（アンピシリン・ネオマイシン・バンコマイシン・メトロニダゾール混合）を投与しながらIMQないし白色ワセリンを塗布してDSS腸炎を発症させると、両群間でDSS腸炎の重症度に差を認めなかった。これらの事実から、IMQによる乾癬様皮膚炎の発症において腸内細菌叢が変化することが、その後のDSS腸炎の悪化に関与していると考えられた。

以上のことから、乾癬様皮膚炎の発症によりマウスの大腸において腸炎が悪化しやすいproinflammatoryな環境が形成され、中でも*Lactobacillus*属の減少をはじめとする腸内細菌叢の変化が重要であるという「皮膚-腸相関」の存在が本研究においてはじめて明らかとなった。