

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	森 田 覚
主 論 文 題 名				
A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity (CD8 T細胞および抗がん免疫を誘導する特定の常在細菌コンソーシアム)				
(内 容 の 要 旨)				
消化管には多様な常在細菌が存在し、ヒトの免疫系や生理機能に強い影響を与えることが知られている。そのため、消化管常在菌はさまざまな疾患に対する新しい治療法・予防法の標的として注目されている。しかしながら、宿主の免疫系を調節するヒト由来腸内細菌株はわずかしき同定・単離されていない。なかでも、CD8陽性T細胞（CD8 T細胞）と腸内細菌の関係はほとんど明らかになっていない。そこでCD8 T細胞を活性化させる腸内細菌株の同定・単離を目指して研究を行った。 腸内や皮膚に常在細菌が存在する specific pathogen-free (SPF) マウスと無菌マウスを比較した実験で、SPFマウスの消化管にはIFNγを産生するCD8 T細胞が多く局在するのに対し、無菌マウスではその細胞数が著しく少ないことがわかった。マウスの腸内常在菌がCD8 T細胞を活性化させ、IFNγ産生を誘導しているのではないかと推測され、本研究を開始した。ヒト腸管内に同様の機能をもつ腸内細菌が存在するかを調べるために6人の健常者から得た便を無菌マウスに投与し、IFNγ産生CD8 T細胞の誘導の有無を解析すると、投与した便により誘導の程度が異なることがわかった。中でも最も強く誘導したドナーの便を用いてCD8 T細胞誘導に働く細菌を絞り込むために抗菌薬や相関解析を利用して最終的に11菌株の同定・単離に成功した。この11菌株カクテルの投与だけで元のドナー便投与と遜色なくIFNγ産生CD8 T細胞を誘導することがわかった。 IFNγ産生CD8 T細胞は、病原性細菌による感染症や抗腫瘍免疫応答において中心的な役割を果たす免疫細胞である。そこで、単離した11菌株カクテルをマウスに投与し、これらの菌が感染症やがんに及ぼす影響を調べた。食中毒などの原因となる病原性細菌リステリアをマウスに感染させる前に、11菌株のカクテルを経口投与しておく、投与をしないマウスに比べ体重減少や組織病変などの症状が軽減される事がわかった。この結果は、ヒトにおいても11菌株の投与が感染症の予防・治療に有効である可能性があることを示した。また腫瘍に及ぼす影響を調べるために、皮下腫瘍モデルマウスに対して免疫チェックポイントである抗PD-1抗体に加え11菌株のカクテルを投与すると、抗PD-1抗体のみ投与した群と比較して腫瘍部へのIFNγ産生CD8 T細胞の著明な集積と著しい腫瘍の増殖抑制を認めた。 本研究ではIFNγ産生CD8 T細胞を誘導する11菌株をヒト常在腸内細菌より同定・単離し、それらの投与が病原菌細菌の排除や腫瘍増殖の抑制に働きかけることが示され、今後の新規予防薬・治療薬開発につながる成果と考えられた。				