

世界初！腸内細菌が起こす病気の革新的な制御法を開発
—夢の肥満ワクチン、糖尿病ワクチンの開発へ—

大阪市立大学大学院医学研究科 ゲノム免疫学の植松智教授、藤本康介助教らの研究グループは、全身の粘膜において致死的な感染症だけでなく、疾患特異的な腸内細菌の制御へ応用できる新規粘膜ワクチンを開発しました（特許 WO/2016/199904）。

消化管をはじめとした粘膜面は、IgA が多量に存在して粘膜免疫防御機構の一端を担っていますが、あらゆる粘膜面に対して自在に抗原特異的 IgA を誘導する技術はこれまで存在していませんでした。本研究グループは、これまで行ってきた腸管粘膜固有層の樹状細胞や IgA の誘導メカニズム解析（Nat Immunol.2006, Nat Immunol.2008, J Immunol.2011）を基盤として、IgA 誘導能を持つ腸管型の樹状細胞の末梢組織での誘導を検討しました。

また、次世代シーケンサーをはじめとしたゲノム解析技術の進歩に伴い、常在微生物叢解析（特に腸内細菌叢解析）が盛んに行われるようになりました。近年では、肥満、糖尿病、動脈硬化、炎症性腸疾患、関節リウマチ、大腸がん、パーキンソン病などさまざま疾患において、腸内細菌叢の乱れと疾患との関係性が明らかとなっています。さらに、疾患の発症と直接的に関わる腸内細菌も発見され、胃がんにおけるピロリ菌のように、疾患の発症予防のために除菌が期待されています。しかしながら、抗生物質の使用は、有益菌も殺傷し、腸内細菌の乱れを助長する可能性があるため、病原常在腸内細菌だけを特異的に排除できる方法が求められていました。

本研究では、自然免疫受容体として知られている Toll 様受容体 9 番のリガンドである CpG-ODN および Dectin-1 のリガンドである curdlan（細菌の菌体成分）を用いた新規粘膜ワクチンを開発しました（図 1）。この粘膜ワクチンを用いると、全身のリンパ節に抗原特異的なメモリーB細胞が誘導され、粘膜面へ抗原を加えることで抗原特異的な IgA を自在に誘導することが可能となりました。

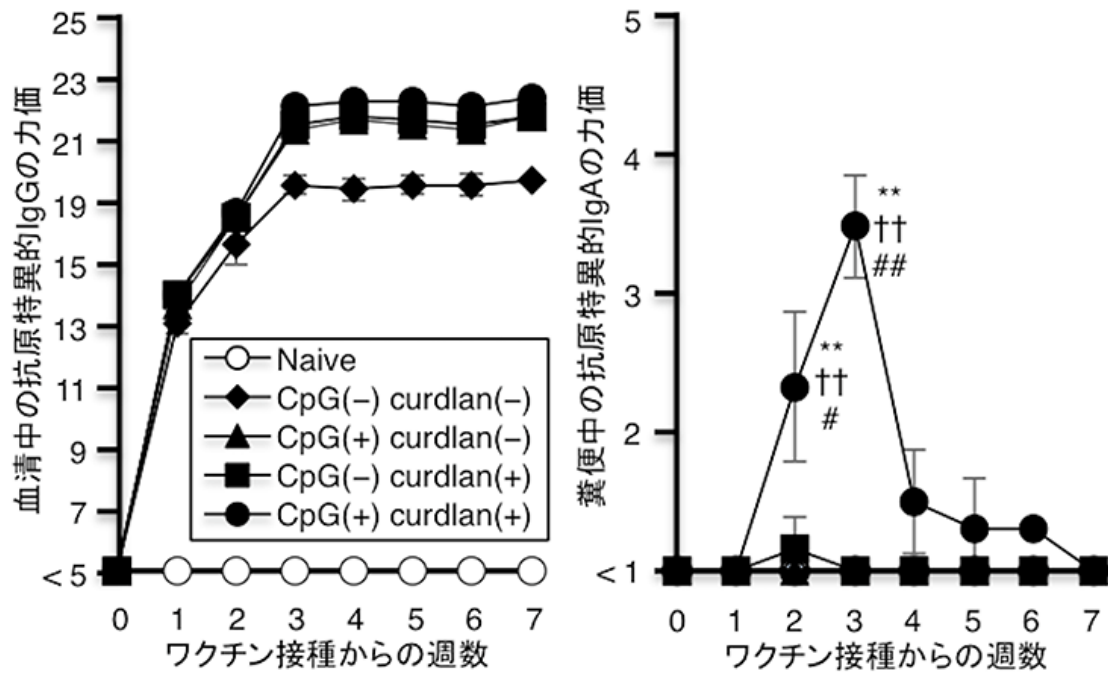


図1：ワクチン接種後の抗原特異的な血清中のIgGとIgAの推移

肺炎球菌性肺炎はわが国における市中肺炎の最大の原因であり、致死的な感染症になり得ることが知られています。そこで、肺炎球菌抗原を用いて肺炎球菌に対するワクチンを作成し、肺炎球菌感染の制御について検討しました。ワクチン接種6週間後に肺炎球菌抗原を経鼻投与した結果、気管支肺胞洗浄液中の抗原特異的なIgGとIgAが上昇することが明らかとなりました(図2A)。さらに、肺炎球菌を感染させると、本研究で開発した新規粘膜ワクチンを接種している群では、肺炎球菌の定着が阻害され、重篤な肺炎が起こらないことが明らかとなりました(図2B・C)。

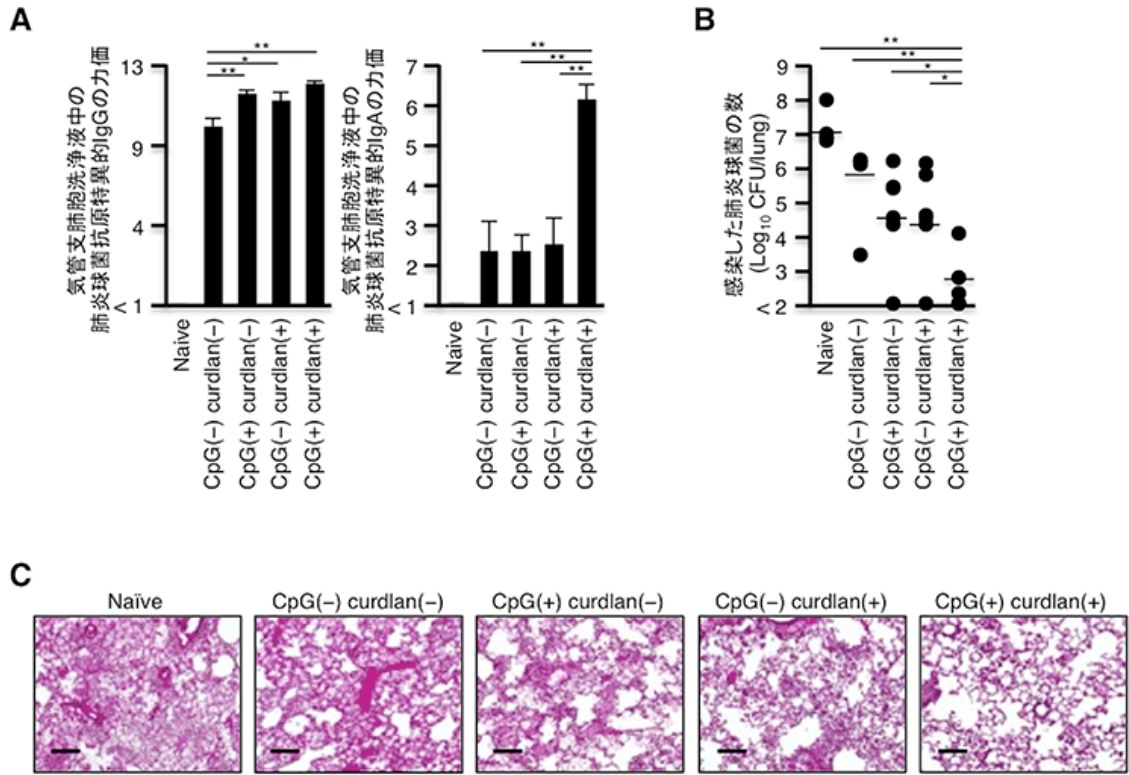


図 2：肺炎球菌に対する新規粘膜ワクチンは肺炎球菌性肺炎を著明に抑えることができる

さらに、肥満・糖尿病で増加することが報告されている腸内常在細菌 *Clostridium ramosum* に特異的なワクチンを作成し、ヒト肥満者の糞便を定着させたノトバイオートマウス※6に接種したところ、肥満・糖尿病モデルで有意な改善を示しました (図 3A・B)。

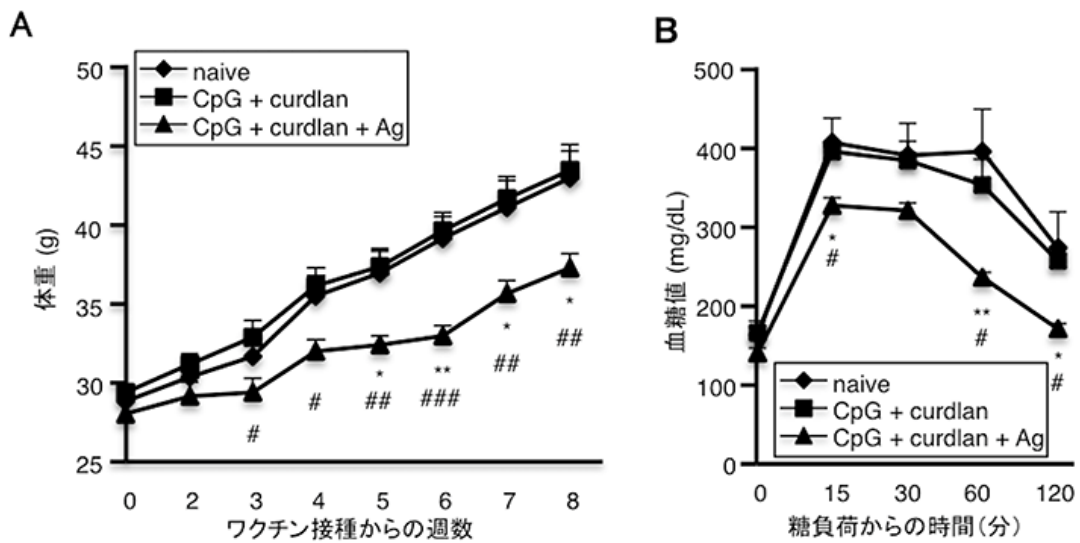


図 3 : 肥満者の糞便を移植したノトバイオートマウスに *C. ramosum* に特異的なワクチンを接種すると高脂肪食で誘導される肥満や糖尿病は抑制される

研究成果は 2019 年 8 月 21 日に国際科学雑誌『*Gastroenterology*』にオンライン掲載されました。

日文新聞发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190823.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理