

## I. 腸内細菌の宿主への影響

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授

本田 賢也

哺乳類の腸管には、約1000種の細菌種が宿主と相互作用しつつ増殖しており、全体として腸内フローラを構成している。最近の次世代シーケンサーを用いた腸内フローラ解析から、炎症性腸疾患、喘息、肥満、糖尿病、大腸がん、肝硬変など、様々なヒト疾患と腸内フローラの菌種構成異常が密接に関連していることが明らかとなってきた。腸内フローラの異常は「dysbiosis」とよばれており、構成菌種の「多様性の減少・単純化」がその特徴である。即ち腸内フローラ全体として保有する遺伝子数が減少し、全体として機能的に劣った細菌構成を指す。そしてdysbiosisが、ある種の疾患の「原因」となり、その改善が極めて有効な治療法となることが、便移植の臨床治験などから明らかとなっている。一方、dysbiosisがなぜ疾患に結びつくのか、その理由は明らかになっていない。理由の一つとして想定されているのは、免疫系の恒常性が、dysbiosisによって破綻するというものである。即ち、免疫系を活性化するような細菌種が優位となり、逆に免疫系を抑制するような細菌が減少しているため、その総体として、免疫系の異常活性化が誘導され、食事成分や腸内細菌など本来応答してはならないものに対して反応し、粘膜バリア機能の異常と慢性的な炎症がもたらされるのではないかと考えられている。こうした背景に基づき、個々の腸内細菌種がどのように宿主免疫システムに影響を与えているのか、還元化した研究システムの中で個別に把握して行こうとする研究が注目されている。即ち、ある特定の細菌種だけをGerm-freeマウスに投与し、その細菌だけが存在しているノトバイオームマウスを作成し、その細菌種単独の影響を調べようとするものである。この方法は古くから確立されていたが、次世代シーケンサーを用いた解析を組み合わせることで非常に効果的な手法であることがわかり、再び注目を集めている。実際、この方法によって、腸内フローラの構成細菌それぞれが、異なる形で宿主免疫細胞の分化や機能に影響を与えていることが徐々に明らかになってきている。本講演では特に免疫系を中心に、腸内フローラの宿主への影響に関する知見を紹介する。

15 : 15 ~ 16 : 00

## II. 肥満と癌：腸内細菌と細胞老化の関与について

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授

(公益財団法人がん研究会 がん生物部 部長)

原 英二

肥満は糖尿病や心筋梗塞のリスクを高めるだけでなく、さまざまな癌の発症率を高めることが知られており、近年先進国でみられる癌の発症率増加の原因の一つになっていると考えられている。このため、癌予防の観点からも肥満の防止が重要であることは明らかである。しかし、残念ながら肥満人口は世界中で増加の一途をたどっている。従って、今後は肥満防止の取り組みだけでなく、肥満しても癌を発症しないようにする予防法の開発も行ってゆく必要がある。これまで、肥満に伴う発癌促進機構については不明な点が多かったが、最近の研究により炎症反応がその中心的な役割をしていることが明らかになりつつある。では、なぜ、肥満すると炎症反応が起こるのだろうか？ 最近、我々はマウスを用いた実験により肥満によって増加した腸内細菌の代謝産物が肝臓に運ばれ、肝星細胞に細胞老化を起こさせることで炎症反応が起き、肝癌の発症が促進されることを見いだした。そこで、本講演では肥満に伴う肝癌の発症を腸内細菌と細胞老化の関係から見直すことで肝癌発症機序の解明と癌予防の可能性に迫る。

### Ⅲ. 皮膚免疫の制御機構

Dermatology Branch, Center for Cancer Research,  
National Cancer Institute, National Institutes of Health, Earl Stadtman Investigator  
永尾 圭介

皮膚は 生命維持に必須の臓器であるとともに、全身を覆う最外層の構造である。ほとんどのワクチンは経皮的に接種されることで、全身的な感染免疫を誘導する。アトピー性皮膚炎は、喘息や食物アレルギーに発展・合併するなど、臓器を越えた病態の広がり呈す。これらは、皮膚が全身とつながる免疫臓器であることを示し、その制御機構を知ることは、多くの疾患の予防や治療に貢献しうる。我々は、皮膚免疫の恒常性を① 皮膚在住型免疫細胞の毛嚢による制御機構 ② 皮膚マイクロバイオームのアトピー性皮膚炎における役割に注目し、研究を行っている。

アトピー性皮膚炎は アレルギー疾患を合併し得ることから、アレルギー性の疾患であると考えられている。しかし、実際には 原因となるアレルゲンが特定されるのは稀で、どのような機序で皮膚炎が起きているのかは不明である。一方、アトピー性皮膚炎の病変から黄色ブドウ球菌が容易に分離できることが40年以上も前から知られていたが、それが皮膚炎の原因なのか、それとも慢性炎症の結果なのか長らく議論されてきた。近年、分子生物学的手法を用いたマイクロバイオーム研究により人間の皮膚表面には実に多種多様の細菌が住んでいることがわかってきた。しかし、アトピー性皮膚炎の増悪時には、皮表の細菌の種類は著しく減少し、その過半数が黄色ブドウ球菌によって占められることも分かった（この状態をdysbiosisという）。アトピー性皮膚炎と黄色ブドウ球菌は密接な関係にあることが明確であるが、適切な動物モデルが今まで存在しなかったため、その因果関係を証明することはできなかった。我々が確立したアトピー性皮膚炎の新しいマウスモデルはdysbiosisと湿疹を自然発症し、上記の質問を追求することが可能となった。

毛・毛嚢はすべての哺乳動物が持っている基本的な構造であり、外的刺激から体を守る重要なバリアを提供する。毛嚢が傷害される疾患（円形脱毛症、膠原病、ニキビなど）は良く知られているが、毛嚢そのものに免疫機能があるとは今まで考えられていなかった。最近我々は、毛嚢に物理的ストレスが加わると、その一部がケモカインという白血球遊走因子を産生し、免疫の起点となる樹状細胞を毛嚢周囲へと呼び寄せることを明らかにした。物理的バリアである毛嚢が破綻した際には、微生物やアレルゲンなどの外的物質が侵入する恐れがある。そのような事態に備えて毛嚢はストレスに応答して皮膚免疫を起動する役割を担っているのではないかと考えている。現在この研究を進展させ、皮膚在住型リンパ球の長期維持には毛嚢が産生するサイトカインに依存していることを明らかにしており、新たな皮膚リンパ腫モデルにもその考えを応用しつつある。

#### IV. 免疫制御とがん治療

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授

坂口 志文

がん免疫療法は、現在、新しい時代を迎えようとしている。この20年、がん抗原に特異的な免疫応答、特にCD8<sup>+</sup>細胞傷害性T細胞を抗原刺激で活性化しようとするがんワクチン療法や、免疫共刺激分子もしくは免疫抑制分子シグナルを調節し免疫応答を賦活化することで抗腫瘍免疫応答を活性化する試みがなされ、そのいくつかは臨床効果が認められ医療として現在承認されようとしている。しかしながら、これらの試みは一定の臨床効果をもたらしたものの、がん免疫療法を第4のがん治療方法として確立するには喫緊に解決すべきいくつかの課題がある。そのひとつは、がん抗原の多くが自己抗原（あるいは変異自己抗原）であるため免疫原性が弱く、また自己抗原に対する免疫応答を抑制する免疫制御機構が存在するため、十分ながん免疫応答の誘導が困難である可能性である。この免疫制御機構のひとつは制御性T細胞（Regulatory T cell, 以下Tregと略）による免疫抑制である。実際どのような癌組織でも、浸潤T細胞の多くはTregである。

Tregは転写因子Foxp3を特異的に発現し、末梢血中CD4<sup>+</sup>T細胞の約10%を占める。Tregの量的・質的異常は、様々な自己免疫疾患／炎症性疾患の直接的原因となる。典型的な場合として、小児の免疫不全疾患であるIPEX症候群では、転写因子Foxp3の遺伝子異常によるTregの発生・機能異常の結果として、高頻度にI型糖尿病、甲状腺炎、炎症性腸疾患のみならず、重篤なアレルギー（皮膚炎、食物アレルギー）を発症する。正常T細胞にFoxp3を発現させると、機能、表現型の点で内在性Tregと同等の抑制性T細胞に転換できる。しかしながら、Foxp3の発現のみでは、Tregの遺伝子発現プロファイルあるいは機能的安定性を付与できない。Foxp3遺伝子の発現のみならずTreg特異的遺伝子のエピジェネティック制御が重要である。

本講演では、Tregの免疫自己寛容、がん免疫応答における役割、Tregの機能、細胞系譜の維持機構について議論し、Tregを標的とする腫瘍免疫応答制御法の臨床応用の展望を述べたい。