

## 論文内容の要旨

申請者氏名 岡井 晋作

生体にとって腸管粘膜面は、常に多種多様な常在腸内細菌、ウイルス、化学物質、食物などの腸管内異物に晒されている。常在腸内細菌は、腸管内で腸内細菌叢を形成し、腸上皮細胞などから粘膜面を介して生体に様々な機能を果たしている。常在腸内細菌が存在しないと腸管免疫系が正常に発達しないことも明らかになってきている。腸管粘膜組織表面は、常在腸内細菌、病原性微生物、アレルゲンなど抗原の生体内への侵入経路の1つであり、これらの抗原に対する認識と応答を腸管免疫系が担う。

健康な状態では、常在腸内細菌と宿主は良好な共生関係を築いている。しかし、腸内細菌叢のバランスが乱れ (dysbiosis)、宿主との共生関係が崩れると、腸管免疫系が過剰に刺激されることにより炎症性腸疾患、大腸がん、アレルギー、喘息、肥満等といった多くの疾患が誘発される。つまり、腸管免疫系は病原体などを排除するだけでなく、免疫系全体の恒常性の維持に重要な役割を担っている。腸管免疫系の中で主要な要素の一つが IgA 抗体であり、腸内細菌の制御に重要な役割を持つことが示唆されているが、その機序は不明であった。

IgA 抗体欠損マウス(AID<sup>-/-</sup>)及び IgA 抗体を産生するが抗体遺伝子の体細胞突然変異の異常により高親和性 IgA 抗体を欠損するマウス(AID<sup>G23S</sup>)を用いた先行研究より、IgA 抗体が腸管に存在するだけでは腸内細菌叢を制御するには不十分で、細菌に対して強く結合する高親和性 IgA 抗体が存在しなければ常在腸内細菌を制御することはできないことが明らかにされた。これらのマウスで観察された腸内細菌叢の乱れによる病態の治療には、野生型マウス由来の常在腸内細菌に対して強い結合力を持つ IgA 抗体を経口投与で腸管内に補充し、腸内細菌叢の乱れを改善することが有効ではないかと考えた。

本研究では、多種類の腸内細菌に対して反応性を示しかつ強い結合力を示す IgA 抗体(W27)を野生型マウスの小腸から分離した。腸内細菌叢の乱れの結果起きる免疫系への刺激でリンパ増殖性疾患を示すマウス(AID<sup>G23S</sup>、AID<sup>-/-</sup>)、Dextran sulfate sodium (DSS) 誘導性腸炎モデルマウス、および T 細胞移入腸炎モデルマウスに W27 IgA 抗体の経口投与を行った。いずれの腸炎モデルマウスにおいても腸内細菌叢が変化し、症状が改善された。また、W27 IgA 抗体が常在腸内細菌を識別し、腸炎惹起菌に選択的に結合することで細菌の増殖抑制作用を示すこと、細菌を識別するための抗原分子とそのエピトープも同定した。以上の結果から、腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御の機序の一端を明らかにすることができ、IgA 抗体が経口抗体医薬として dysbiosis の改善に役立つ可能性を示すことができた。

# 論文審査結果の要旨

申請者氏名 岡井 晋作

申請者は炎症性腸疾患などで免疫系が過剰刺激を受けて炎症を起こす原因が腸内細菌叢の変化であると考えた。また過去の研究から、腸内細菌制御に腸管 IgA 抗体、特に細菌に対して高親和性を持つ IgA 抗体が有用であると考えた。IgA 抗体による腸内細菌制御機構の詳細は明らかではなく、基礎研究と応用研究の両方に IgA モノクローナル抗体による研究が必須であるとの考えを持ち、本研究は申請者が世界に先駆けて始めた研究である。申請者はマウスの腸から多くの IgA 抗体を分離し、その中で多くの種類の腸内細菌に一番強く結合する W27IgA 抗体 (W27 抗体) を選択し特許を取得した。腸炎を起こすモデルマウスに、W27 抗体を経口投与すると、腸内細菌叢が変化し、腸炎を抑制する効果があることを突き止めた。W27 抗体は細菌の代謝酵素 Serine hydroxymethyltransferase のある特定のアミノ酸配列を識別して結合することにより、増殖を抑制すべき細菌を見分けていることも明らかにした。興味深いのは、W27 抗体が攻撃するのは大腸菌など腸炎を惹起するいわゆる悪玉菌の仲間で、W27 抗体が認識しないのは乳酸菌やビフィズス菌といったプロバイオティクスなどに使われるいわゆる善玉菌だということである。悪い菌の増殖を抑制して、良い菌の増殖を妨げないので、全体として良い菌が優位になる腸内環境へ変化させる効果が見られた。以上の結果をすでに論文として公表した。(Okai et al., Nature Microbiology, 2016)

W27 抗体に関する本研究成果は、腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御機構を始めて分子レベルの議論に到達させた有意義なものである。と同時に、個体の腸内細菌叢を改善して、腸炎だけではなく種々の病気の予防や治療にもつながることが期待され、社会的有用性が大きく期待される成果である。腸内細菌叢を改善するための治療法として、健常人便移植や細菌 (善玉菌) 移植が検討されているが、これらは決まった質の製品を工場生産することが難しい。また、長期の抗炎症剤や免疫抑制剤の投与は、全身の免疫抑制や骨髄抑制など副作用が大きい。抗生剤投与は腸内細菌叢全体を抑制するのでいわゆる善玉菌も減少してしまう。どの菌が悪玉菌であるかも不明な状況で、悪玉菌にのみ作用する W27 抗体のような選択性を持った抗生剤を開発することは難しい。

W27 抗体は腸内細菌叢への介入を作用点とする初めての抗体医薬品候補である。腸内細菌叢の選択的制御を通して適切な腸内細菌叢の再建を導く可能性が高い。経口投与で効果が得られれば、静注に比べて副作用を最低限に抑えられる。

以上のように、W27 IgA 抗体は、現在使われている免疫抑制剤や抗炎症剤のように宿主の免疫反応を制御するのではなく、宿主の免疫反応の原因である抗原そのものを制御する抗体であり、今までの医薬品とは全く異なる視点の医薬品候補である。

したがって、学術上、応用上人類の幸福に貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。