

【基盤研究(S)】

生物系（医歯薬学Ⅱ）



研究課題名 多発性硬化症と腸内細菌・腸管免疫の関連に関する研究

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所・部長

やまむら たかし
山村 隆

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経病態免疫学

【研究の背景・目的】

近年我が国では難治性神経疾患である多発性硬化症（MS）患者数の顕著な増加傾向を認めており、その原因究明は急務である。腸内常在細菌と免疫系の密接な相互関係が明らかになってきたが、我々は日本における生活習慣の欧米化が腸内細菌叢の変化、ひいては免疫系の変調につながり、その結果 MS が増加している可能性を提唱して来た。

この仮説の妥当性を示す証拠として、我々は腸内細菌叢を抗生物質で偏倚させることによって、自己反応性 Th17 細胞の活性が抑制され、MS の動物モデルが軽症化することを 2008 年に報告した (Yokote et al. 2008)。海外でも我々のアイデアを追試・確認する研究が相次ぎ、MS と腸内細菌叢の関連への関心が高まっている。

本研究の目的は、網羅的・定量的なゲノム解析を導入することによって MS 患者の常在細菌叢偏倚の実態を明らかにし、MS の動物モデルで得られた腸内細菌と自己免疫病連関に関する知見を、世界ではじめて MS 患者で証明することにある。

【研究の方法】

本研究では MS 患者の常在菌異常と免疫機能異常を対応させ、特定の菌種の異常が免疫病態を修飾するメカニズムに迫る。常在菌の多くは培養が困難で

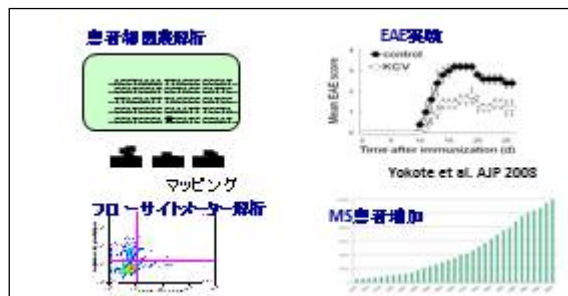


図1 研究の方法論

あり DNA 配列が未知のものが多い。本研究では MS 患者および対照疾患、健康者の腸管常在細菌叢を 16S リボソーム遺伝子 (16S) およびメタゲノム情報から解析する。これらの配列情報は次世代シーケンサーを用いて網羅的に取得する。平行して患者血液リンパ球サブセットの偏倚をフローサイトメーター解析によって明らかにし、ヒト免疫系に決定的な影響を与える菌種の同定を目指す。さらに当該菌種を無菌マウスに接種してノトビオトマウスを作製し、MS の動物モデル EAE を誘導する実験や、当該細菌

の免疫系修飾能を明らかにする試験管内実験を実施する。

解析に用いる試料（血液、糞便、唾液）は国立精神・神経医療研究センター病院通院中の患者より、文書による説明と同意を確認した上で採取する。

【期待される成果と意義】

メタゲノム解析などの最新技術を導入することによって、MS の発症を促進または抑制する既知または未知の腸内細菌を、世界に先駆けて同定できる可能性がある。得られた知見をもとに、特定の腸内細菌を標的とする治療など、MS や関連する疾患（自己免疫疾患など）の新たな予防・治療法の開発につながる可能性がある。我々によって提唱された学説

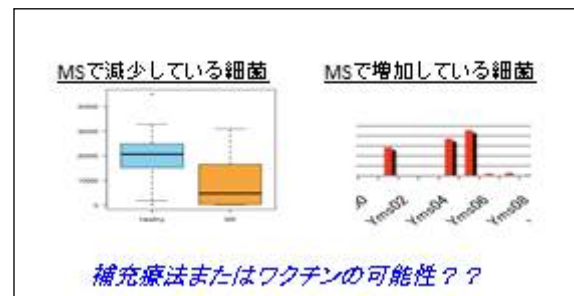


図2 腸内細菌偏倚

(MS の腸内細菌原因仮説) をめぐる世界的な競争の中で、日本人試料を使って研究を進めることは意義が深く、国際的にも重要な研究である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yokote H et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol* 173:1714-1723, 2008
- Miyazaki Y et al. Mucosal-associated invariant T cells regulate T helper type 1 response in multiple sclerosis. *Int Immunol* 23: 332-337, 2011

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－27 年度
112,400 千円

【ホームページ等】

http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_men/index.htm