

ID No.	3047
研究課題名	核酸過剰応答に伴う全身性自己免疫疾患の発症機序における腸内細菌の役割について
研究代表者	後藤 義幸 (千葉大学真菌医学研究センター・准教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	三宅 健介 (東京大学医科学研究所・教授) 福井 竜太郎 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告書	
Unc93 homolog B1 (Unc93B1)は、パターン認識受容体であるToll-like receptor 7 (TLR7)の制御因子である。Unc93B1のD34A変異マウス(D34Aマウス)ではTLR7の過剰応答が観察され、血小板減少症や脾腫、肝炎など致死性の全身性自己免疫疾患を自然発症することが知られている。興味深いことに、D34Aマウスに数種類の抗生物質を自由飲水で与えたところ、特定の抗生物質で処理した場合において、D34Aマウスにおいて観察される全身性の自己免疫疾患病態の改善が観察された。このことから、D34Aマウスにおける全身性自己免疫疾患の誘導に腸内細菌が関与していることが考えられた。 さらに、次世代シーケンサー(NGS)を用いてD34Aマウスとコントロールである野生型マウスおよび特定の抗生物質処理マウスにおける腸内細菌叢の解析を行った。その結果、野生型マウスと比較してD34Aマウスで特定の細菌の割合が増加しており、特定の抗生物質で処理すると、これらの細菌の割合が減少することを見出した。さらに、NGS解析によって着目した細菌について糞便中の数量を、定量的PCR法を用いて解析したところ、D34Aマウスで特定の細菌の数量が増加しており、特定の抗生物質後には減少することが明らかとなった。これらの結果から、D34Aマウスにおいて観察される自己免疫疾患の病態は特定の腸内細菌によって引き起こされる可能性が示唆される。 また、本研究において作成した抗生物質処理マウスのうち、βラクタム系抗生物質を投与したマウスでは、ヒト腸内真菌としても知られている <i>Candida albicans</i> や <i>Saccharomyces cerevisiae</i> を経口投与すると、これらの真菌が胃から大腸において定着することを見出した。この結果から、βラクタム系抗生物質に感受性を示す腸内細菌が、腸内真菌の定着を阻害していると考えられる。さらに、<i>C. albicans</i> が腸管に定着したマウスに糞便移植法を用いて腸内細菌を戻すことで、腸管から <i>C. albicans</i> が排除された。以上の結果から、腸管の真菌定着に対する腸内細菌の阻害効果が示された。以上の研究成果は、国際誌である <i>Microbiology and Immunology</i> 誌に掲載される予定となっている。	