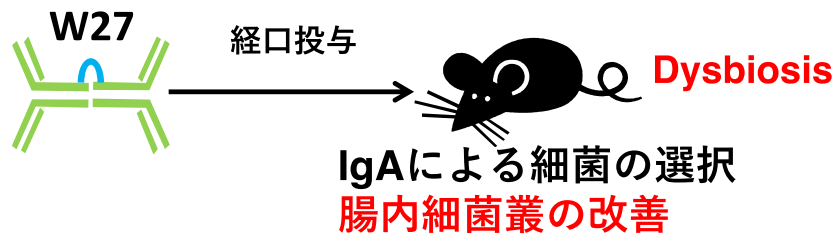


要 旨

近年、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) が炎症性腸疾患だけでなく多くの疾患の発症に関連すると報告されており、腸内細菌叢を改善することは健康維持に重要である。腸内細菌叢は腸管に分泌される IgA 抗体によって認識し制御されていることが知られている。しかし、各 IgA 抗体が常在細菌の何を認識して常在細菌叢にどのような変化を与えるのか、などその詳細は明らかではない。私たちはマウス小腸 IgA 産生細胞からモノクローナル IgA 抗体をクローニングし、各クローンが認識する細菌由来分子を探索した。まず、単離した IgA 抗体の中で、多くの種類の細菌に最も強く結合する能力を持つ W27 抗体に着目した。W27 抗体が強く結合するのは大腸菌など腸炎惹起菌の仲間であり、乳酸菌やビフィズス菌といったいわゆる発酵菌に対しての結合は弱く、細菌を識別する抗体であることがわかった。細菌の抽出たんぱく質の解析から、W27 抗体は多くの細菌が持つ代謝酵素 (serine hydroxymethyltransferase : SHMT) を認識し、N 末モチーフの 4 アミノ酸の違いを識別して結合菌と非結合菌を区別することがわかった。また W27 抗体はこの特定の アミノ酸配列を認識して結合することで大腸菌の増殖を抑制した。一方で W27 抗体は良い菌には結合せず増殖を妨げないので、腸内細菌叢全体を改善するのではないかと予想した。マウスへ W27 抗体経口投与を行ったところ、Treg を誘導する Clostridium の腸内細菌叢に占める割合が増加する効果が見られた。W27 抗体を腸炎モデルマウスに経口投与すると、腸内細菌叢が変化し、その結果腸炎が抑制された。以上の結果から、IgA 抗体は一部の細菌の増殖を抑制し腸内細菌叢改善効果があることがわかった。W27 抗体を含む腸管 IgA 抗体が認識するエプトープを持つ細菌は一般的に増殖力が強いことで知られている Proteobacteria であることを考えると、腸管 IgA 抗体はある特定の細菌群が異常に増殖することを防ぎ、細菌叢の多様性を保ち細菌叢全体のバランスを調節しているのではないかと考える。

IgA 抗体と腸内細菌との相互作用はまだ未知の部分が多く、今後のさらなる基礎研究が必要である。W27 抗体経口投与による腸内細菌叢の選択的制御は、腸炎だけではなく dysbiosis に関連する種々の病気の予防や治療にもつながることが期待される。W27 IgA モノクローナル抗体は、宿主の免疫抑制薬ではなく、腸内細菌叢の選択的制御を介した腸内細菌叢改善薬候補となる。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。抗生物質と異なり、善玉菌を殺さないのが健全な腸内環境維持と改善により効果的である。悪い細菌を IgA 抗体で抑制し、健康に良いと考えられている *L. casei* など probiotics を併用することで健全な腸内環境を回復・維持することができると予想している。今後はヒトの腸内常在細菌叢に対する W27 抗体の効果を見極める必要がある。

W27抗体は腸内細菌叢改善のための経口抗体医薬候補である



- 1、善玉菌を殺さない
- 2、免疫を抑制しない
- 3、経口なので副作用は少ない
- 4、工業的生産が可能

↓
免疫系の正常化

↓
腸炎の抑制

参考文献

1. Hiroshige Sugahara, Shinsaku Okai, Odamaki Toshitaka, Chyn Boon Wong, Kumiko Kato, Eri Mitsuyama, Jin-zhong Xiao, **Reiko Shinkura**. Decreased taxon-specific IgA response in relation to the changes of gut microbiota composition in the elderly. *Front. Microbiol.* DOI: 10.3389/fmicb.2017.01757.
2. Okai S, Usui F, Ohta M, Mori H, Kurokawa K, Matsumoto S, Kato T, Miyauchi E, Ohno H, **Shinkura R**. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Apr 6:1-7. doi: 10.1080/19490976.2017.1310357.
3. Okai S, Usui F, Yokota S, Hori-I Y, Hasegawa M, Nakamura T, Kurosawa M, Okada S, Yamamoto K, Nishiyama E, Mori H, Yamada T, Kurokawa K, Matsumoto S, Nanno M, Naito T, Watanabe Y, Kato T, Miyauchi E, Ohno H, **Shinkura R**. High-affinity monoclonal IgA regulates gut microbiota and prevents colitis in mice. *Nat Microbiol*. 2016 Jul 4;1(9):16103. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.103
4. Wei M*, **Shinkura R***, Doi Y, Maruya M, Fagarasan S, Honjo T. (*equal contributors) Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat Immunol*. Mar;12(3):264-70, 2011.
5. **Shinkura R**, Ito S, Begum NA, Nagaoka H, Muramatsu M, Kinoshita K, Sakakibara Y, Hijikata H and Hono T. Separate domains of AID are required for somatic hypermutation and class-switch recombination. *Nat Immunol* 5(7), 707-712, 2004.