
【演題 3】

腸内細菌株を用いた新規治療法の開発

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室

教授 本田 賢也 (ほんだ けんや)

勤務先：

慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室
〒160-8582 新宿区信濃町 35 東校舎 3F

学歴・職歴：

1994年 神戸大学医学部 卒業
2001年 京都大学大学院医学系研究科 博士課程修了
2001年 東京大学医学系研究科 免疫学講座・助教
2007年 大阪大学医学系研究科 免疫制御学・准教授
2009年 東京大学医学系研究科 免疫学講座・准教授
2013年 理化学研究所 IMS 消化管恒常性チーム・チームリーダー
(2014年6月まで専任、2014年7月から兼任)
2014年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室・教授
現在に至る

学位：

博士 (医学)

所属学会：

日本免疫学会・日本分子生物学会

専門分野：

微生物学・免疫学

受賞歴：

2013年 科学技術・学術政策研究所 ナイスステップな研究者
2014年 ゴットフリード・ワグネル賞 優秀賞
2014年 野村達次賞
2015年 日本免疫学会賞
2016年 井上學術賞
2016年 持田學術賞
2016年 ベルツ賞
2018年 北里賞

公職・その他：

2011年～Vedanta Biosciences, Scientific advisory board member
2015年～Science Translational Medicine, Advisory Board member
2016年～AMED LEAP 研究代表
2020年～4BIO PARTNERS LLP, Scientific advisory board member

要 旨

米国 Human Microbiome Project や欧州 MetaHIT プロジェクトなど、次世代シーケンサーを用いた大型プロジェクトが行われ、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト腸内細菌の状態との相関関係が見出された。さらに健常人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢がマニピュレーション可能であることが明らかになり、腸内細菌叢に着目した治療法開発が現実味を帯びている。そして現在、微生物叢と宿主（ヒト）の相関関係の解明から更に一步踏み込んで、詳細なメカニズムの理解を進め、微生物叢の制御、或いは宿主に作用する機能性分子に着目した予防、治療技術の開発を加速させるべきフェーズにある。また、微生物叢の差異に着目することで、より精緻なプレジジョンメディシン・サブグループ化の実現が期待されている。しかしながら、世界的なマイクロバイーム研究の進展にもかかわらず、病態悪化や逆に病態改善へと繋がる「causative」な菌種を同定できた例は数えるほどしかなく、菌株として臨床応用出来ている例は見当たらない。その要因は、腸内細菌叢を構成する細菌種の単離・培養研究が進んでいないことにあると考えられる。例えば感染症の原因微生物を特定する時、病巣から微生物を分離し、分離した微生物を動物に感染させて同じ病気を起こせるかどうかを検討するのが定石である。一方、腸内細菌叢研究は、情報収集が先行し、構成する菌種の多くは未分離未培養あるいは未解析のまま取り残されており、それぞれの特徴付けがなされておらず、「Cause-and-Effect 関係」が明確ではない状況にある。しかも、わずか1種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、腸内細菌叢の生理機能は複数の細菌種からなるコミュニティとして発序されることが多い。にもかかわらず、どの細菌種の組み合わせが機能的コミュニティとしての最小単位を構成しているのか、まだほとんどわかっていない。よって、今日の次世代シーケンサーを用いたビッグデータから「相関」する関連菌を情報学的に割り出すデータ駆動型のトップダウンアプローチに加えて、個々の菌種の単離と機能解明を進め、菌株の組み合わせによるコミュニティとしての働きを理解する必要がある。

我々は、微生物叢-宿主相互作用の理解を加速・深化し、健康・医療技術を創出するために、免疫システム増強・粘膜バリア維持という課題に焦点を当て、目的とする表現型を維持しながら出来るだけ腸内細菌叢を絞り込み、最終的には本質的に重要な働きをする腸内細菌株セットの単離を試みている。そのため、「特定の腸内細菌だけを持つ動物を作成する技術（ノトバイオート技術）」・「嫌気性菌培養技術」・「次世代シーケンサーによる腸内細菌叢解析（メタゲノム解析）」を組み合わせた統合的なアプローチにより、複雑な腸内細菌叢を細分・要素化し、宿主細胞の機能と明確に関係づける方法をとっている。ヒト腸内細菌叢の殆どを培養できる技術を用いることで、複雑な腸内細菌叢を培養菌株だけでマウスの中で概ね再現することができる。したがって、機能・表現型に紐づけられた腸内細菌株を得て、ノトバイオートマウスを作製することで、相関から更に踏み込んだ「Cause-and-Effect 関係」を明らかにすることが出来る。この方法によってこれまでに、制御性T細胞、Th17細胞、Th1細胞、CD8 T細胞を特異的に誘導する腸内細菌種の同定に成功した。この方法論に基づいて、これまでにTreg細胞・TH17細胞・TH1細胞・CD8 T細胞に影響を与えるヒト腸内細菌株セットの同定・単離に成功した。取り出したいくつかの細

菌株カクテルを用いた臨床治験も始まっており、炎症性腸疾患・アレルギー・がんに対する新しい治療モダリティとして期待されている。

参考文献：

1. Tanoue T, et al., A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. **Nature**. 565(7741):600-605. (2019)
2. Atarashi K, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. **Science**. 358:359-365 (2017)
3. Atarashi K, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. **Cell**. 163(2):367-80 (2015).
4. Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. **Nature**. 500(7461):232-6. (2013)
5. Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. **Science**. 331:337-41. (2011)