



平成 26 年 1 月 16 日

筑波大学

Tel : 029-853-2801 (広報室)

科学技術振興機構 (JST)

Tel : 03-5214-8404 (広報課)

腸内細菌のバランスの乱れが、喘息を悪化させるメカニズムを解明 -新しい発想のアレルギー治療へ-

ポイント

- 腸内細菌のバランスの乱れがアトピー、喘息、糖尿病などの全身疾患の発症に影響を及ぼすことが大きな注目を浴びているが、そのメカニズムは解明されていなかった。
- 抗生物質^{注1)}の服用によって生じた腸内細菌のバランスの乱れが喘息を悪化させるメカニズムを世界で初めて解明
- 抗菌剤でマウスの喘息を軽快させることに成功。新しい発想のアレルギーの治療へ。

JST 課題達成型基礎研究の一環として、筑波大学の渋谷 彰教授らは、抗生物質の服用によって増殖した腸内の真菌^{注2)}(カビ)が喘息を悪化させるメカニズムを世界で初めて解明し、マウスを使った実験により喘息を軽快させることにも成功しました。

ヒトの腸管内には、500種類以上、100兆個以上の腸内細菌が共生しています。近年、そのバランスが乱れると腸管以外の疾患の発症にも影響を及ぼすことが注目されていますが、そのメカニズムは明らかにされていませんでした。

本研究グループは、抗生物質を投与したマウスの腸管内で真菌の一種であるカンジダが増殖し、プロスタグランジンE2^{注3)}と呼ばれる生理活性物質を産生することによって肺内でM2型マクロファージ^{注4)}を活性化し、喘息を悪化させることを明らかにしました。さらに、抗真菌剤、プロスタグランジンE2の産生阻害剤、あるいはM2型マクロファージの活性化阻害剤が、これらのマウスの喘息を軽快させることを示し、これまで考えられていなかったアレルギー疾患に対する新しい治療法を開発しました。

アレルギー疾患の発症は、遺伝的素因や環境要因などさまざまな複合的な因子により発症することが知られていますが、その中には腸内細菌のバランスの乱れによる真菌(カビ)の増殖が原因であるものが含まれている可能性が考えられます。

本研究は、米国ミシガン大学のニメッツ教授らと共同で行ったものです。

本研究成果は、2014年1月15日(米国東部時間)に米国科学誌「Cell Host and Microbe」のオンライン速報版で公開されます。

成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)

研究領域:「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」

(研究総括:菅村和夫 宮城県立病院機構 理事長)

研究課題名:ヒト肥満細胞活性化制御技術の開発によるアレルギー疾患の克服

研究代表者:渋谷 彰(筑波大学 医学医療系 教授)

研究期間:平成22年10月~平成28年3月

JSTはこの領域で、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指しています。上記研究課題では、アレルギーの原因となる化学物質の放出を抑制する免疫系受容体の探索とその仕組みを解明することで、花粉症や喘息などに対する革新的医薬品の開発を目指します。

<研究の背景と経緯>

ヒトの腸管内には、500種類以上、総計100兆個以上の腸内細菌が共生しており、腸管からの栄養吸収、腸の免疫、病原体の感染の予防などに働いています。一方、遺伝的要因、食餌などを含むライフスタイル、病原体の侵入などや種々の医療的処置などによって腸内細菌のバランスが乱れると、クローン病や潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性腸疾患などの原因となることがあります。しかし近年、腸内細菌のバランスの乱れが、腸管以外の全身にも影響を及ぼし、肥満、糖尿病、アトピー、喘息などの疾患さえも生じることも知られるようになり、大きな注目を浴びています。しかし、どのようなメカニズムでこれらの腸管外の疾患が起きるかについては、ほとんど明らかにされていませんでした。

<研究の内容>

本研究では、腸内細菌のバランスの乱れが、なぜ喘息などのアレルギーを引き起こすのかという疑問を明らかにするために、まずマウスに5種類の抗生物質をそれぞれ2週間経口で投与しました。そのうえで、アレルゲンであるパピインやダニ抗原の吸入により喘息を発症させ、その病態を観察しました。その結果、ある種の抗生物質を投与したマウスでは、それ以外の抗生物質を投与したマウスや抗生物質を投与しないマウスに比べ、気道内の炎症が有意に強く、喘息症状がより重篤になることを見いだしました（図1）。

そこで、喘息症状が強く出たマウスとそれ以外のマウスで、腸内細菌の変化の違いを比較しました。その結果、喘息症状が強く出たマウスでは、腸管内で真菌（カビ）の一種であるカンジダが異常に増殖している一方、乳酸菌などの一部の細菌が減少していることを見いだしました。これらの結果より、抗生物質の投与によりいわゆる善玉菌が減少し、その結果増殖した悪玉菌であるカンジダが、喘息が重篤化する原因となっていることが推察されました（図2）。

次に、腸管内カンジダがどのようなメカニズムで喘息を重篤化させたかについて解析しました。これまで、カンジダなどの真菌は、プロスタグランジンE2と呼ばれる生理活性物質を産生することが知られていました。実際に、抗生物質を投与し腸管内にカンジダが増殖しているマウスの血液中や肺の気道内ではプロスタグランジンE2が、抗生物質を投与していないマウスに比較し、およそ2倍程度まで増加していました。しかし、マウスに

抗真菌剤を投与しカンジダを減少させると、血液中や気道内のプロスタグランジンE2の値は抗生物質を投与していないマウスと同様の値に戻りました(図3)。また、プロスタグランジンE2を産生できない遺伝子改変マウスにおいても抗生物質の投与により、血液中や肺の気道内のプロスタグランジンE2が増加しました。以上の結果から、カンジダからプロスタグランジンE2が産生され、血液を介して肺まで達していることがわかりました。さらに、抗生物質によりカンジダが増殖しているマウスの気道内では、炎症を引き起こすタイプのM2型と呼ばれるマクロファージが増加していることを見いだしました(図4)。また、抗生物質を投与していないマウスにプロスタグランジンE2を投与すると、気道内でM2型マクロファージが増加し、喘息が重篤化することが確認されました(図4)。以上の結果から、プロスタグランジンE2が肺内でM2型マクロファージを増加させていることが判明しました。

以上の結果をまとめると、以下のようになります(図5)。

- 1) ある種の抗生物質の服用により、腸管内でカンジダが増殖する。
- 2) カンジダからプロスタグランジンE2が産生され、血液を介して肺に到達する。
- 3) 肺内でプロスタグランジンE2がM2型マクロファージを増加させる。
- 4) 増加したM2型マクロファージが喘息などのアレルギー性炎症を悪化させる。

また、喘息の治療としてカンジダの増殖を阻止する抗真菌剤(5FC)、プロスタグランジンE2の産生阻害剤、あるいはM2型マクロファージの活性化阻害剤(SAP)などを、抗生物質を投与したマウスにそれぞれ投与したところ、いずれにおいても喘息が軽快することが示されました(図6)。

本研究は、抗生物質の投与による腸内細菌のバランスの乱れがアレルギー性疾患を悪化させたメカニズムを世界で初めて解明したものです。

<今後の展開>

アレルギー疾患を代表する花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎の罹患率は、それぞれ20%、10%、5-10%と、近年増加の一途を辿っています。世界的にもおよそ25%の人がアレルギー疾患に罹患しているとされ、その克服は人類の健康・福祉にとってはもちろん

のこと、社会的にも喫緊の課題です。アレルギー疾患の発症は、遺伝的素因や環境要因など、さまざまな複合的な因子により発症することが知られていますが、その中には腸内細菌のバランスの乱れによる真菌（カビ）の増殖に起因するものが含まれている可能性が考えられます。これらの患者では、上記の抗真菌剤、プロスタグランジンE2産生阻害剤、あるいはM2型マクロファージ活性化阻害剤などが効果を示すと考えられます。また、真菌の増殖がなくとも、種々の炎症などによってプロスタグランジンE2が炎症組織から産生されることが知られていますので、アレルギーによる炎症自体でもプロスタグランジンE2が増加し、これがM2マクロファージを活性化し、悪循環によってさらにアレルギーを増悪させている可能性も疑われます。このような患者ではプロスタグランジンE2産生阻害剤が有効である可能性もありますが、一方でプロスタグランジンE2阻害剤自体が喘息を引き起こすことも知られているので、さらなる研究が必要です。また、M2型マクロファージ活性化阻害剤なども効果を示すと考えられます。これらは、これまで全く知られていなかった新しい発想のアレルギー疾患の有用な治療法となりうるものと考えられます。

<参考図>

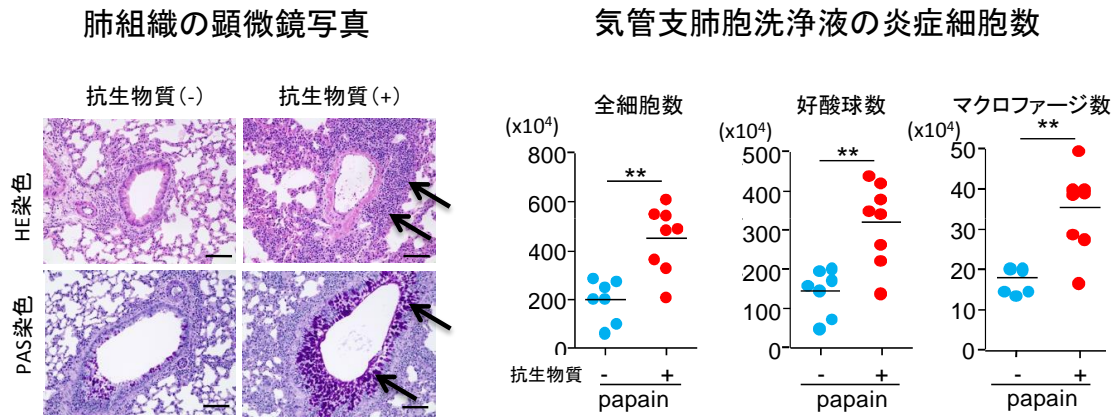
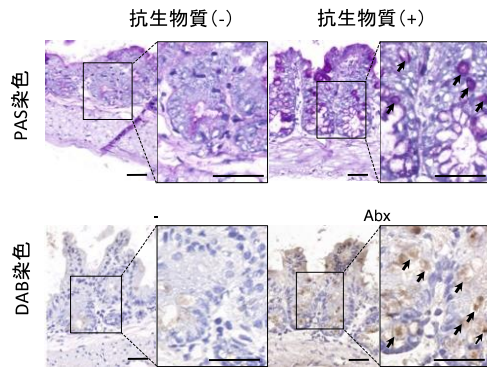


図 1. 抗生物質を投与したマウスに抗原（パパイン）で喘息を誘導すると気管支炎症が悪化する。

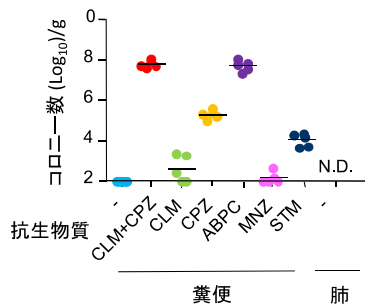
左) 抗生物質を投与しないマウス（抗生物質 (-））に抗原を吸引させた場合に比べて、抗生物質を投与したマウス（抗生物質 (+））に抗原を吸引させた場合、好酸球などの炎症細胞の浸潤（HE 染色矢印部分）や粘液産生が亢進（PAS 染色矢印部分）している様子が観察され、抗生物質の投与により気管支炎症が悪化する様子が観察された。

右) 抗生物質を投与したマウスに抗原を投与した場合（赤印）、抗原を投与しない場合（青印）に比べて浸潤した炎症細胞数が多いことから、抗原投与により気管支炎症が悪化する様子が観察された。

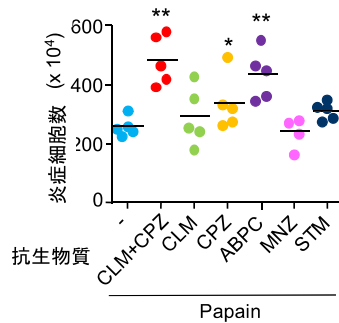
抗生物質を投与したマウスの腸管粘膜へのカンジダの浸潤



投与した抗生物質の種類と糞便中のカンジダのコロニー数



投与した抗生物質の種類と気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数



カンジダのコロニー数と気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数との関係

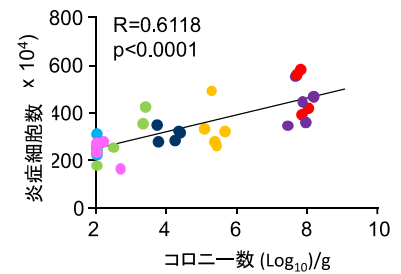


図2. 抗生物質を投与したマウスにおける腸管内カンジダ増殖と喘息症状悪化の関係
 上段) 抗生物質を投与した場合 (抗生物質 (+))、腸管粘膜にカンジダが浸潤している様子が観察される (PAS 染色およびDAB 染色の矢印部分)。
 下段) 投与した抗生物質の種類によって、糞便中のカンジダの量が異なり、カンジダの量と気管支において浸潤した炎症細胞数は比例することがわかり、腸管内のカンジダの増殖が喘息症状悪化の原因であることが示唆された。

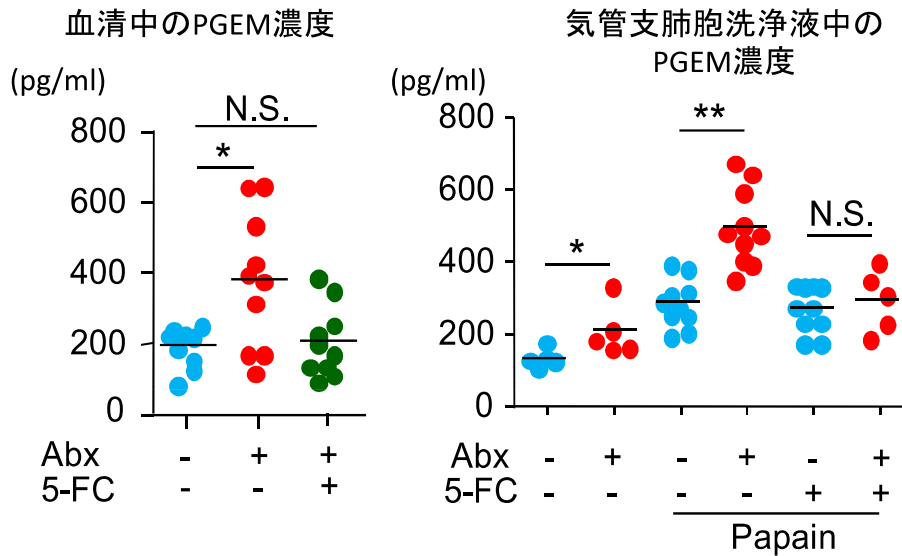


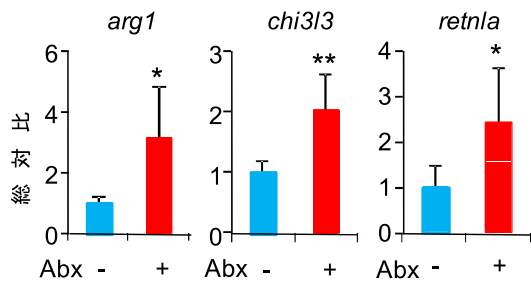
図3. 抗生物質 (A b x) を投与したマウスの血中および気管支肺胞洗浄液中におけるプロスタグランジンE2 (P G E M) の増加と抗真菌剤 (5 F C) 投与によるその低下
 左) 抗生物質 (A b x) を投与すると血清中のプロスタグランジンE2 (P G E M) が増加する (赤丸) が、抗真菌剤 ((5 F C) の投与によりP G E Mは低下する (緑丸)。
 右) 気管支肺胞洗浄液におけるP G E Mの量。

* (5%有意): A b x を投与するとP G E Mが増加する (赤丸)。

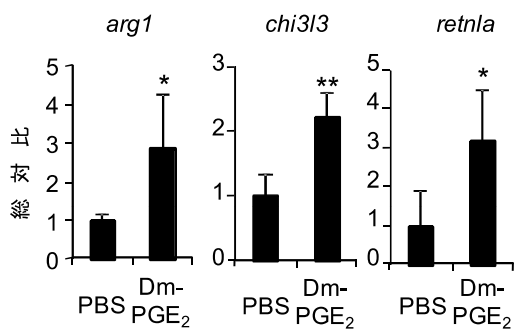
** (1%有意): 抗原 (パパイ) を吸引させると、P G E Mが増加する (青丸) が、A b x を投与するとさらにP G E Mが増加する (赤丸)。

N. S. (非有意): 抗原を吸引させ5 F Cを投与する場合は、A b x を投与してもしなくてもP G E Mの量は変わらない。

抗生物質を投与したマウスの気管支肺胞内における
M2型マクロファージの増加



プロスタグランジンE2を投与すると気管支肺胞内においてM2型マクロファージが増加



プロスタグランジンE2を投与すると気管支肺胞内において炎症性細胞が増加

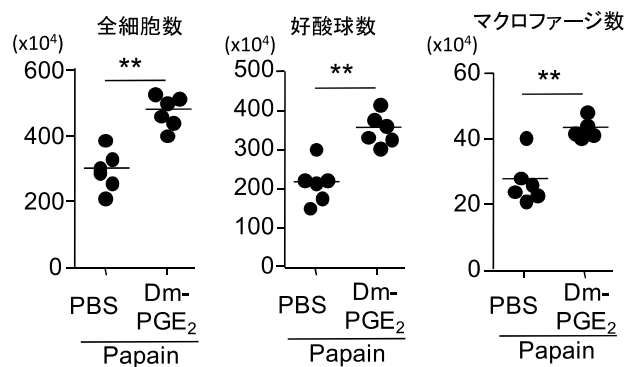


図4 プロスタグランジンE₂による気管支肺炎でのM2型マクロファージの増加

上段) 抗生物質 (Abx) を投与した場合、気管支肺胞内にM2型マクロファージ (*arg1*、*Chi3l3*、*retnla*) が増加した。

下段左) プロスタグランジンE₂を投与すると、気管支肺胞内にM2型マクロファージ (*arg1*、*Chi3l3*、*retnla*) が増加した。

下段右) プロスタグランジンE₂を投与すると、好酸球やマクロファージといった炎症性細胞が増加した。

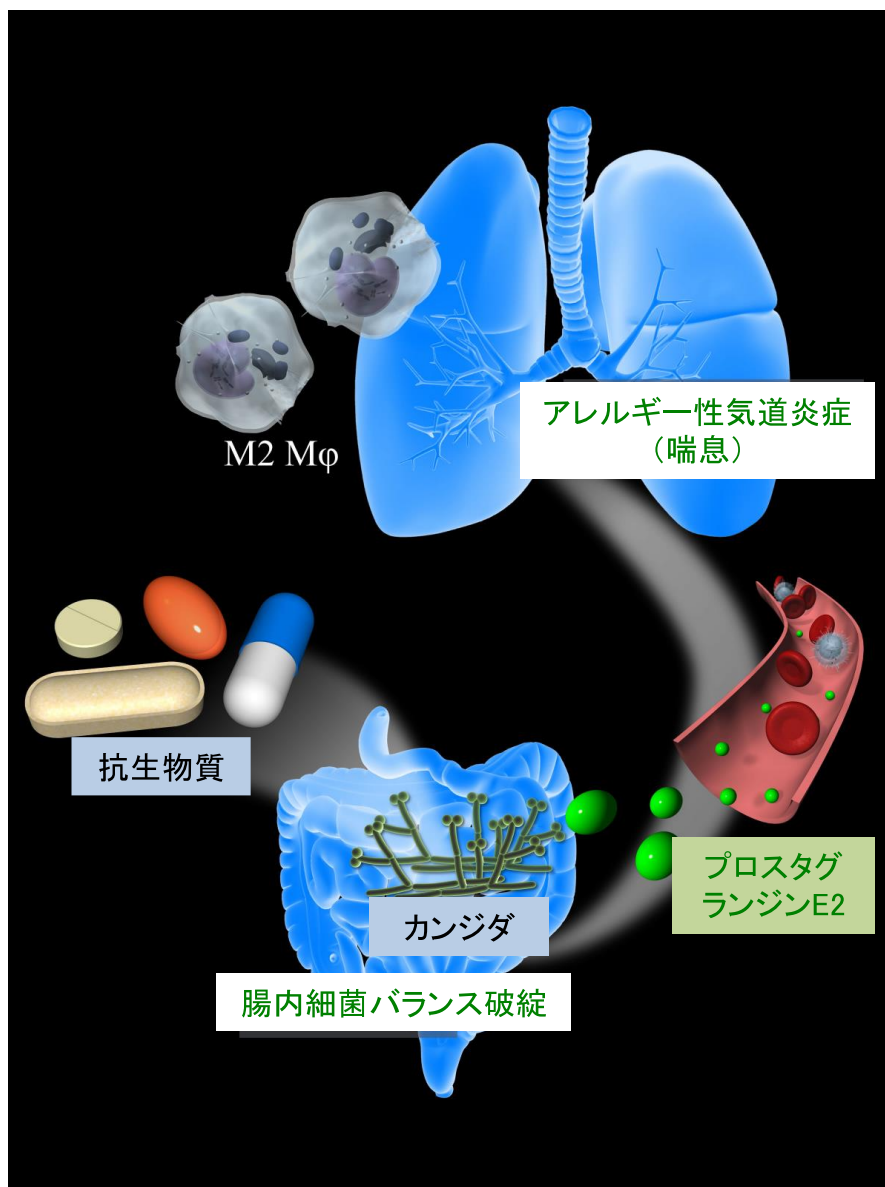


図5. 概念図

ある種の抗生物質を服用すると、腸管内で腸内細菌のバランスが破綻し、悪玉細菌のカンジダが増殖する。カンジダからプロスタグランジンE2が産生され、血液を介して肺に到達する。肺内でプロスタグランジンE2がM2型マクロファージを増加させる。増加したM2型マクロファージが喘息などのアレルギー性炎症を発症させる。

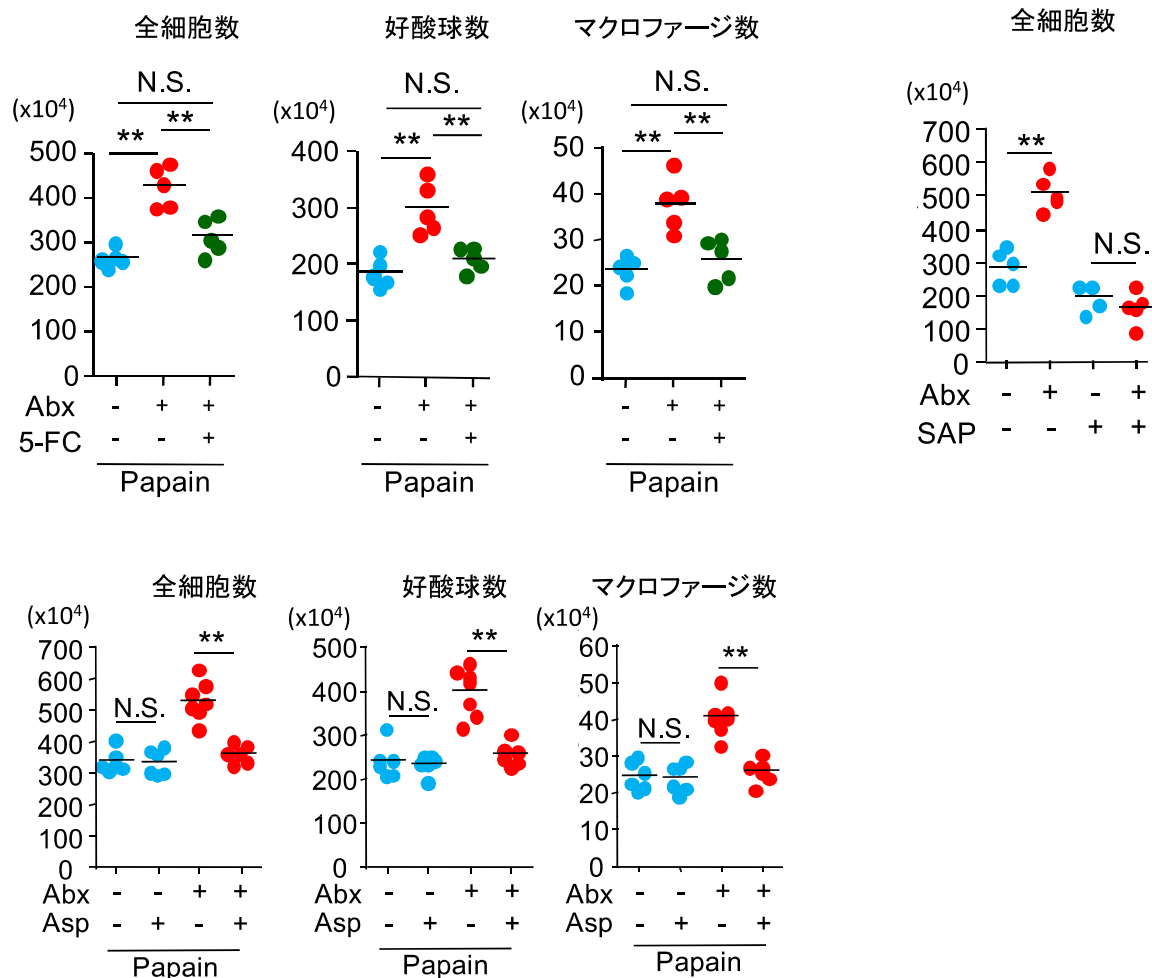


図 6. 抗真菌剤（5 F C）、プロスタグランジン E 2 産生阻害剤（A s p）及び M 2 型マクロファージ活性化阻害剤（S A P）による喘息治療

上段左）抗原を吸入させたマウスに抗生物質を投与すると炎症性細胞が増加する（赤丸）が、抗真菌剤の投与により炎症性細胞は減少する（緑丸）。

下段）抗原を吸入させたマウスに抗生物質を投与すると炎症性細胞が増加する（赤丸左列）が、プロスタグランジン E 2 産生阻害剤（A s p）の投与により炎症性細胞は減少する（赤丸右列）。

上段右）M 2 型マクロファージ活性化阻害剤（S A P）を投与すると全細胞数が減少した。

<用語解説>

注1) 抗生物質

抗生物質は特定の細菌に対して有効な薬で、ウイルスや真菌に対しては効果がない。複数種の細菌に感染している場合は、複数の抗生物質を服用する必要がある。

注2) 真菌

真菌はカビの学術的名称でありその中に多種類のものが含まれるが、疾患との関係では、カンジダのほか、白癬菌（水虫、たむしなど）、クリプトコッカス、アスペルギルスなどが代表的である。空気中に孢子が浮遊して感染するケースが多く、通常は肺や皮膚から感染が始まるが、薬や病気による免疫機能の低下がない限り、真菌感染症が重症化することはまれである。カンジダなど一部の真菌は体表面や腸内に常に常在しているものもあるが、その増殖を抑制している善玉細菌が、抗生物質の服用により死滅すると、真菌の増殖に歯止めがかからなくなることもある。

注3) プロスタグランジンE2 (PGE2)

プロスタグランジンは人間の様々な組織や器官で認められる強力な生理活性物質で、10種類以上に分類される。アスピリンなどの抗炎症剤の多くは、プロスタグランジンの生成を抑制することによって効果を示す。プロスタグランジンのうちの一つであるプロスタグランジンE2 (PGE2) は、平滑筋収縮、末梢血管拡張、発熱・痛覚伝達、骨新生・骨吸収などの作用が知られている。

注4) M2型マクロファージ

貪食細胞のマクロファージには、M1とM2の二種類がある。M1型マクロファージはTh1細胞に反応して細菌、ウイルスの感染時に活性化し、それらの病原体の排除に重要なサイトカインを産生すると考えられている。M2型マクロファージは、Th2細胞に反応して寄生虫感染、アレルギー反応、脂肪代謝、創傷治癒、がん転移などに関与していると考えられている。

<論文タイトル>

“Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE₂”

(腸内細菌攪乱は真菌由来のPGE₂を介してM2型マクロファージ分化とアレルギー性気道炎症を促進する。)

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

研究者氏名 渋谷 彰 (シブヤ アキラ)
筑波大学 医学医療系 教授

<JSTの事業に関すること>

川口 貴史 (カワグチ タカフミ)
科学技術振興機構 戦略研究推進部

<報道担当>

筑波大学広報室