



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE

1-3 KAGURAZAKA, SHINJUKU-KU,

TOKYO 162-8601, JAPAN

Phone: +81-3-5228-8107

2018年6月18日

報道関係各位

新規炎症性腸疾患治療法の開発

～インターロイキン 17F を抑制することにより、腸内細菌叢を改善し、炎症性腸疾患を
予防、治療することができる～

東京理科大学

研究の要旨

東京理科大学生命医科学研究所の研究グループは、インターロイキン 17F (IL-17F) を欠損させたマウスは、人の潰瘍性大腸炎によく似た大腸炎を化学物質で誘導した時に軽症になることを発見しました。そこで、IL-17F の中和抗体を投与したところ、大腸炎の発症を抑制できることを見出しました。この結果は、抗 IL-17F 抗体が潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患 (IBD) の治療薬として有望であることを世界で初めて示したものです。

IL-17F を阻害することによって大腸炎に耐性になるメカニズムを解析したところ、IL-17A とは異なり、IL-17F は腸管で恒常的に産生されており、抗菌蛋白質の産生を誘導することによって腸内の特定の微生物の増殖を抑制していることがわかりました。IL-17F を欠損させたり、抗体で阻害したりすると、抗菌蛋白質が作られなくなるために、免疫抑制能を持つ Treg 細胞を増やす性質を持ったクロストリジウム菌や乳酸菌が増殖し、その結果、Treg 細胞が増加するために炎症が抑制されることが解りました。

本研究成果は、Nature Immunology 誌に 6 月 18 日 (月) 18 時 (英国時間) 付で掲載されます。報道解禁時間は日本時間で 6 月 19 日 (火) 2 時となります。

発表者

唐 策 (東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター プロジェクト研究員)

角田 茂 (東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医学専攻 准教授)

清水 謙次 (東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 特任研究員；
当時)

角木 基彦 (東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 特任研究員；
当時)

神谷 知憲 (東京大学大学院理学研究科 生物化学専攻 博士課程；当時)

島津 朋之（東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 助教；当時）
 久保 幸子（東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター テクニカル
 スタッフ）
 西城 忍（千葉大学真菌医学研究センター 准教授）
 石亀 晴道（東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 特任研究員；当時）
 中江 進（東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 博士課程；当時）
 岩倉 洋一郎（東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 教授）

Embargo date:

18 June 2018 at 1600 London time / 1100 US Eastern time

発表内容

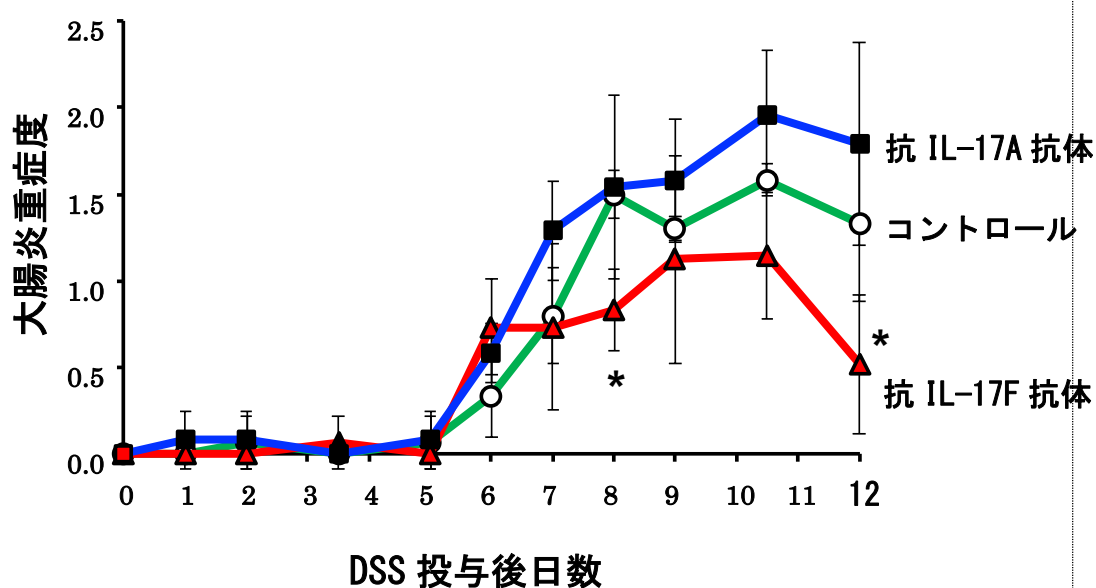


図1 抗 IL-17F 抗体を投与することによる DSS 誘導大腸炎の治療

マウスに 2%DSS を混ぜた水を飲ませることによって大腸炎を誘発しました。この時、DSS 投与前 2 週間前から 3 日毎に抗 IL-17F 抗体（100 μ g/マウス）、抗 IL-17A 抗体（50 μ g/マウス）、あるいは、コントロール IgG（100 μ g/マウス）を静脈に投与し、DSS 投与後毎日症状を観察した。大腸炎の発症は便の形状や血便の程度で判定しました。

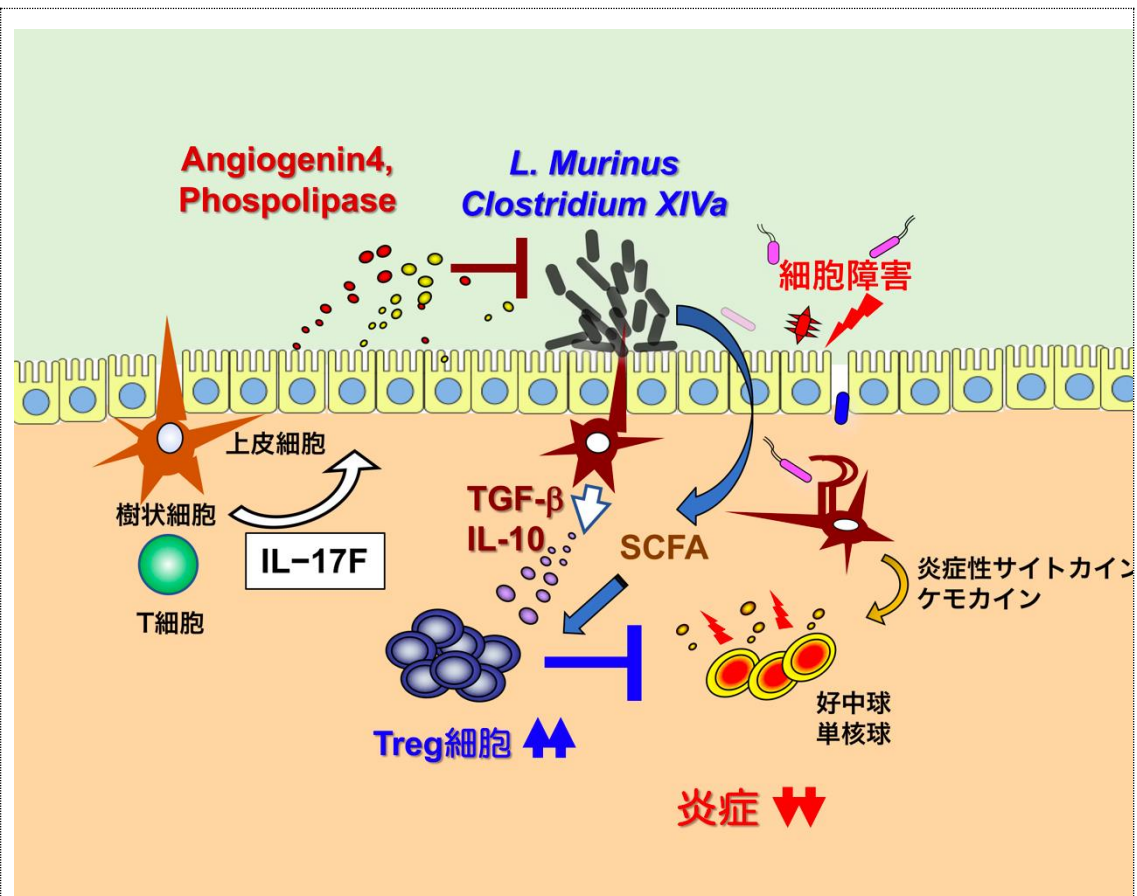


図2 通常腸内では免疫細胞や上皮細胞から IL-17F が産生され、腸管で抗菌蛋白質の産生を誘導します。このため、クロストリジウム菌の1群である Clostridium クラスタ XIVa や乳酸菌の一種 *Lactobacillus murinus* の増殖は抑制されます。ところが、IL-17F を欠損させたり、抗 IL-17F 抗体を投与したりした場合は、抗菌蛋白質の産生が抑制され、その結果、これらの菌の増殖抑制は解除されます。Clostridium クラスタ XIVa や *L. murinus* は炎症抑制性の Treg 細胞の分化を誘導することができるため、このマウスではデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) など誘導した炎症が抑制されます。

クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は発症原因が不明であり、近年我国においても患者数が非常に増加していることから、これらの疾患に対する予防及び治療法の開発が強く求められています。最近、腸内細菌叢（腸内フローラ）が腸管の免疫系に影響を及ぼし、炎症性腸疾患などの発症に大きな影響を与えることが解ってきました。インターロイキン 17F (IL-17F) はサイトカインと呼ばれる生体が作る生理活性物質で、IL-17A と非常に高いアミノ酸相同性を持ち、かつ、同じ受容体に結合することから、これまで IL-17A と同じ免疫機能を持つのではないかと考えられてきました。しかし、IL-17A は主にリンパ球から産生されるのに対し、IL-17F は腸内細菌と直接相互作用する腸管上皮

層で非常に高く発現していることを見出し、菌叢の修飾や腸管免疫恒常性の維持において IL-17A とは異なる役割を果たす可能性があるのではないかと考えました。そこで我々は、IL-17F 欠損 (*Il17f*^{-/-}) マウス、IL-17A 欠損 (*Il17a*^{-/-}) マウス、及び IL-17A/F 二重欠損 (*Il17a*^{-/-} *Il17f*^{-/-}) マウスを用いて、ヒトの炎症性腸疾患の動物モデルである DSS 経口投与誘導大腸炎、及びナイーブ T 細胞移入誘導大腸炎を検討しました。その結果、野生型マウスに比べて *Il17f*^{-/-} 及び *Il17a*^{-/-} *Il17f*^{-/-} マウスでは大腸炎の症状が有意に軽減することを見出しました。逆に *Il17a*^{-/-} マウスでは症状の改善は認められず、むしろ悪化しました。これらの *Il17f*^{-/-} マウスあるいは *Il17f*^{-/-} ナイーブ T 細胞移入マウスの大腸粘膜固有層では抗炎症作用を持つ制御性 T 細胞 (Treg) が有意に増加していました。大腸炎の発症は腸内細菌の影響を強く受けることから、無菌マウスに *Il17f*^{-/-} マウスの腸内細菌を移入した後 DSS を投与したところ、野生型マウスの腸内細菌を移入したマウスより、大腸炎の発症が有意に抑制されることがわかりました。更に腸内細菌の構成を分析したところ、*Il17f*^{-/-} マウスの大腸では Treg 誘導能を持つグラム陽性細菌である Clostridium クラスター XIVa (C. XIVa) の菌群、及び乳酸菌の一種 *Lactobacillus murinus* が野生型マウスに比べ有意に増加していることがわかりました。また、C. XIVa 菌群中の主要な 2 種を移入した無菌マウスでは、大腸で Treg が増加することもわかりました。我々は先に *L. murinus* も大腸で Treg を誘導する能力を持つことを報告しており、これらの結果から、IL-17F 欠損マウスではこれらの Treg 誘導能を持つ細菌が増殖するために Treg が増加し、炎症が抑制されることがわかりました。

次になぜ IL-17F を欠損させるとこのような菌が増殖するかについて解析したところ、IL-17F の刺激によって腸管組織から Angiogenin4 と Phospholipase という抗菌蛋白質の産生が誘導され、C. XIVa の増殖を特異的に抑制することがわかりました。IL-17F 欠損マウスでは抗菌蛋白質の産生が低下するため、C. XIVa や *L. murinus* に対する増殖抑制が解除され、これらの菌が増殖するために Treg が増加するものと考えられます。更に我々は抗 IL-17F の中和抗体をマウスに投与することによって腸内 C. XIVa 及び *L. murinus* の増加と Treg の増加、及び大腸炎の抑制が認められることを示しました。ところが、抗 IL-17A 抗体の投与ではこのような保護作用はまったく認められませんでした。以上の結果から、IL-17F をターゲットとしたヒトの炎症性腸疾患に対する新たな予防・治療法の開発が期待されます。

なお、本研究は農林水産省の農食研究推進事業、及び文部科学省の科学研究費補助金の補助を受けてなされたものです。心より御礼申し上げます。

発表雑誌

雑誌名：「Nature Immunology」

論文タイトル：Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing Treg cells through modification of the intestinal

microbiota

著者 : Ce Tang, Shigeru Kakuta, Kenji Shimizu, Motohiko Kadoki, Tomonori Kamiya, Tomoyuki Shimazu, Sachiko Kubo, Shinobu Saijo, Hrumichi Ishigame, Susumu Nakae and Yoichiro Iwakura

DOI 番号 : 10.1038/s41590-018-0134-y

論文 URL : <http://www.nature.com/ni>

用語解説

注 1 インターロイキン-17F

インターロイキン-17A (interleukin-17A, IL-17A) は分子量約 21k の糖タンパク質で、ホモ 2 量体を作るほか、IL-17F とのヘテロ 2 量体も形成する。Th17 細胞と呼ばれる T 細胞のほか、 $\gamma \delta$ T 細胞や 3 型自然リンパ球から産生され、自己免疫疾患、炎症性疾患の惹起・増悪化及び病原性微生物の感染防御に重要な役割を果たす。IL-17F は IL-17 ファミリーの中で最も IL-17A と 50% のアミノ酸相同性を持ち、IL-17A とレセプターを共有する。IL-17A とは異なり、IL-17F はリンパ球以外のミエロイド細胞や表皮細胞などからも分泌される。

注 2 潰瘍性大腸炎

代表的な炎症性腸疾患の一つ。潰瘍性大腸炎は下痢や血便を伴う、主として消化管の原因不明の炎症性疾患です。我国では 40 年前にはほとんど患者は見られなかったが、もう一つの炎症性腸疾患であるクローン病と合わせると現在では 17 万人を超え、米国では 140 万人の患者がいると言われている。厚生労働省の特定疾患に指定されており、予防・治療法の開発が強く求められている。

注 3 抗菌ペプチド・蛋白質

腸管上皮細胞やパネート細胞などが分泌する蛋白質で、細菌の表面に接着することにより、細菌の動きを止めたり、細胞膜に穴をあけて細菌を殺したりする能力を持つ。ホスホリパーゼや $\alpha \cdot \beta$ ディフェンシンなど多くの種類が知られており、それぞれ特定の細菌群の増殖を阻害することが知られている。

注 4 Treg

制御性 T 細胞とも言い、T 細胞の活性化を抑制したり、IL-10 や TGF- β を分泌したりすることによって炎症反応やアレルギー応答を抑制する能力を持つ T 細胞。

注 5 腸内細菌叢 (フローラ)

腸内には数百種類、総計 100 兆個 (10¹⁴) にも達する細菌が生息していると言われ、我々の健康の維持に重要な役割を果たしている。これらの中には我々に必須の栄養素を作り出してくれたり、炎症を抑制したりする有用な微生物がいる反面、毒素を出したりして細胞に傷害を与えるようなものや炎症を促進させる様な機能を持つ微生物まで、非常に多様である。これらの細菌の増殖は抗菌ペプチドや腸管に分泌された

IgA 抗体によって制御されていると考えられている。

【本研究内容に関するお問合せ先】

■東京理科大学 生命医科学研究所 教授

東京理科大学総合研究院ヒト疾患モデル研究センター長

岩倉 洋一郎

Tel : 04-7121-4104

Fax: 04-7121-4104

e-mail : iwakura@rs.tus.ac.jp

【当プレスリリースの担当事務局】

■東京理科大学 研究戦略・産学連携センター (URA センター)

〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3

Tel : 03-5228-7440 e-mail : ura@admin.tus.ac.jp

*本資料中の図等のデータはご用意しております。上記 URA センターまでご連絡頂ければ幸いです。