

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16147

研究課題名（和文）関節リウマチ患者における腸内細菌叢の解析

研究課題名（英文）Altered composition of microbiota in rheumatoid arthritis patients

研究代表者

前田 悠一（Maeda, Yuichi）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：10815658

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：Prevotella copri菌をRA患者と健常者より単離し、全ゲノムシーケンスを決定し、RA患者特有の遺伝子群を見出すことに成功した。また、RA患者由来のP. copri菌が関節炎を強く誘導することを、健常者由来のP. copriと比較して、2つのマウスモデルにて証明し、Th17細胞依存性の関節炎増悪のメカニズムを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、Prevotella copri菌が炎症誘導や宿主の健康維持に関わることが示唆されていたが、病態増悪に関与する遺伝子領域は不明であった。本研究により、特有の遺伝子配列を持つP. copri菌が、関節炎誘導増悪に関与していることが明らかとなった。このことより、関節リウマチ発症における特定の腸内細菌の関与が示された。また、Helicobacter pyloriの除菌が慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍を改善させるのと同じように、関節リウマチにおいても、関節炎惹起能の高いP. copriを除菌することができれば、関節炎を抑制できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Prevotella copri isolated from rheumatoid arthritis patients possess unique region on the genome. Moreover, we found that the bacterium induced severe Th17-cell dependent arthritis in mice.

研究分野：リウマチ学

キーワード：腸内細菌叢

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは遺伝的素因と環境要因が相まって発症することが知られている。環境因子のひとつである腸内細菌叢はビタミン産生や免疫系構築など人の健康維持に必須であるとともに様々な疾患との関与も示唆されている。研究代表者は、発症早期の関節リウマチ患者の腸内細菌叢の 16S rRNA 解析を行い、*Prevotella copri* 菌 (以下 *P. copri* 菌) が増加していることを発見した。

一方で、*P. copri* 菌は、関節リウマチ (RA) 患者で増多しているだけでなく、穀物や繊維類を主食とする東南アジアやアフリカ諸国の健常者の主たる腸内細菌叢であることが知られている。このことから、RA を引き起こす *P. copri* 菌と健常者の腸内に生息する *P. copri* 菌が同じ菌種であっても株により関節炎の惹起能に違いがあると仮説を立てた。

2. 研究の目的

RA 患者由来の *P. copri* 菌と健常者由来の *P. copri* 菌の関節炎惹起能の違いを明らかにする。また、関節炎感受性の違いが明らかになれば、そのメカニズムを解析する。

3. 研究の方法

P. copri 菌を RA 患者と健常者から単離培養する。そして、RA 患者由来と健常者由来の *P. copri* をそれぞれ、関節炎モデルマウスに投与し、関節炎の感受性を比較する。

4. 研究成果

RA 患者由来の *P. copri* (以下 RA-*P. copri*) と健常者由来の *P. copri* (HC-*P. copri*) を DBA1 マウスへ移入し、関節炎を誘導した後で、各臓器の免疫細胞を FACS により評価した。その結果、所属リンパ節の膝窩リンパ節において Th17 細胞の増多を認めた。次に Th17 細胞増多のメカニズムの検索を行った。骨髄由来の樹状細胞に、RA-あるいは、HC-*P. copri* の死菌を共培養し、ELISA でサイトカインの産生を見たところ、RA-*P. copri* との共培養で Th17 関連のサイトカインである IL-6, IL-23 の増多を認めた。また、骨髄由来樹状細胞と RA-or HC-*P. copri* の死菌を共培養した後に、脾臓由来の naïve CD4 陽性細胞と共培養し、コラーゲンの添加の有無群に分けてサイトカインの産生を ELISA で評価した。結果、RA-*P. copri* で刺激した樹状細胞との共培養で、コラーゲンを添加した際に IL-17 の高い産生が認められた。このことから、RA-*P. copri* は、腸管の自然免疫の活性化を起こし、Th17 細胞を活性化し関節炎の増悪に関与することが示唆された。

この成果は、MMCB2021. The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages.にて口頭発表を行い、高い評価を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takuro Nii, Yuichi Maeda, Atushshi Kumanogoh, Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Intestinal Prevotella copri isolated from rheumatoid arthritis patients exacerbates murine models of arthritis
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------