

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18394

研究課題名（和文）免疫関連ドライアイにおける眼表面および腸内細菌叢解析を応用した新規治療開発

研究課題名（英文）Development of the new treatment applying microbiome analysis in the graft-versus-host disease related dry eye disease

研究代表者

清水 映輔（Shimizu, Eisuke）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：10793812

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）：造血幹細胞移植は血液悪性疾患の根治療法であるが、移植片対宿主病（GVHD）が生じる可能性がある。GVHDは、全身の臓器、特に眼において炎症や線維化を引き起こし、日常生活の質や生命予後に影響を及ぼす。従来のGVHD治療法は、ステロイドなどの副作用が強い対症療法が中心である。本研究は、GVHDの自己免疫疾患様病態に焦点を当て、治療法の開発を試みる。近年の研究で、腸内細菌が免疫系に深く関与し、自己免疫疾患において重要な役割を果たしていることが明らかになった。結膜・腸内細菌がGVHD関連ドライアイと大いに関連していると考え、細菌叢の変化を通じた免疫抑制でGVHDを治療する新規アプローチを提案する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、病態に基づいた新規治療法の開発に注目し、その学術的な特色を發揮しています。特に、移植片対宿主病（GVHD）の合併症に対する治療という未開拓の領域において、病態に直接作用する治療法の開発を試みています。GVHDモデルにおいて、GM（グラム陰性菌）の経口投与によりGVHDの表現型が改善されることが確認されました。これは、新規かつ臨床的に有用な治療戦略として認識されており、2022年度にはそのエビデンスが公表されました。新規治療法の開発は、副作用の少ない病態に基づいた治療法を提供し、学術的にも貢献する可能性があると考えられます。

研究成果の概要（英文）：Hematopoietic stem cell transplantation is a curative therapy for hematologic malignant diseases, but can lead to complications of graft-versus-host disease (GVHD), which causes inflammation and fibrosis in organs throughout the body, especially in the eye, affecting the quality of daily life and life expectancy. Conventional GVHD therapies are mainly symptomatic treatments with strong side effects, such as steroids, and the social problems associated with treatment have become apparent. In this study, we focus on the autoimmune-like pathogenesis of GVHD and attempt to develop new treatment methods. Recent studies have revealed that intestinal bacteria are deeply involved in the immune system and play an important role in autoimmune diseases. We believe that conjunctival and intestinal bacteria are highly associated with GVHD-related dry eye and propose a novel approach to treat GVHD by immunosuppression through changes in the bacterial flora, and also to prevent GVHD.

研究分野：眼科学

キーワード：ドライアイ 腸内細菌 GVHD 自己免疫 予防 オーフアン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

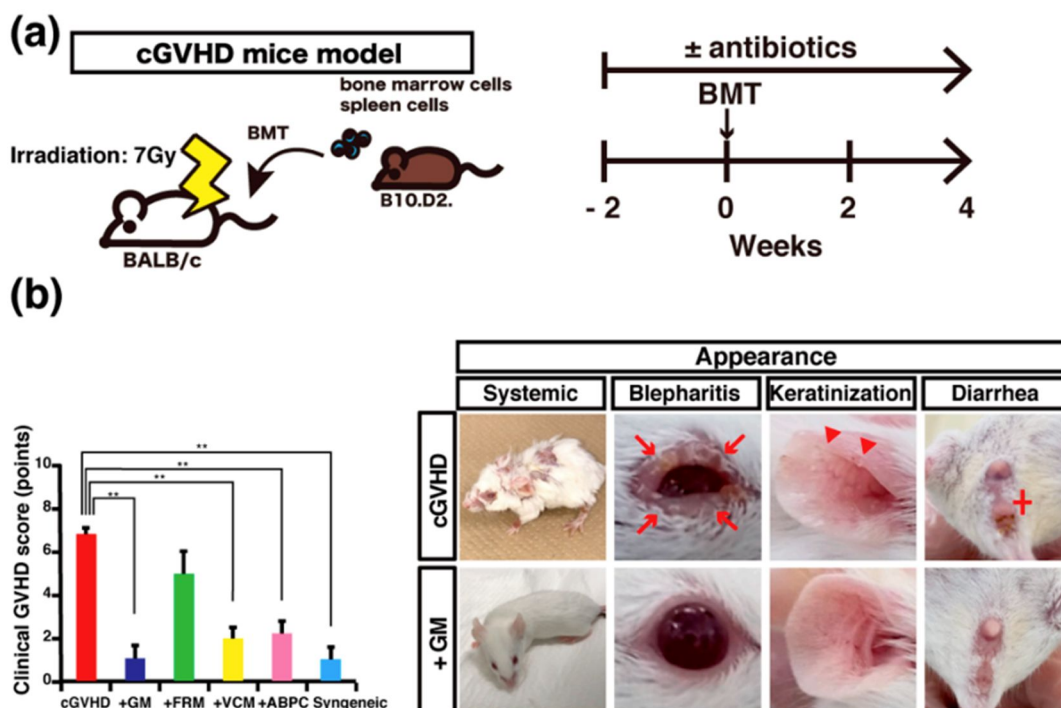
造血幹細胞移植は血液悪性疾患の根治療法であるが、全身に重篤な炎症や線維化を引き起こす移植片対宿主病 (GVHD) の合併症が生じることがある。特に眼における GVHD の治療法は、副作用が強い対症療法 (ステロイド点眼など) しか存在しない。これにより、血液悪性疾患や造血幹細胞移植による寛解を得たものの、GVHD によって日常生活動作が低下する社会的課題が存在する。

2. 研究の目的

本研究では、GVHD の自己免疫疾患様の病態に注目し、病態に直接作用する新規治療法を開発することでこの社会的課題を解決することを目指す。

3. 研究の方法

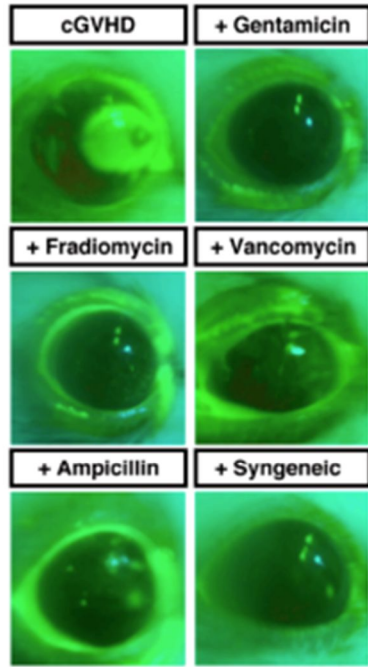
具体的には、腸内細菌が免疫系の発達制御に関連し、自己免疫疾患において重要な役割を担っていることに着目。眼表面粘膜である結膜にも細菌叢が存在し、結膜・腸内細菌と GVHD 関連ドライアイに大きな関わりがあると考え、細菌叢の変化を利用した免疫抑制による GVHD 治療を開発する。また、移植前から細菌叢の変化を促すことで、GVHD の予防も試みる。



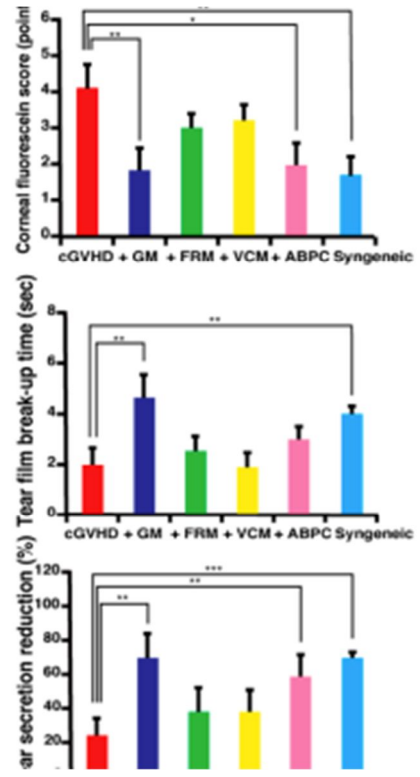
4. 研究成果

GVHD モデルにおいて、GM (グラム陰性菌) を経口投与することで GVHD の表現型が改善することが確認された。この結果は 2022 年度に公表され、GM の経口投与が新規で臨床的に有用な治療戦略とされた。このような病態に基づく新規治療法の開発は、新しい分野における病態に基づいた合併症の少ない治療の可能性を示し、学術的にも貢献している。

(c)



(d)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sato S, Shimizu E, He J, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Positive Effects of Oral Antibiotic Administration in Murine Chronic Graft-Versus-Host Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3435
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22073745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shinri Sato ,Eisuke Shimizu ,Jingliang He ,Mamoru Ogawa ,Kazuki Asai ,Hiroyuki Yazu ,Robert Rusch ,Mio Yamane ,Fan Yang ,Shinji Fukuda ,Yutaka Kawakami ,Kazuo Tsubota, and Yoko Ogawa	4. 巻 22
2. 論文標題 Positive Effects of Oral Antibiotic Administration in Murine Chronic Graft-Versus-Host Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 3435
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22073745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔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 Shinri Sato , Eisuke Shimizu , Shinji Fukuda , Yoko Ogawa , Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Gut microbiota promotes chronic ocular graft-versus-host disease (cGVHD) through cellular senescence.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------