

令和 5 年 4 月 3 日現在

機関番号：82603

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16682

研究課題名（和文）自己免疫疾患制御へ向けた新規制御性細胞の誘導メカニズムの解明

研究課題名（英文）The mechanism of induction of regulatory cells involved in suppression of autoimmune diseases

研究代表者

下川 周子（SHIMOKAWA, Chikako）

国立感染症研究所・寄生動物部・室長

研究者番号：60708569

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）：消化管寄生蠕虫Hpをマウスに予め感染させてから薬剤投与によりT1Dを誘導するとインスリンを分泌する膵臓の細胞の破壊が食い止められ、T1Dの発症が抑制された。そのメカニズムを探るために、Hp感染によって誘導される様々な抑制性の細胞の関与を調べると、CD8陽性の制御性T細胞によって発症が抑えられていることが明らかになった。また、このCD8陽性の制御性T細胞はHp自身によるトレハロースの分泌が、ある種の腸内細菌を増加させることにより増殖することが明らかになった。今後はこのCD8陽性制御性T細胞の分化や、活性化メカニズムについても明らかにすることで、1型糖尿病の新規治療法を確立したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らが独自に確立したHpによるCD8陽性制御性T細胞の誘導を介した自己免疫の抑制モデルは独創的であり、腸内環境の解析もこれまで報告のない新規性の高い研究である。また、免疫抑制を誘導できる寄生虫由来の物質が特定できれば、新規の免疫調節機能を持つ生物製剤としての可能性を秘めており、炎症性疾患の治療へとつながることが期待される。さらには、シームレスな臨床応用を見据えT1D患者のCD8Tregを中心に免疫学的、腸内細菌学的に解析を行なった点も先駆的である。このように寄生虫と抑制性の免疫系の相互作用を明らかにすることは広くライフサイエンスの向上に寄与できると確信している。

研究成果の概要（英文）：Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease in which insulin-producing pancreatic β -cells are destroyed. Intestinal helminths can cause asymptomatic chronic and immunosuppressive infections and suppress disease in rodent models of T1D. However, the underlying regulatory mechanisms for this protection are unclear. Here, we report that CD8+ regulatory T (Treg) cells prevent the onset of streptozotocin-induced diabetes by a rodent intestinal nematode. Trehalose derived from nematodes affects the intestinal microbiota and increases the abundance of *Ruminococcus* spp., resulting in the induction of CD8+ Treg cells.

研究分野：感染免疫学

キーワード：衛生仮説 自己免疫疾患 寄生虫

1. 研究開始当初の背景

腸管寄生蠕虫は宿主に独特な免疫応答を誘導し、自らの寄生適応のために宿主免疫を抑制すると同時に、自己免疫疾患やアレルギー反応などの宿主に乗っての有害な免疫応答をも抑制することが示唆されている。申請者らはこれまでに腸管寄生蠕虫が誘導する **CD8 陽性制御性 T 細胞 (CD8Treg)** が自己免疫疾患である 1 型糖尿病(T1D)の発症を抑制することを見出している。一方で CD8Treg は寄生虫感染によってしか誘導されないにもかかわらず寄生虫がどうやって誘導するのか、その誘導メカニズムは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では腸管寄生蠕虫による CD8Treg の誘導メカニズムを、腸内環境に着目して明らかにすることを目的とする。具体的には、CD8Treg の誘導に関わる腸内細菌、寄生虫由来の腸内代謝産物を網羅的に解析し、誘導との関係を探査する。

3. 研究の方法

I 型糖尿病(T1D)は、インスリン産生細胞である膵 β 細胞を標的とした自己免疫疾患である。T1D のマウスモデルとしてストレプトゾトシン(STZ)誘導性糖尿病が知られる。マウスに低用量 STZ (50mg/kg) を一日 1 回、連日 5 日間腹腔内投与すると膵 β 細胞が破壊され、血中インスリンの低下、血糖値の上昇が認められる。申請者はこれまでに、ネズミの腸管寄生線虫 *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) 感染させたマウスでは STZ を投与しても β 細胞の破壊、インスリンレベルの低下、血糖上昇が見られず、T1D が抑制されることを見出した。その抑制メカニズムを探査するために免疫細胞を網羅的に解析すると、抑制性の機能をもつ CD8 陽性 T 細胞 (CD8Treg) が感染にしたがって増加していた。この細胞を抗体投与することであらかじめ除去しておくこと Hp による T1D 抑制効果が見られなくなることから、Hp は CD8Treg を誘導することで T1D を抑制していることも明らかになった。

このように、これまでに Hp 感染によって誘導された CD8Treg が T1D の発症を抑制することを明らかにしており、本申請では T1D の発症抑制に関わる CD8Treg 誘導メカニズムの全貌を明らかにするために、Hp 感染マウスの腸内環境を網羅的に解析する (1) ~ 4)。

4. 研究成果

1) Hp感染マウスでの腸内細菌叢の解析

Hp の CD8Treg 誘導に関連する腸内細菌を探査するために、非感染マウス、Hp 感染マウスの糞便から DNA を抽出し、次世代シーケンサーで各マウスの腸内細菌叢を網羅的に解析したところ、CD8Treg の増加を最も関連があった腸内細菌は *Ruminococcus gnavus* であることを明らかにした。

2) Hp感染マウスの腸内細菌除去によるCD8Treg誘導への影響について

抗生物質投与すると Hp が感染しているにも関わらず CD8Treg の誘導が認められなくなった。この結果から、CD8Treg の増加には腸内細菌が関与していることが明らかになった。

3) Hp感染マウスの小腸内容物のメタボローム解析

Hp 非感染マウス、Hp 感染マウスの小腸内容物をガスクロマト質量分析を用いて網羅的にメタボローム解析し、Hp 感染マウスにおいて上昇している物質を探査すると Hp 感染マウス的小腸内ではトレハロースが増加していることが明らかになった。このトレハロースは Hp 自身から分泌されていることも明らかにした。

4) T1D 患者の免疫学的・腸内細菌学的検討

マウスモデルで認められた T1D の発症と CD8Treg の関連性がヒトにおいても認め

られるのかを検討した。群馬大学小児科との共同研究により、T1D 患者の血液サンプルを採取し白血球を分離し CD8⁺CD122⁺の CD8Treg をフローサイトメーターで解析すると T1D 患者では健常人と比べて CD8Treg が少なく、それを増加させる腸内細菌も有意に減っていた。このことから、マウスだけでなくヒトでも同様に、T1D の発症抑制には CD8Treg と腸内細菌 *Ruminococcus* が重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ymada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K; Virus Diagnosis Group (NIID Toyama)	4. 巻 1
2. 論文標題 Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Respir Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjresp-2020-00830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagaraja S, Cai MW, Sun J, Varet H, Sarid L, Trebicz-GeffenM, Shaulov Y, Mazumdar M, Lagendre R, Coppee JY, Begley TJ, Dedon PC, Gourinath S, Guillen N, Saito-Nakano Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Ankri S	4. 巻 12
2. 論文標題 Queuine is a nutritional regulator of Entamoeba histolytica response to oxidative stress and a virulence attenuator.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/mBio.03549-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ngo-Thanh H, Thuy TD, Suzue K, Kamitani W, Yokoo H, Isoda K, Shimokawa C, Hisaeda H, Imai T.	4. 巻 151
2. 論文標題 Long-term acrylamide exposure exacerbates brain and lung pathology in a mouse malaria model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food Chem Toxicol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fct.2021.112132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ngo-Thanh Ha, Sasaki Tsutomu, Suzue Kazutomo, Yokoo Hideaki, Isoda Koji, Kamitani Wataru, Shimokawa Chikako, Hisaeda Hajime, Imai Takashi	4. 巻 50
2. 論文標題 Blood cerebrospinal fluid barrier: another site disrupted during experimental cerebral malaria caused by Plasmodium berghei ANKA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal for Parasitology	6. 最初と最後の頁 1167 ~ 1175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpara.2020.07.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai T, Suzue K, Ngo-Thanh H, Shimokawa C, Hisaeda H	4. 巻 8
2. 論文標題 Potential and limitations of Cross-Protective Vaccine against Malaria by Blood-Stage Naturally Attenuated Parasite	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccines(Basel)	6. 最初と最後の頁 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines8030375.	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 Obi Seiji, Shimokawa Chikako, Katsuura Mizuki, Olia Alex, Imai Takashi, Suzue Kazutomo, Hisaeda Hajime	4. 巻 42
2. 論文標題 IL 33 is essential to prevent high fat diet?induced obesity in mice infected with an intestinal helminth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasite Immunology	6. 最初と最後の頁 e12700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pim.12700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimokawa Chikako, Kato Tamotsu, Takeuchi Tadashi, Ohshima Noriyasu, Furuki Takao, Ohtsu Yoshiaki, Suzue Kazutomo, Imai Takashi, Obi Seiji, Olia Alex, Izumi Takashi, Sakurai Minoru, Arakawa Hirokazu, Ohno Hiroshi, Hisaeda Hajime	4. 巻 11
2. 論文標題 CD8+ regulatory T cells are critical in prevention of autoimmune-mediated diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15857-x	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 Olia Alex, Shimokawa Chikako, Imai Takashi, Suzue Kazutomo, Hisaeda Hajime	4. 巻 76
2. 論文標題 Suppression of systemic lupus erythematosus in NZBWF1 mice infected with Hymenolepis microstoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102057 ~ 102057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Obi S, Shimokawa C, Katsuura M, et al.	4. 巻 e12700
2. 論文標題 IL-33 is essential to prevent high fat diet-induced obesity in mice infected with an intestinal helminth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasite Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pim.12700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Olia A, Shimokawa C, Imai T, Suzue K, Hisaeda H.	4. 巻 76:102057
2. 論文標題 Suppression of systemic lupus erythematosus in NZB/WF1 mice infected with Hymenolepis microstoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitol Int.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai T, Suzue K, Ngo-Thanh H, et al.	4. 巻 10:2207.
2. 論文標題 Fluctuations of Spleen Cytokine and Blood Lactate, Importance of Cellular Immunity in Host Defense Against Blood Stage Malaria Plasmodium yoelii.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.02207	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 Shimokawa C, Obi S, Shibata M, et al.	4. 巻 e00042-19
2. 論文標題 Suppression of Obesity by an Intestinal Helminth through Interactions with Intestinal Microbiota.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infect Immun.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00042-19	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 Ngo-Thanh Ha, Thuy Trang Dam, Suzue Kazutomo, Kamitani Wataru, Yokoo Hideaki, Isoda Koji, Shimokawa Chikako, Hisaeda Hajime, Imai Takashi	4. 巻 151
2. 論文標題 Long-term acrylamide exposure exacerbates brain and lung pathology in a mouse malaria model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 112132 ~ 112132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2021.112132	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Shimokawa C, Takeuchi T, Kato T, Kanaya T, Ohno H, Hisaeda H
2. 発表標題 Intestinal microbiota in mice infected with helminth suppress Type 1 Diabetes by inducing CD8+ Tregs via production of acetic acid.
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimokawa C and Hisaeda H
2. 発表標題 Helminth-Microbiota crosstalk suppresses type 1 diabetes mice via induction of CD8+ Treg
3. 学会等名 第19回あわじ感染と免疫国際フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下川周子
2. 発表標題 寄生虫感染によって誘導された腸内細菌はCD8Tregを増殖させることで1型糖尿病を抑制する
3. 学会等名 第7回Gut microbiota 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimokawa C, Takeuchi T, Kato T, Kanaya T, Ohno H, Hisaeda H.
2. 発表標題 Microbiota-derived acetic acid suppresses Type 1 diabetes via a G-protein-coupled receptor on CD8+ Tregs
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chikako Shimokawa, Tamotsu Kato, Tadashi Takeuchi, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda
2. 発表標題 CD8+ regulatory T cells play a critical role in prevention of autoimmune-mediated diabetes
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikako Shimokawa, Tamotsu Kato, Tadashi Takeuchi, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.
2. 発表標題 Trehalose produced from parasites induces regulatory T cells to suppress autoimmune diseases
3. 学会等名 第13回寄生虫免疫研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikako Shimokawa, Tamotsu Kato, Tadashi Takeuchi, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.
2. 発表標題 CD8+ regulatory T cells play a critical role in prevention of autoimmune-mediated diabetes
3. 学会等名 第13回寄生虫免疫研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikako Shimokawa, Tamotsu Kato, Tadashi Takeuchi, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.
2. 発表標題 Trehalose from parasitic worm prevents type 1 diabetes by communicating with gut microbes
3. 学会等名 Keystone symposia Helminths, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Sekiguchi, Sei-ichiro Motegi, Osamu Ishikawa, Chikako Shimokawa, Hajime Hisaeda
2. 発表標題 Prevention of drug-induced systemic sclerosis in mice infected with intestinal helminthes
3. 学会等名 The 47th European Society for Dermatological Research (ESDR) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikako Shimokawa, Tamotsu Kato, Tadashi Takeuchi, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda.
2. 発表標題 CD8+ regulatory T cells play a critical role in prevention of type 1 diabetes
3. 学会等名 第18回あわじしま感染症・免疫フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikako Shimokawa, Hajime Hisaeda
2. 発表標題 Microbiota-derived acetic acid suppresses Type 1 diabetes via G-protein-coupled receptor on CD8+ Tregs
3. 学会等名 Immunology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 下川周子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 自己免疫疾患としての1型糖尿病と腸内細菌との関連, 実験医学	

1. 著者名 下川周子、久枝一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 腸管寄生虫と腸内細菌のクロストークによる1型糖尿病抑制メカニズム, 臨床免疫・アレルギー科	

1. 著者名 下川周子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 4
3. 書名 腸内細菌による1型糖尿病の制御	

1. 著者名 下川周子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 寄生虫と腸内細菌の相互作用	

1. 著者名 下川周子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 1型糖尿病発症と腸内細菌	

1. 著者名 下川周子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学技術情報協会	5. 総ページ数 6
3. 書名 重要な鍵分子の研究動向;1型糖尿病	

〔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
---------	---------