

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15480

研究課題名（和文）腸細菌によるアレルギー免疫応答調節メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the regulatory mechanism of allergic immune responses by gut bacteria

研究代表者

荻田 佑 (Ogita, Tasuku)

信州大学・学術研究院農学系・助教

研究者番号：50738010

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）：腸細菌Flavonifractor Plautii (FP)のアレルギー免疫応答抑制メカニズムについて研究を行った。FPはカテキンの代謝に関わる細菌であり、ヒト腸内にも確認されている。FPをはじめ、多くの腸細菌の生体調節機能はほとんど解明されていない。そこでFPの生体調節機能を調べるため、卵白アルブミン感作で作出したアレルギーモデルマウスにFPを経口投与すると、アレルギー応答が抑制されることを発見した。最終年度にはアレルギー応答の抑制に関わる2種の腸細菌としてEnterococcaceae科細菌とStreptococcaceae科細菌を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な食物アレルギーの治療として、アレルゲンの除去が行われるが、生活環境からの完全なアレルゲンの除去は難しい上、誤飲・誤食によるアレルギー事故はあとを絶たず、万人に有効な治療方法も未だ確立されていない。本研究では腸細菌を利用した、アレルギーの軽減・予防方法の確立を目指していた。本研究により、宿主がどのように腸細菌を利用して、アレルギー免疫応答を抑制しているかが明らかとなった。将来的に、FP株の腸内での増殖を目的とした、アレルギー軽減効果が期待できる、機能性食品の開発につなげることができる。また、マイクロバイオーーム創薬としての利用も可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanism of suppressing allergic immune responses by the intestinal bacterium Flavonifractor Plautii (FP). FP is a bacterium involved in catechin metabolism, and has also been confirmed in the human gut. The bioregulatory functions of many gut bacteria, including FP, are largely unknown. Therefore, in order to investigate the bioregulatory function of FP, we found that oral administration of FP to allergy model mice induced by ovalbumin sensitization suppressed the allergic response. In the last year, we discovered two types of gut bacteria involved in the suppression of allergic responses: the Enterococcaceae family and the Streptococcaceae family.

研究分野：食品機能学

キーワード：Flavonifractor Plautii Enterococcaceae科 Streptococcaceae科 アレルギー免疫応答 腸細菌  
アレルギーモデルマウス カテキン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、腸内細菌研究は飛躍的に進展し、腸細菌叢の構成と宿主の健康維持・破綻との関連性が明らかになりつつある。日本では全人口の1~2%程度が何らかの食物アレルギーに罹患していると考えられている。一般的な治療方法として、アレルゲンを除去する方法が施行されているが、近年の生活環境の多様化により、アレルゲンも多様化しており、生活環境からアレルゲンを完全に除去することは困難な状況にある。これまでとは異なるアプローチでの治療方法の開発が急務となっている。現在、申請者は、機能性食品としての緑茶を試料に、緑茶と腸細菌叢を絡めた研究を展開している。その過程で、肥満モデルマウスに、緑茶を経口投与すると、*Flavonifractor plautii*(FP)株が腸内で有意に増加することを見いだした。一部の緑茶飲料は、特定保健用食品として認可実績があり、有効成分とされる緑茶カテキンは、腸管での吸収・代謝を介して生体の健康機能の維持に働く。FP株は緑茶カテキンの代謝への関与が発見され(*J Appl Microbiol*, 111, 1, 2011)、緑茶カテキンの効果的な健康機能の発揮に、腸内細菌の関与も指摘されている。申請者は予備検討で、FP株のアレルギー応答抑制効果を見出している。申請者は、2015年に腸炎モデルマウスを用いて、発酵乳由来乳酸菌の小腸パイエル板への取り込みを介して腸炎を軽減することを発見した(筆頭論文, Ogita *et al.*, *Immunobiology*, 220, 701-710, 2015)。同研究において、M細胞(抗原取り込み細胞)の存在するリンパ組織からの抗原の取り込みが、生体の炎症を制御できることを実証しており、M細胞による、FP株の効率的な取り込みが、アレルギー応答抑制に重要になると考えている。

### 2. 研究の目的

本研究ではFP株を、食物アレルギーを軽減できる腸細菌のモデルとして用い、腸細菌を介した、食物アレルギー軽減メカニズムの解明を目指す。そのために、次のことを解明する。

FP株は、M細胞の抗原取り込み能にどのような影響を及ぼすのか?

FP株は、宿主免疫系に直接的に作用しているのか?

FP株は、腸細菌叢を変動させることで、間接的に免疫調節作用を発揮しているのか?

### 3. 研究の方法

FP株のアレルギー軽減メカニズムを調査するため、以下の研究計画を立案した。

研究 FP株のM細胞に対する作用効果と腸内動態解析。

研究 FP株が免疫細胞に認識されることによる免疫調節作用の検証。

研究 FP株が誘導する腸細菌の免疫調節作用の検証。

### 4. 研究成果

#### 【初年度】

機能性食品としての緑茶に注目し、緑茶の摂取による腸菌叢に対する影響を、マウスを用いて調査したところ、ヒト腸内常在細菌でもある、カテキン代謝細菌 *Flavonifractor plautii* (FP株)が、腸内で増加することを見出した。次に、FP株をOVAで感作したアレルギーモデルマウスに経口投与すると、血中のOVA特異的IgE量が有意に低下することを発見し、腸管関連リンパ組織(MLN)のFP株の存在を確認したところFP株が検出された。さらに、MLNの樹状細胞(DC)をFP株とともに24時間培養したところ、制御性T細胞(Treg)を誘導するCD103陽性DCが誘導された。さらに、ナイーブTh細胞とDCを共培養し、FP株を添加したところ、Treg割合が有意に増加した。以上の結果から、FP株はCD103陽性DCの増加を介して、Tregの分化を誘導することが示唆された。これらの結果は学術論文として発表した。また、FP株が過剰な免疫応答を抑えることに着目して、生体調節機能の評価を行い、大腸炎モデルマウスの腸炎軽減効果や、食餌誘導性肥満マウスの脂肪組織炎症軽減効果についても明らかにし、学術論文として発表した。

#### 【次年度】

昨年度はアレルギー免疫応答を抑制する腸細菌を単離し、同定した結果、ある種の *Enterococcus* 属細菌であることを明らかにした。また上記とは別に数種の腸細菌も単離したため、令和4年度に同定試験を実施する。一方で当初研究計画書に記載していた *Lachnospiraceae* 科細菌については昨年度中に単離できなかった。また、自身の研究を社会に発信するために、これまでの研究実績をまとめ、医学系雑誌に寄稿した。

#### 【最終年度】

アレルギー応答の抑制に関わる2種の腸細菌として *Enterococcaceae* 科細菌 (Ent 細菌) と *Streptococcaceae* 科細菌 (Str 細菌) を見出し、培養にも成功した。Ent 細菌については Average Nucleotide Identity 解析の結果、新規の株であることを見出した。また、Str 細菌については 16SrRNA 遺伝子を解析したところ新種の細菌である可能性を見出した。私は普通の食事により、アレルギー発症リスクを低下する腸細菌を腸内で維持することが重要であると考えているが、FP についてもいくつかの疾病に関連するとの報告があるため、適切な腸内存在率や身体に対する影響などをさらに研究する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 荻田 佑	4. 巻 42
2. 論文標題 腸細菌に着目したアレルギー免疫応答調節機構の解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 68-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 荻田 佑	4. 巻 48
2. 論文標題 腸細菌によるアレルギー免疫応答調節メカニズムの解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 161-163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Tasuku Ogita, Yoshinari Yamamoto, Ayane Mikami, Suguru Shigemori, Takashi Sato, Takeshi Shimosato	4. 巻 11
2. 論文標題 Oral Administration of Flavonifactor plautii Strongly Suppresses Th2 Immune Responses in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.00379	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 Ayane Mikami, Tasuku Ogita, Fu Namai, Suguru Shigemori, Takashi Sato, Takeshi Shimosato	4. 巻 47
2. 論文標題 Oral administration of Flavonifactor plautii attenuates inflammatory responses in obese adipose tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 6717-6725
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11033-020-05727-6	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 Ayane Mikami, Tasuku Ogita, Fu Namai, Suguru Shigemori, Takashi Sato, Takeshi Shimosato	4. 巻 7
2. 論文標題 Oral administration of Flavonifractor plautii, a bacteria increased with green tea consumption, promotes recovery from acute colitis in mice via suppression of IL-17	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 610946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2020.610946	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 Francesco Maurano, Tasuku Ogita, Diomira Luongo, Vera Rotondi Aufiero, Paolo Bergamo, Giuseppe Mazzarella, Soichi Tanabe, Mauro Rossi	4. 巻 225
2. 論文標題 Innate immunity is a late event in the onset of gliadin-specific enteropathy in the HLA-DQ8 mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunobiology	6. 最初と最後の頁 151903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imbio.2020.151903	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0件

〔図書〕 計2件

1. 著者名 木下英樹, 中島勇貴, 覚張孝大, 竹田志郎, 春日元気, 川井泰, 本田洋之, 荒川千夏, 鈴木重徳, 重盛駿, 下里剛士, 島津朋之, 萩田佑, 西山啓太, 橋本光紀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社シーエムシー出版	5. 総ページ数 0
3. 書名 月刊BIOINDUSTRY 2020年5月号	

1. 著者名 木下英樹, 井越敬司, 中島勇貴, 覚張孝大, 竹田志郎, 春日元気, 川井泰, 北澤春樹, 島津朋之, 重盛駿, 下里剛士, 萩田佑, 西山啓太, 萩達朗, 後藤弥生, 渡辺真通, 鈴木利雄, 浮辺健, 中川勇志, 本田洋之, 荒川千夏, 鈴木重徳, 竹下正彦, 小松靖彦, 米島靖記, 土橋英恵, 淵田元	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社シーエムシー出版	5. 総ページ数 205
3. 書名 乳酸菌の機能と産業利用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Drinking green tea may help with food allergies  
[https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2020-04/su-dgt040820.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-04/su-dgt040820.php)

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
---------	---------