

## 潰瘍性大腸炎を合併した原発性硬化性胆管炎の病態に寄与する腸内細菌叢の探索

研究協力者 中本 伸宏 慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 准教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）の腸管外病変の一つである原発性硬化性胆管炎（PSC）患者便サンプルを用いたヒトフローラ化マウスを用いた検討により、腸管内外における免疫応答を直接誘導し病態に寄与する複数の疾患特異的腸内細菌を同定した。

### 共同研究者

中本伸宏、三上洋平、水野慎大  
筋野智久、長沼 誠、佐藤俊朗

のもと全ての患者、健常人ボランティアより文書同意を得た（Institutional IRB: 20140211, UMIN000018068）。

### A. 研究目的

PSC は肝内外の胆管の狭窄をきたす難治疾患である。PSC は高率に UC を合併することを特徴とし全身性疾患としての一面を有する。一方、UC 側から見ると PSC の合併率は決して高くなく、また PSC に合併する UC は右側型が多い、軽症例が多いなど典型例とは異なる臨床的特徴を有することから、腸管炎症とは別の因子が PSC の病態に関わることが予想される。今回我々は腸内細菌に着目し、病態の解明を目的として患者便検体、およびヒトフローラ化マウスを用いた検討を行った。

### B. 研究方法

当院に通院中の腸管病変を合併した PSC 患者（PSC/UC）18 名、PSC 非合併 UC 16 名について、糞便中の腸内細菌の 16S rRNA を用いたメタゲノム解析を行い、健常人コントロール（HC）と比較検討した、また、腸内細菌と病態の因果関係を明らかにするために、患者由来糞便微生物を無菌マウスに移入しヒトフローラ化マウスを作製し解析を行った。  
（倫理面への配慮）  
本研究を遂行するにあたり、倫理委員会承認

### C. 研究結果

PSC に合併した腸管病変の内訳は UC 10 例、PSC-associated colitis 8 例で、既報どおり PSC 非合併 UC と比較して腸炎の程度は軽症であった。腸内細菌の解析の結果、PSC/UC と UC 患者群間で多様性、類似性に有意差を認めなかった。PSC 患者由来糞便微生物を移植した PSCUC マウスにおいて肝臓内 TH17 細胞の増加を認め、PSCUC マウスの腸間膜リンパ節から *Klebsiella pneumonia* (KP)、*Proteus mirabilis* (PM)、*Enterococcus gallinarum* (EG) の bacterial translocation (BT) 誘導菌 3 菌を分離した。定量 PCR の結果、上記 BT 誘導菌は PSC 患者の糞便中に高率に検出された (KP; PSC/UC: 17/18, UC: 5/16, HC: 0/10)。EUB338 を用いた FISH 解析により、上記 3 菌を移植したノトバイオームマウスにおいて SPF マウスで認められない菌の大腸上皮移行像を認めた。

### D. 考察

PSC 患者由来 KP は上皮障害能を有し、本菌が腸管バリアの破壊、BT、肝臓 TH17 誘導を介して病態に寄与する可能性が示唆された。

E. 結論

UC 合併 PSC の病態に寄与する疾患特異的腸内細菌を同定した。今後、肝臓内の免疫応答を誘導する免疫学的機序を明らかにし本疾患の病態の解明と腸内細菌を標的とした新規治療法の開発を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, Yamaguchi A, Kanamori M, Kamada N, Hattori M, Ashida H, Sakamoto M, Atarashi K, Narushima S, Yoshimura A, Honda K, Sato T, Kanai T. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver Th17 immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Nature Microbiology* 4, 492-503, 2019

2. 学会発表

Nakamoto N, Kanai T et al. EASL annual meeting 2019 oral presentation

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

現在申請中 (肝臓で炎症を誘導する、*Klebsiella pneumoniae* 菌株)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし