



新藏 礼子 教授
Reiko SHINKURA

研究分野: 免疫学と分子生物学、特に抗体の機能と抗体遺伝子組換えの研究

研究内容: 抗体遺伝子組換えの基礎研究から抗体を使った応用研究を目指します。とくに腸内細菌と腸管IgA抗体の相互作用に注目しています。腸管に分泌されるIgA抗体は腸内細菌を制御していますが、各IgA抗体が細菌の何を認識するのかよくわかっていません。IgA抗体が認識する細菌由来の分子を明らかにして腸内細菌制御と健康維持に応用します。

昭和61年 京都大学医学部医学科卒業
昭和61-平成4年 麻酔科臨床医として病院勤務
平成4-11年 京都大学大学院医学研究科分子生物学大学院生、研修員
平成11-14年 Harvard Medical School, Children's hospital / HHMI Research Associate
平成15-22年 京都大学大学院医学研究科分子生物学、寄附講座免疫ゲノム医学助手、講師、准教授

平成22-28年 長浜バイオ大学バイオサイエンス学部
バイオサイエンス学科生体応答学教授
平成28-29年10月 奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科応用免疫学教授
平成29年11月 東京大学分子細胞生物学研究所(現 定量生命科学研究所)
免疫・感染制御研究分野教授

腸管IgA抗体による腸内細菌の制御の解明と応用

免疫・感染制御研究分野のメインテーマは「腸管IgA抗体による腸内細菌叢制御機構の解析とその応用」です。腸内常在細菌叢の異常 (dysbiosis) が多くの疾患の発症に関連しており、各種疾患の治療とdysbiosisの治療は密接に関連すると考えられています。腸内細菌の刺激によって宿主の免疫系は成熟しIgA抗体の産生も始まります。そして腸内細菌の刺激によって産生されるIgA抗体が腸内常在細菌叢を制御するというように、腸内常在細菌と宿主の免疫系は相互に作用しています。腸内常在細菌叢は少なくとも100種以上の菌種で構成されており、食事や抗生物質などの外的要因で日々変化しています。このような状況において、腸管IgA抗体が腸内常在細菌の何を認識して腸内細菌叢を制御するかについてはほとんど明らかにされておらず、漠然と腸内細菌に結合して何らかの制御を行っていると考えられてきました。この疑問に答えるために私たちはマウスの小腸IgA産生細胞からハイブリドーマを作製し、各モノクローナルIgA抗体が認識する腸内常在細菌由来分子を同定してきました。そして腸内細菌叢制御に有用なIgA抗体とはどのような抗体かを見極めるべく研究をしています。

高親和性抗体を作れないマウスの病態解析から、細菌に強く結合するIgAを産生できないと腸内細菌の異常増殖 (dysbiosis) や腸炎が発症することを明らかにしてきました (Wei M & Shinkura R et al. *Nat Immunol.* 12:264-70, 2011)。この病態の治療には野生型マウス由来の腸内細菌に強い結合力を持つIgA抗体を経口で補充することが有効ではないかと考え、野生型マウスの腸管IgA産生細胞からハイブリドーマを多数作製しました。その中から多くの腸内細菌に最も高い結合力を示したW27モノクローナル抗体を選択しました。W27抗体は大腸菌や *Pseudomonas fulva* など Proteobacteria には強く結合しましたが、*Lactobacillus casei* (*L. casei*) や *Bifidobacterium bifidum* のようないわゆる善玉菌には結合しないように細菌を識別する抗体であることがわかりました。どうやって良い菌と悪い菌を区別しているかを知るために、質量分析によりW27が認識する大腸菌の抗原分子を特定しました。抗体が認識するので、細菌の表面分子であろうという予測に反して、W27抗体が特異的に認識したのはserine hydroxymethyltransferase (SHMT) という代謝酵素であることがわかりました。またその分子内エピトープも同定しました。驚いたことに、異なる系統の複数のマウス個体から得られたIgA抗体の実に95%のクローンがすべてSHMTの同じエピトープを認識しました。W27抗体はこのエピトープ部分のアミノ酸の違いを識別して、大腸菌と *L. casei* への結合力が異なることも明らかにしました。

さらにW27抗体は強く結合する大腸菌の増殖を抑制しましたが、ほとんど結合しない *L. casei* の増殖は抑制しませんでした (図1)。すなわち、「悪い菌」を識別して結合しその増殖を抑え、一方で「良い菌」には結合しないため「良い菌」の増殖を阻害せずにこのIgA抗体は腸内細菌叢全体のバランスを改善しているという作業仮説が成り立つことがわかりました。また、SHMTのエピトープ部分がEEHI配列を持つ細菌をリストアップすると、ほとんどが大腸菌や多くの病原菌を含む Proteobacteria であることがわかり、W27抗体は「悪い菌」をまとめて制御するためにマウスの中で選択された抗体であるようです。

実際、W27抗体を腸炎マウスに経口投与することで、腸内細菌叢のバランスが変化し、腸炎抑制効果も確認しました (図2) (Okai & Usui et al. *Nature Microbiol* 1:16103, 2016, Okai & Usui et al. *Gut Microbes* 6:1, 2017)。

図1 W27抗体の細菌表面への結合と増殖抑制効果

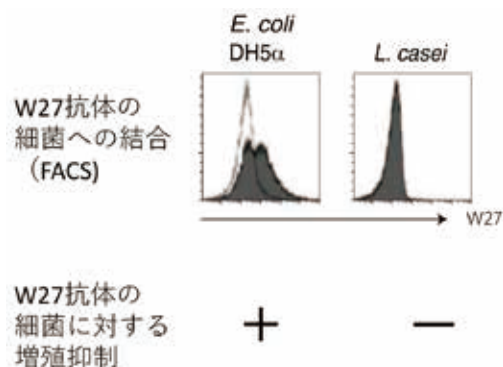


図2 W27抗体によるDysbiosisの改善と臨床応用への期待

