

シンポジウム 2-3**腸内フローラへの介入と腸管免疫修飾による動脈硬化予防**

○山下智也, 佐々木直人, 平田健一

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野

動脈硬化は慢性の炎症性疾患であるとされており, 様々な免疫細胞・サイトカイン・ケモカインなどの病態への関与が報告されている。しかし, 臨床の現場において, 炎症や免疫反応に直接介入する動脈硬化性疾患の予防法はまだない。

我々は, 動脈硬化の抗炎症免疫療法を探索する中で, 腸管からの免疫修飾により動脈硬化が予防できる可能性を見出した。抗体医薬である抗 CD3 抗体や免疫修飾物質としての報告もある活性化ビタミン D3 を経口で投与すると, マウスの腸管において未成熟型 (免疫寛容性) 樹状細胞と制御性 T 細胞 (Treg) の存在比率が上昇することが分かり, 同時に動脈硬化抑制効果が証明された。ここで紹介した抗 CD3 抗体は, 血中移行がない少量で効果が発揮され, また活性化ビタミン D3 の腹腔内投与では腸管での免疫反応は誘導されないことも分かっており, 経口投与で腸管における薬剤効果と免疫修飾に意義があると考えている。これらの研究によって“腸管からの免疫修飾により動脈硬化が予防できる”という新たな疾患予防の概念を提唱することになり, 継続して研究を進めている。

その後, 腸管に存在する細菌叢 (腸内フローラ) の属種が腸管免疫調節に大きく関与するという研究報告がなされ, 腸管の Treg の分化とクロストリジウム菌の存在が大きく関連するという報告があった。この研究が, 我々が腸内フローラと腸管免疫修飾, そして動脈硬化の関連を調査する研究を開始するきっかけになった。

一方, 腸内フローラと肥満や糖尿病などの代謝性疾患発症との関係が報告され, 新たな疾患の危険因子としての可能性や治療のターゲットとして積極的に研究がなされている。

動脈硬化と腸内細菌の関連を調査した研究としては, コリンを投与したマウスで, その腸内細菌が産生するコリン代謝産物が動脈硬化を悪化させ, 抗生物質で除菌するとその悪化が抑制できるという報告がある。しかし, どのような菌の属種が動脈硬化を悪化させるとか, 免疫調節との関連を同時に解析したような研究はない。我々の研究室では, 「動脈硬化」「腸管免疫」そして「腸内フローラ」の三者の関連を調査する研究を行っており, その研究の一部をご紹介できればと考えている。

Novel therapeutic strategies for preventing atherosclerosis via modulating intestinal immunity and intervention to gut microflora

○ Tomoya Yamashita, Naoto Sasaki, Ken-ichi Hirata

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine,
Kobe University Graduate School of Medicine

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease and an intervention to the inflammatory process could be new therapeutic strategies for preventing cardiovascular diseases (CVDs). However, we don't have any methods for preventing atherosclerosis via regulating inflammation or immune systems in clinics, so far. We have been focusing on regulatory T cells (Tregs) that are considered to down-regulate the activation of T cell responses, and to be actively generated in the thymus or gut. Tregs are thought to be good candidate cells and targets for regulating or inhibiting the inflammatory responses. Under these backgrounds, we hypothesized that the intestine, one of the biggest immune organs in which Tregs were induced and differentiated, could be therapeutic targets against CVDs. We have already shown that oral administration of anti-CD3 antibody or an active form of vitamin D₃ decreased atherosclerosis in mice by inducing Tregs and tolerogenic dendritic cells in the gut-associated lymphoid tissues. These research findings implied that the modulation of the intestinal immune systems could be a novel strategy for preventing systemic inflammatory diseases including atherosclerosis.

Recent research papers demonstrated that gut bacteria affected the intestinal immunity. Segmented filamentous bacteria were reported to be associated with the induction of Th17 in the intestine. Clostridium IV and XIV were shown to induce Tregs in the colon. Some specific bacteria or bacterial flora pattern must affect the intestinal immunity. These research findings triggered our present research project. On the other hand, several metabolic disorders, such as obesity and diabetes, were demonstrated to be associated with the gut bacterial flora. Taken together, we hypothesized that we could prevent atherosclerosis via changing the gut bacterial flora and modulating the intestinal immunity. We would like to clarify the relationship between the gut bacterial flora pattern and atherogenesis, and finally to explore a new therapy against CVDs to change the gut bacterial flora.

We would like to introduce our recent data in this session and discuss them.