

第13回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

和田 晴香

杏林大学医学部消化器内科学教室

この度は、第13回杏林医学会研究奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。ご選考いただいた先生方、杏林医学会の関係者の皆様方に深く感謝申し上げます。本研究の計画立案・遂行、発表に際し、熱心にご指導いただきました久松理一教授、三好潤准教授および研究にご尽力くださった顕微解剖学教室 秋元義弘特任教授ならびに関係者の皆様、学外施設の皆様に心より御礼申し上げます。

受賞対象論文は「5-Aminosalicylic acid alters the gut microbiota and altered microbiota transmitted vertically to offspring have protective effects against colitis. *Sci Rep.* 2023; 28: 13 (1): 12241.」です。炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD) の治療に用いられる5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤が抗炎症作用を発揮する機序について、腸管微生物叢との関連に着目して検討した報告になります。

潰瘍性大腸炎、クローン病に代表されるIBDは消化管炎症を主体として慢性的に再燃を繰り返す疾患です。患者数は世界的に増加傾向¹⁾ですが、病態は完全には解明されていません。遺伝的因子²⁾や環境因子³⁾による免疫機構の異常が発症機序として示唆されており、近年では腸管微生物叢の変化が大きく関与していると考えられています⁴⁾。治療には5-ASA製剤がキードラッグとして用いられますが、抗炎症作用機序には不明な点も多く残されています。5-ASA投与により腸内細菌構成が変化することが報告されています⁵⁾。我々は5-ASAによる腸管微生物叢の変化が抗炎症作用に関与しているという仮説を立て、本研究を行いました。

本研究では、Specific pathogen free飼育雌マウスに5-ASAを投与してから糞便を回収し、5-ASAによって変化した腸管微生物叢を糞便投与により同週齢の無菌 (germ free, GF) 雌マウスに移入しました。移入後のレシピエント雌マウスは、そのままGF飼育用アイソレーター内で維持し、GF雄マウスと交配させて仔マウスを得ました。本

研究デザインでは、仔マウスには母マウスが有する5-ASAにより変化した腸管微生物叢が伝播し、5-ASAの薬剤自体には曝露しないことから、仔 (5-ASA群) に生じた腸管免疫の変化は5-ASAによる腸管微生物叢の変化により生じたと考えられます。5-ASA非投与群の雌マウスから同様にして得られた仔マウス (対照群) と比較して、5-ASA群では腸管免疫が炎症抑制性に傾いていることが示唆されました。さらに、IBDモデルとして広く用いられているデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性腸炎を発症させるためにDSSを経口投与した検討では、5-ASA群は対照群よりもDSS誘導性腸炎の重症度が低下することが明らかとなりました。

本研究では、GFマウスに腸管微生物叢を移入した上で外部の微生物の影響を受けないアイソレーター内で飼育を継続するという独自の研究手法を用いることにより、5-ASA自体の影響や環境因子を除外した上で、5-ASA経口投与によって変化した腸管微生物叢が宿主の免疫機構を抗炎症性に傾ける可能性および腸炎に対して防御的に作用する可能性を示すことができました。今後、本プロジェクトは、5-ASAにより腸管微生物叢が変化する機序の解明や変化した腸管微生物叢による抗炎症効果の臨床的評価を通じて、5-ASAの有効性向上や新たな治療法の開発につながることを期待されます。

参考文献

- 1) Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017; Dec 23;390(10114):2769-2778.
- 2) Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022; Dec;10(10):1047-1053.
- 3) Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic

- and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes (Basel)*. 2022; Dec 16;13(12):2388.
- 4) Ning L, Zhou YL, Sun H, Zhang Y, Shen C, Wang Z, Xuan B, Zhao Y, Ma Y, Yan Y, Tong T, Huang X, Hu M, Zhu X, Ding J, Zhang Y, Cui Z, Fang JY, Chen H, Hong J. Microbiome and metabolome features in inflammatory bowel disease via multi-omics integration analyses across cohorts. *Nat Commun*. 2023; Nov 6;14(1):7135.
- 5) Xu J, Chen N, Wu Z, Song Y, Zhang Y, Wu N, Zhang F, Ren X, Liu Y: 5-Aminosalicylic Acid Alters the Gut Bacterial Microbiota in Patients With Ulcerative Colitis. *Front Microbiol*. 2018; 9:1274.