

口腔細菌異所定着が炎症性腸疾患に及ぼす影響の解析

山崎 恭子 (ミシガン大学医学部)

【背景と目的】

免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitors : ICI) を用いたがん治療は、その優れた治療効果から急速に適応拡大が進んでいる。一方で効果の有無に個人差が存在することや、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が問題視されている。中でも主要な ICI である抗 CTLA-4 抗体は irAE の 1 種である ICI 関連大腸炎を発症する割合が高く重症化をきたす例も多数報告されている。その病態は潰瘍性大腸炎様を呈することが明らかになっているが、発症メカニズムの解明には至っていない。近年、ICI の効果に腸内細菌叢の構成が影響し (Matson *et al.*, *Science*, 2018), 中でも口腔細菌の腸内細菌叢における存在比率が ICI の効果および irAE の発症率と関係することが明らかとなった (McCulloch *et al.*, *Nat Med*, 2022)。このことから、特定の口腔細菌の腸内細菌への流入・定着が ICI の予後および ICI 関連大腸炎の発症に影響する可能性が高い。

炎症性腸疾患と口腔細菌の関係としてはこれまでに、炎症性腸疾患モデルマウスにおける病原性口腔細菌の腸管への異所性定着が病態の進行に影響することが報告されている (Atarashi *et al.*, *Science*, 2017)。また、派遣先研究室では結紮誘導歯周炎モデルマウスを使用し、歯周炎が口腔細菌の dysbiosis および口腔免疫を介して腸炎を悪化させるメカニズムを報告した (Kitamoto *et al.*, *Cell*, 2020)。歯周炎は歯周病原細菌が増殖し、口腔細菌叢の病的菌叢変化(dysbioisis)が生じた結果、慢性炎症により歯周組織の破壊が誘導される疾患である。これまでに多数の臨床研究から口腔病変に加え様々な全身疾患のリスクを高めることが報告されてきたが、その因果メカニズムには不明な点が多い。これらの報告から歯周炎による口腔細菌叢の変化(炎症性口腔細菌の増加)が腸管への病的口腔細菌の異所定着をもたらし、それにより腸管での炎症が惹起されると仮説を立てた。本研究では ICI を用いた大腸炎モデルと結紮誘導歯周炎モデルを組み合わせることにより、口腔細菌の異所定着と腸管における炎症誘導の関連メカニズムを解明する。

【経過と今後の展望】

2022 年 4 月から留学を開始し、実験系の確立と新たな実験手技の取得に取り組んだ。まず初めに、ブリーダー A から購入したマウスに抗 CTLA-4 抗体を投与し、絹糸結紮により実験的歯周炎を誘導することで ICI 関連大腸炎モデルマウスを確立しようと試みた。しかしながら本モデルでは大腸炎は誘発されなかった。そこで、ブリーダー B から購入した同一系統のマウスに同一期間、同一量の抗 CTLA-4 抗体を投与し、同様に実験的歯周炎を誘導したところ、大腸組織 H-E 染色により炎症性細胞の浸潤等の所見が確認され、大腸炎の誘導が

確認された。これまでにマウスの生育環境の違いが腸内細菌叢の違いをもたらし、それが免疫反応に影響することが明らかにされていることから (Ivanov *et al.*, *Cell Host Microbe*, 2008), 本研究における抗 CTLA-4 抗体投与への反応の違いは、ブリーダーの違いによるマウス腸内細菌叢の違いによるものと考えられる。今後はこの腸内細菌叢の違いがもたらす免疫反応の違いに焦点を当て、メカニズム解明に努めていく。