

Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

氏名	岡田 はるか	
所属	慶應義塾大学大学院医学研究科 内科学(消化器)	
発表論文 タイトル	Development of novel therapy targeting gut microbiota for primary sclerosing cholangitis	

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Award という名誉ある賞に選出していただき、大変光栄に存じます。Melchers ご夫妻ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、日頃からご指導をいただいている金井隆典教授、中本伸宏准教授をはじめ、研究室の皆様に、この場を借りて深く感謝申し上げます。

私は現在、原発性硬化性胆管炎 (PSC) の病態解明と新規治療法の開発に取り組んでいます。PSC は胆管周囲の慢性炎症および胆管狭窄による胆汁うっ滞を特徴とし、進行すると肝硬変や肝不全に至る予後不良な疾患です。現時点で確立された根本的治療は肝移植のみであり、とくに肝移植数の限られた本邦では臨床の場で明確なアンメットニーズが存在しています。PSC の病因は未だ解明されていませんが、炎症性腸疾患 (IBD) を高頻度に合併することから、腸内細菌叢が発症に関与する可能性が指摘されています。

我々の研究グループは、長年にわたり PSC の腸内細菌を介した発症機序に着目し、その病態メカニズムを解明することを目指してきました。その一環として、IBD を合併する PSC 患者由来の糞便を無菌マウスに移植し、ヒト化無菌マウスモデルを作製しました。その結果、腸間膜リンパ節から *Klebsiella pneumoniae* (Kp)、*Enterococcus gallinarum* (Eg)、*Proteus mirabilis* が単離され、特に Kp は PSC 患者の糞便中で高頻度に検出されることを見出しました。さらに、Kp は大腸上皮を傷害し、腸間膜リンパ節への Bacterial translocation を介して肝内の TH17 免疫応答を誘導することを明らかにしました。

加えて、PSC 患者 45 例を対象とした臨床研究において、Kp および Eg を保有する患者では、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値が有意に高く、診断からの移植非施行生存期間が短いことが判明しました。このことから、これらの細菌が PSC の予後バイオマーカーおよび治療標的となる可能性が示唆されました。

近年、バクテリオファージは、宿主特異的な溶菌作用を有し、抗菌薬の長期使用による耐性菌の出現リスクを回避できることから、新たな治療戦略として注目を集めています。我々は国際共同研究を通じて、PSC 患者における Kp の増殖を抑制するファージカクテルを開発しました。Kp が定着したマウスにこのファージカクテルを経口投与した結果、糞便中の Kp 量が有意に減少しました。また、胆管炎を惹起した PSC モデルマウスに投与したところ、肝内の TH17 細胞が 50% 減少し、肝線維化の抑制が確認されました。さらに、経静脈投与により腸間膜リンパ節内の Kp 量が減少し、肝内 TH17 免疫応答も抑制されることが明らかとなりました。以上の結果から、Kp を選択的に標的とするファージカクテルは、PSC に対する有望な新規治療法となる可能性があり、今後の臨床応用が期待されます。

上記の研究成果を第 34 回日本免疫学会学術集会において口頭およびポスター発表させていただきました。発表を通じて、自身の研究を客観的に見つめ直すとともに、今後の方向性を再考する大変有意義な機会となりました。

特に印象的だったのは、ポスター発表において、第一線で活躍される先生方のみならず、同世代の若手研究者や海外からの研究者など、多様なバックグラウンドを持つ方々から積極的な質問やコメントをいただいたことです。異なる視点からの鋭い指摘や、共通の課題意識を持つ研究者との議論を通じて、学術的な視点が広がり、新たなアイデアが生まれる刺激的な時間となりました。

また、学会全体を通じて、免疫学という分野に対する熱意と高い研究水準を肌で感じる事ができました。議論の活発さや発表内容のレベルの高さに圧倒されるとともに、自身の研究をさらに発展させたいという意欲が一層高まりました。今回、初めての日本免疫学会学術集会への参加、英語での発表、基礎研究に関する学会発表という貴重な経験をさせていただき、本学会を通じて得た学びを今後の研究に活かしていきたいと考えています。

本賞の受賞を励みに、免疫学の発展に貢献できるよう、より一層研究活動に邁進して参る所存です。