

## 腸内細菌による免疫修飾

本田賢也

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室

### 略歴：

1994 神戸大学医学部卒業

2001 京都大学大学院医学系研究科 博士課程修了

2001～2007 東京大学医学系研究科免疫学講座 助手・助教

2007～2009 大阪大学医学系研究科免疫制御学 准教授

2009～2013 東京大学医学系研究科免疫学講座 准教授

2013～現在 理化学研究所統合生命医科学研究センター・チームリーダー（兼任）

2014～現在 慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室教授

受賞歴：2015年 日本免疫学会賞 2016年 井上学術賞 2016年 持田記念学術賞

2016年 ベルツ賞 2018年 北里賞

### その他：

2010～present Vedanta Bioscience, Scientific cofounder

2015～present Science Translational Medicine, Scientific Advisory Board Member

**要約：**ほ乳類の腸管には数百の腸内細菌（マイクロバイオータ）が存在し、宿主の生理機能に深く影響を及ぼしている。従ってマイクロバイオータを人為的に改善することが出来れば、複数の疾患に対する新たな治療戦略となり得る。我々は、消化管の恒常性維持機構を理解すると共に、個々の腸内細菌種が免疫システムにどのように影響を与えているかを還元化して把握して行く独自の研究手法を樹立してきた。この方法によってこれまでに、制御性T細胞、Th17細胞、Th1細胞、CD8 T細胞を特異的に誘導する腸内細菌種の同定に成功した<sup>1-5)</sup>。

本研究では、健康人の便から、IFN $\gamma$ 陽性（+）のCD8 T細胞を誘導する11菌株を単離することに成功した。IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞は、マウス腸管に多く恒常的に存在しているが、無菌マウスではその数が著減していることから、腸内細菌がその数を増やしていると考えられた。そこで、健康人6名の便をそれぞれ無菌マウスに投与したところ、それぞれの便でIFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞誘導能が異なることがわかった。そこで最も協力的にIFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞誘導が見られたマウスを選択し、その腸内容物を別の無菌マウスに投与し、異なる抗生物質を投与した。その結果、アンピシリンを投与した際に誘導が増強されることがわかった。再び最も強力にIFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞誘導が見られたマウスを選択し、腸内容物を培養し、26菌株を単離した。そこからIFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞誘導能を損なわずに11菌株にま

で絞り込むことが出来た。

IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞は、以前より、細胞内に感染する微生物の感染防御に非常に重要な働きをしていることが報告されている。さらに、IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8 T細胞は、がん免疫において、エフェクター細胞として働くことが知られている。そこで我々は、免疫チェックポイント阻害薬と同定した11菌株の併用効果を検証した。マウスMC38がん移植モデルを用いた実験では、11菌株投与の抗腫瘍効果は抗PD-1抗体に匹敵するものであり、かつ抗PD-1抗体と11菌株を併用投与すると抗腫瘍効果が増強することがわかった。こうした11菌株と免疫チェックポイント阻害薬の併用効果は、抗CTL-4抗体との併用や、メラノーマのマウスモデルにおいても確認できた。今後、この11菌株を臨床応用したいと考えている。

#### 参考文献

- 1) Ivanov, II *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 139, 485-498, (2009).
- 2) Atarashi, K. *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 331, 337-341, (2011).
- 3) Atarashi, K. *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500, 232-236, (2013).
- 4) Atarashi, K. *et al.* Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell* 163, 367-380, (2015).
- 5) Atarashi, K. *et al.* Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science* 358, 359-365, (2017).

# Immune modulation by the gut microbiota

Kenya Honda

Department of Microbiology and Immunology,  
Keio University School of Medicine

## Brief curriculum vitae :

1994 Kobe University, School of Medicine M.D.

2001 Kyoto University, Graduate School of Medicine Ph.D

2001-2007 Assistant Professor, Department of Immunology, The University of Tokyo

2007-2009 Associate Professor, Laboratory of Immune Regulation, Osaka University

2009-2013 Associate Professor, Department of Immunology, The University of Tokyo

2013-present Team Leader, Laboratory for Gut Homeostasis, RIKEN IMS

2014-present Professor, Dept of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine

**Honors and Awards :** 2015 Japanese Society for Immunology Award ; 2016 The 32nd Inoue Prize for Science ; 2016 Academic Award of the Mochida Memorial Foundation ; 2016 Bälz award ; 2018 Kitasato award

## Scientific Activities :

2010- present, Vedanta Bioscience, Scientific cofounder

2015-present Science Translational Medicine, Scientific Advisory Board Member

**Abstract :** The development and function of intestinal T cell populations are deeply affected by the composition of the microbiota. We have previously shown that specific members of the microbiota differentially promote the differentiation of intestinal TH17, TH1, and Treg cells<sup>1-5</sup>).

In this study, we have identified and isolated 11 bacterial strains from healthy human fecal samples that can strongly induce interferon (IFN) -  $\gamma$  -expressing CD8<sup>+</sup> T cells in the intestine. IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells are abundantly present in the intestine kept under specific-pathogen free conditions, whereas they are reduced in germ-free (GF) mice. To isolate IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cell-inducible bacteria colonizing in the human intestine, GF mice were orally inoculated with stool samples collected from six healthy volunteers and housed in separate isolators. Individual stool samples showed considerable variability in the ability to elicit colonic IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cell induction, and a mouse that exhibited the highest frequency of IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells was selected for the further experiments. Cecal

contents were collected from the selected mouse and inoculated into another GF mice, which were then treated with four different antibiotics through the drinking water. Oral gavage with the cecal contents from the selected mouse induced a significant increase in the frequency of IFN  $\gamma^+$ CD8 $^+$  T cells in the colon of exGF mice, and ampicillin (Amp) treatment further enhanced the induction. Cecal contents were then collected from the Amp-treated mice and cultured *in vitro*. We succeeded in isolation of 26 strains, and selected 11 strains, which were positively correlated with the frequency of IFN  $\gamma^+$ CD8 $^+$  T cells. The mixture of 11 strains sufficiently induced IFN  $\gamma^+$ CD8 $^+$  T cells when colonized in GF mice. Repetitive gavages of SPF mice with the mixture of 11 strains enhanced the therapeutic effect of an immune checkpoint inhibitor against subcutaneously injected tumor. Therefore, our findings can potentially be applied to treatment/prevention of cancer.

#### References

- 1) Ivanov, II *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 139, 485-498, (2009).
- 2) Atarashi, K. *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 331, 337-341, (2011).
- 3) Atarashi, K. *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500, 232-236, (2013).
- 4) Atarashi, K. *et al.* Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell* 163, 367-380, (2015).
- 5) Atarashi, K. *et al.* Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science* 358, 359-365, (2017).