

「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」について

研究責任者 シドニア・ファガラサン チームリーダー
所属 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
粘膜免疫研究チーム

概要（目的・利用方法を含む）

免疫系は、生体がウイルスや細菌などの外敵から自分を守るためにあるシステムであり、白血球がその役割の中心的存在とされています。一方でヒトの消化管には 1000 種類以上、また 100 兆個の細菌が存在しており、免疫系と腸内細菌とのバランスは生体が健康で過ごすために非常に重要であると考えられてきました。近年、免疫系に異常が起こると腸内細菌のバランスが崩れるだけでなく、肥満症や不安障害・うつ病になりやすくなるのではないかと知見が動物実験により報告されました。我々は、免疫系に異常を持つ肥満症やうつ病の患者さんも腸内細菌のバランスが崩れている可能性があるのではないかと考えています。今回の研究により、腸内細菌、代謝システム、精神疾患が相互に関連することを明らかにできれば、腸内細菌の制御による様々な疾患の治療を新規開発することに道筋が開けるのではないかと考えております。

一方で免疫系の恒常的な活性化により血中の代謝産物が増えることが明らかになってきました。抗 PD1 抗体療法はがん免疫療法の 1 種で、免疫系を活性化することでがんを治療します。がん免疫療法は、がん細胞に特有に出ている“がん抗原”を外から注射などで投与することにより、免疫応答を引き起こし、がん細胞を破壊する免疫担当細胞（リンパ球）を体内で増やす方法で、がんに対する新たな治療として期待されています。しかしながら、現在のがん免疫療法は開発途上です。よって、より効果的にがん細胞を破壊する免疫担当細胞（リンパ球）を増やす方法、免疫応答を抑制している細胞を一時的に除去する方法等、今後さらに効果的な免疫方法を開発し、がん患者さんが免疫療法を選択できる機会が増えるような科学的な基盤を造り上げる必要があります。本研究では悪性黒色腫患者さんの PD1 抗体投与前後で代謝産物プロファイルがどのように変化するかを調べることで免疫活性化関連代謝産物の同定を目指し、肥満症や不安症、うつ病との関連を調べたり、がん治療効果のバイオマーカーを探索したりすることを目指します。

1. 研究の対象となる方

本研究は、下記の方を対象としております。

【肥満症、不安症・うつ病】

2015 年～2017 年において、京都大学附属病院で研究課題「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」への参加に同意され、検体を提供された下記の方。

a) 肥満症

b) 不安障害あるいはうつ病

のいずれかと診断された方 各 50 名。

また、それぞれの年齢、性別をマッチさせた健常対照者 50 名（総計 150 名）。

【悪性黒色腫】

2015年～2017年において、大阪大学医学部附属病院に入院または通院し、研究課題「皮膚悪性腫瘍患者における抗腫瘍免疫応答の解析」への参加に同意され、検体を提供された下記の条件の方。

皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫、基底細胞癌、皮膚悪性リンパ腫(ATLを含む)など)と診断された患者さん80名。その中で、Nivolumab治療を受けられた患者さん10名。

2. 研究に用いる試料・情報の種類

血液試料、血液・糞便由来情報、診療情報

3. 外部からの試料・情報の提供

本研究では、以下の研究課題において共同研究機関で文書による同意下で収集された試料や情報が匿名化された後に理化学研究所に提供されます。

1) 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科、糖尿病・内分泌・栄養内科、精神科神経科

研究科題名：「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」

2) 大阪大学医学部附属病院皮膚科

研究科題名：「皮膚悪性腫瘍患者における抗腫瘍免疫応答の解析」

4. 外部への試料・情報の提供

理化学研究所は、本研究で得られる匿名化された情報・試料や解析結果を厳重な管理下で下記研究機関と共有いたします。

1) 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科、糖尿病・内分泌・栄養内科、精神科神経科

研究科題名：「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」

2) 京都大学大学院医学系研究科免疫ゲノム医学講座、疾患ゲノム疫学

研究科題名：「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」

5. 研究期間

2015年12月17日～2020年3月31日

6. 研究組織

腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用についての研究

1) 研究統括（肥満症、不安症・うつ病）

代表機関：京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科

代表者：特定病院助教 村上孝作

共同研究機関

- ・理化学研究所統合生命医科学研究センター 粘膜免疫研究チーム
シドニア・ファガラサン チームリーダー
- ・京都大学大学院医学系研究科免疫ゲノム医学講座
茶本健司 特定講師
- ・京都大学大学院医学系研究科疾患ゲノム疫学
松田文彦 教授

2) 研究統括（悪性黒色腫）

代表機関：京都大学大学院医学系研究科免疫ゲノム医学講座

代表者：特定講師 茶本健司

共同研究機関

- ・理化学研究所統合生命医科学研究センター 粘膜免疫研究チーム
シドニア・ファガラサン チームリーダー
- ・大阪大学 医学部皮膚科学教室
種村篤 講師
- ・国立がん研究センター先端医療開発分野
西川博嘉 分野長
- ・京都大学大学院医学系研究科疾患ゲノム疫学
松田文彦 教授

7. 研究参加の辞退について

この研究に参加されるかどうかは、患者さんが京都大学医学部附属病院で受けた説明を理解し、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、この研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることはありませんし、参加に同意した場合でも、患者さんの自由意思で随時これを撤回できます。

試料・情報が本研究に用いられることについて同意を撤回される場合には下記の連絡先までお申し出ください。採取試料や調べた結果を廃棄するとともに、関連する情報・データもそれ以降の研究に用いませぬ。

8. お問い合わせ先

＜お問い合わせおよび研究への利用を辞退する場合の連絡先＞

担当者：宮島 倫生

所属： 理化学研究所 統合生命医科学研究センター

電話番号： 045-503-7029

住所： 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7- 22