

## 腸内細菌叢からみた膵炎の発症機序の解明と新規治療法の開発

渡邊智裕

近畿大学医学部 消化器内科

### 【研究の背景】

飲酒量の増加に伴い、膵炎患者数は増加しているが、発症機序は解明されておらず、有効な治療法は確立されていない。膵炎患者の約 20%が予後不良な重症膵炎に移行することから、病態生理に立脚した新規治療法の開発が望まれている。最近、申請者らは、膵炎の発症に伴い、膵へ移行した腸内細菌を自然免疫反応受容体である Nucleotide-binding oligomerization domain 1 (NOD1) が認識し、自然免疫反応が活性化され、膵炎が重症化・慢性化することを見出した。また、従来、自己免疫性膵炎と診断されていた疾患の大半が全身性の IgG4 関連疾患の膵臓特異的な病型であることが判明した。そこで、本研究では、膵炎の発症に関わる自然免疫反応を解明し、自然免疫反応の制御を用いた膵炎の新規治療法の開発を目指した。

### 【目 的】

我々は自己免疫性膵炎の発症に形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) の活性化が重要な役割を果たすことを見出している<sup>1)</sup>。しかしながら、pDCs がどのようにして、自己免疫性膵炎を引き起こすのか？その機序は解明されていない。本研究では pDCs の活性化機序と pDCs による自己免疫性膵炎の誘導機序の解明を目指した。

### 【方 法】

- 1) MRL/Mp マウスに poly (I:C) を繰り返し投与することにより、自己免疫性膵炎モデルを誘導した<sup>2)</sup>。
- 2) 自己免疫性膵炎モデルマウスの発症に関わる液性因子と pDCs の果たす役割について、検討した。
- 3) 抗生剤投与により腸管内を清浄化した MRL/Mp マウスの自己免疫性膵炎に対する感受性を検討した。
- 4) 共飼育実験において、自己免疫性膵炎の発症に腸内細菌が果たす役割について検討した。
- 5) 自己免疫性膵炎患者の膵臓における pDCs の局在を検討した。

### 【結 果】

- 1) MRL/Mp マウスに poly (I:C) を繰り返し投与することにより、自己免疫性膵炎モデルが誘導できた<sup>2)</sup>。
- 2) 自己免疫性膵炎モデルマウスの発症には pDCs の産生する IFN- $\alpha$  と IL-33 が重要であることが明らかになった<sup>3)</sup>。
- 3) 抗生剤投与により腸管内を清浄化した MRL/Mp マウスは自己免疫性膵炎に対して、抵抗性を示した。
- 4) 共飼育実験の結果から、自己免疫性膵炎の発症に腸内細菌が病的な役割を果たすことが判明した。
- 5) 自己免疫性膵炎患者の膵臓において、IFN- $\alpha$  と IL-33 を産生する pDCs が存在した。

### 【考 察】

本研究において、我々はマウスの自己免疫性膵炎の発症に形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) の活性化が重要な役割を果たすことを見出した。pDCs は IFN- $\alpha$  と IL-33 を産生することにより、自己免疫性膵炎の発症を誘導していた。また、pDCs の活性化には腸内細菌が必須であることを見出した。さらに、IFN- $\alpha$  と IL-33 を産生する pDCs が自

自己免疫性膵炎患者の膵臓に局在することも判明した。以上のことから、腸内細菌を認識して活性化される pDCs が自己免疫性膵炎の発症に重要な役割を果たすことが明らかになった。「どのような種類の腸内細菌が pDCs を活性化している病的細菌であるのか？」ということについて、現在、解析を進めている。

なお、NOD1 を介して活性化される慢性膵炎モデルの解析を現在、行っている。慢性膵炎及び自己免疫性膵炎の発症に関わる腸内細菌の同定をできるだけ速やかに行いたいと考えている。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

病態が不明であった自己免疫性膵炎の発症に IFN- $\alpha$  と IL-33 を産生する pDCs が関与することを明らかにした。さらに、pDCs の活性化には腸内細菌が関与することも見出した。本研究により、自己免疫性膵炎の病態の一部が解明され、新規治療標的が明らかになった。

#### 【参考・引用文献】

- 1) Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, **Watanabe T (Corresponding Author)**. Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN- $\alpha$  production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J Immunol* 195:3033-44, 2015.
- 2) Kamata K, **Watanabe T (Corresponding author)**, Minaga K, Strober W, Kudo M. Mouse models of IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Current Protoc Immunol* (in press).
- 3) **Watanabe T (Corresponding author)**, Yamashita K, Arai Y, Minaga K, Kamata K, Nagai T, Komeda Y, Takenaka M, Hagiwara S, Ida H, Sakurai T, Nishida N, Strober W, Kudo M. Chronic fibro-inflammatory responses in autoimmune pancreatitis depend on IFN-alpha and IL-33 produced by plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 198:3886-96, 2017.