The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine |
| Author(s) | 前田, 悠一 |
| Citation | 大阪大学, 2016, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/59538 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 論　文　内　容　の　要　旨
## Synopsis of Thesis

| 氏　名<br>Name | 前田悠一 |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine<br>(腸内細菌叢の異常が、腸管での自己反応性T細胞の活性化を介して、関節炎の発症に関与する) |

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

関節リウマチ（RA）の発症には遺伝的背景と環境要因が関与する事が示唆されている。近年、環境要因の一つとして、腸内細菌叢の変化が様々な疾患と関与する事が明らかになってきている。発症早期の関節リウマチ患者の腸内細菌叢が、健常者と異なることが報告されているが、その腸内細菌叢の変化がどのように関節炎の発症に関与するかは明らかではなかった。我々は、発症早期の関節リウマチ患者の腸内細菌叢の異常を明らかにするとともに、その変化が関節炎の発症にどのように寄与するかを明らかにする。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、発症2年未満のRA患者と健常者の腸内細菌叢を16s rRNAを標的としたパイロシークエンス法にて比較した所、一部のRA患者に*Prevotella*という偏性嫌気性菌の増加を認めた。次に、この腸内細菌叢が関節炎発症に関わるかどうかを調べるために、T細胞に異常のある関節炎モデルマウス（SKGマウス）を無菌化し、*Prevotella*の多いRA患者と、健常者の腸内細菌叢を定着させた。ヒトの腸内細菌叢が無菌のSKGマウスに定着した事が、パイロシークエンス法にて確認できた。その後、それぞれのマウスにザイモサンを用いて関節炎を誘導した所、RA患者の腸内細菌叢を定着したマウス（RA-SKGマウス）に重篤な関節炎を認めた。RA-SKGマウスでは、所属リンパ節及び大腸のTh17細胞数の増加を認めた。一方で、IFN-γ産生細胞の数は差が無かった。また、RA-SKGマウスの所属リンパ節及び大腸におけるT細胞と関節炎の抗原（RPL23A）とを共培養した所、IL-17Aを高産生した。次に、RA患者の腸内細菌の*Prevotella*属の中で、最も優勢であった*Prevotella copri*を用いて実験を行った。*Prevotella copri* の死菌を樹状細胞と共培養すると他の腸内細菌の死菌を用いた時と比較して、Th17細胞を誘導するサイトカインであるIL-6、IL-23の産生を認めた。*Prevotella copri*の死菌により刺激した樹状細胞とSKGマウスのナイーブT細胞を共培養し、RPL23Aで刺激するとIL-17Aを高産生した。この事より、*Prevotella copri*は腸管での自然免疫の活性化を介して自己抗原との反応性を増加させ、Th17細胞の分化を誘導する事が示された。さらに、*Prevotella copri*を無菌のマウスに単独定着させて、関節炎を誘導すると、大腸及び所属リンパ節のTh17細胞数の増加とともに関節炎の発症が認められた。
最後に、大腸において感作されたT細胞が重要かどうかを調べるために、SKGマウスの大腸由来のCD4陽性T細胞と脾臓由来のCD4陽性T細胞を抗生剤投与下の免疫不全マウスに移入した所、大腸由来のCD4陽性T細胞を移入した際に、早期に関節炎が認められた。

〔総　括(Conclusion)〕

これらの結果より、SKGマウスのT細胞は、*Prevotella copri*が優勢となったRA患者特有の腸内細菌叢により腸管において活性化し、Th17細胞を誘導し、そのT細胞が関節局所に遊走する事により、重篤な関節炎の発症に寄与する事が示唆された。

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）前田　悠一

| | | （職） | 氏　名 |
|---|---|---|---|
| 論文審査担当者 | 主　査 | 大阪大学教授 | 竹田　潔 |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 田中　敏郎 |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 石井　優 |

## 論文審査の結果の要旨

著者等は、関節リウマチ（RA）の発症の環境要因の一つとして、腸内細菌叢の変化に着目して実験を行った。まず、発症早期のRA患者と健常者の腸内細菌叢をパイロシークエンス法にて比較したところ、一部のRA患者に*Prevotella*という嫌気性菌の増加を認めた。次に、この腸内細菌叢が関節炎発症に関わるかどうかを調べるために、T細胞に異常のある関節炎モデルマウス（SKGマウス）を無菌化し、*Prevotella*の多いRA患者と、健常者の腸内細菌叢を定着させ、関節炎を誘導したところ、RA患者の腸内細菌叢を定着したマウス（RA-SKGマウス）に重篤な関節炎を認め、所属リンパ節及び大腸のTh17細胞数の増加を認めた。RA-SKGマウスの所属リンパ節及び大腸におけるT細胞と関節炎の抗原（RPL23A）とを共培養したところ、IL-17Aを高産生した。*Prevotella copri* の死菌を樹状細胞と共培養すると、Th17細胞を誘導するサイトカインであるIL-6、IL-23の産生を認めた。これらの結果より、SKGマウスのT細胞は、*Prevotella copri*が優勢となったRA患者特有の腸内細菌叢により腸管において活性化し、Th17細胞を誘導し、そのT細胞が関節局所に遊走する事により、重篤な関節炎の発症に寄与する事が示唆された。
上記結果は学位に値するものと認める。