# 腸内細菌叢による好中球恒常性維持機構の解明

## ～好中球減少時に腸内細菌叢の構成が変化して骨髄での反応性好中球造血を促進する～

**ポイント**

・好中球減少時に腸内細菌叢依存性に T 細胞からの IL-17A 産生が促進されることを解明。
・好中球減少時に腸内細菌が、骨髄での好中球造血を効率よく促進できるように変化することを発見。
・好中球造血を促進する菌を保つ抗生剤、刺激するプロバイオティクスや菌叢移植法の開発に期待。

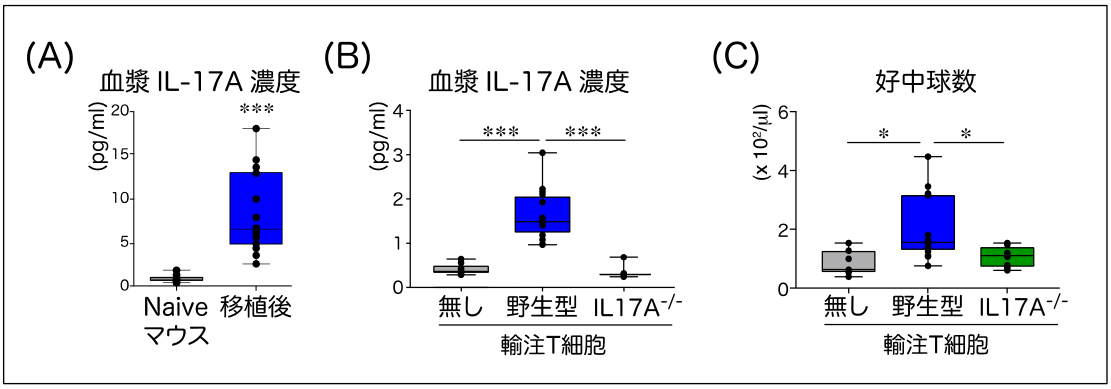
**概要**

北海道大学大学院医学研究院の豊嶋崇徳教授、橋本大吾准教授らの研究グループは、同大学大学院先端生命科学研究院の綾部時芳教授及び中村公則准教授との共同研究を行い、造血幹細胞*1 移植や化学療法後の好中球減少時に、反応性好中球造血*2 によって好中球数が回復するメカニズムに、腸内細菌叢*3 が重要な役割を果たすことを、マウスモデルを用いて発見しました。

好中球減少が遷延すると、T 細胞からのインターロイキン 17A（IL-17A）産生が生じ、IL-17A はさらなる顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF）の産生を促進し、骨髄での反応性好中球造血を刺激して好中球回復を促進することが分かりました。この T 細胞の反応や反応性好中球造血は、腸内殺菌を行うと抑制されました。好中球減少時の腸内細菌叢を、16S rRNA 遺伝子シーケンス*4 により検討したところ、好中球減少が遷延すると腸内細菌叢が変化することが判明しました。この好中球減少によって誘導された腸内細菌叢は、別の好中球減少マウスに糞便移植の形で移植すると、定常状態の腸内細菌叢よりも、IL-17A の産生や反応性好中球造血を効率よく刺激できることが分かりました。

この結果から、化学療法や造血幹細胞移植*5 後に、好中球造血を促進する菌を保つ抗生剤の使用法や、好中球造血を刺激するプロバイオティクス*6 や菌叢移植法の開発に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2022 年 11 月 22 日（火）公開の米国科学アカデミー紀要に掲載されました。




(A)マウス造血幹細胞移植後に血漿の IL-17A 濃度が上昇した。(B、C)T 細胞が存在しない RAG1 欠損マウスをレシピエントとして移植を行い、移植と同時に野生型もしくは IL-17A 欠損マウスから純化した T 細胞を輸注したところ、野生型 T 細胞を輸注したレシピエントのみで、IL-17A が移植後に上昇し、好中球の回復も促進された。

## 【背景】

化学療法や自家造血幹細胞移植は血液悪性腫瘍の根治的治療法の一つですが、好中球減少時の感染症はその代表的合併症で、時に致死的となります。近年、腸内細菌叢と骨髄造血のクロストークが発見され、腸内細菌叢が骨髄の好中球造血を維持していることが示されましたが、好中球減少後の反応性好中球造血における腸内細菌叢の役割はよく分かっていませんでした。

そこで研究グループは、マウスの造血幹細胞移植や化学療法のモデルを用いて、好中球減少時の好中球回復における腸内細菌叢の役割を検討しました。

## 【研究手法】

マウスに造血幹細胞移植や化学療法を行って、血漿サイトカイン（IL-17A・G-CSF）の測定、T 細胞での IL-17A の産生評価、血液中の好中球数の測定、骨髄での好中球造血の評価などを行いました。さらに、IL-17A 欠損マウスや、T 細胞を欠損する RAG1 欠損マウスをレシピエントとして移植を行い、こうした因子の役割を試しました。また、これらの欠損マウスに野生型の T 細胞を輸注して、好中球造血が促進されるか検討しました。腸内細菌の役割を検討するためには、抗生剤の経口投与による腸内殺菌を行ったり、糞便移植によってマウスの腸内細菌叢を移植したりしました。腸内細菌叢の構成を検討するためには、16S rRNA 遺伝子の網羅的シーケンスを行って、検討しました。

## 【研究成果】

造血幹細胞移植や化学療法を用いて、10 日以上遷延する好中球減少のマウスモデルを作成したところ、好中球減少によって好中球造血に関与するサイトカインである、IL-17A や G-CSF が血液中で上昇していることが分かりました（p1 図 A)。一方、IL-17A 欠損マウスに対して移植を行うと、IL-17A・G-CSF の上昇は見られず好中球の回復が遅延することが分かりました。これらの結果から、好中球減少時の IL-17A の上昇が好中球回復には重要であることが明らかになりました。

さらに、好中球減少が T 細胞からの IL-17A の産生を促進させること、及び T 細胞が欠損する RAG1 欠損マウスに移植を行っても、IL-17A が上昇せず好中球回復が遅延することを解明しました。この T 細胞欠損マウスに、野生型もしくは IL-17A 欠損マウスから純化した T 細胞を移植と同時に輸注すると、野生型の T 細胞のみで IL-17A 上昇(p1 図 B)と好中球回復(p1 図 C)が促進されました。こうした結果からは、移植後の好中球回復は、T 細胞からの IL-17A に依存していることが確実視されました。

続いて、好中球回復における腸内細菌の役割を解明するため、移植後に抗生剤を経口投与して腸内を殺菌したところ、IL-17A の上昇は腸内殺菌で抑制され、好中球回復も遅延しており、好中球減少時には腸内細菌叢が T 細胞からの IL-17A 産生と好中球回復を促進していると判明しました(図 1A)。

最後に腸内細菌叢を網羅的に検討したところ、移植や化学療法後に好中球減少が遷延すると、腸管内でルミノコッカス科細菌の増加などの変化が生じ、この移植後の菌叢を別の移植レシピエントに糞便移植で経口投与すると、ナイーブマウスから採取した菌叢の移植と比べて、IL-17A 上昇や好中球回復を促進することが分かりました（図 1B)。こうした結果から、好中球減少が遷延すると、腸内細菌叢が好中球回復を促進しやすい構成に変化して、好中球の恒常性を維持していることが判明しました。

## 【今後への期待】

本研究の結果、好中球減少によって誘導される腸内細菌叢が、骨髄での反応性好中球造血を刺激して、好中球の回復を促進することが証明されました。これにより今後、化学療法や造血幹細胞移植後に、好中球造血を促進する菌を保てるような抗生剤の使用法の開発や、好中球造血を刺激するような

プロバイオティクスや菌叢移植法の開発に繋がっていくことが期待されます。

**論文情報**


論文名　Reactive granulopoiesis depends on T-cell production of IL-17A and neutropenia-associated alteration of gut microbiota（好中球減少時の T 細胞依存性反応性顆粒球造血は、好中球減少によって変化した腸内細菌叢によって促進される）

著者名　陳　炫仲[1]、橋本大吾[1]、江端　浩[1]、高橋秀一郎[1]、清水由宇[2]、篠崎竜我[3]、長谷川祐太[1]、菊池　遼[1]、千丈　創[1]、米田和樹[1]、張　紫璇[1]、原田晋平[1]、早瀬英子[1]、荒　隆英[1]、大東寛幸[1]、岩倉洋一郎[4]、中村公則[2]、綾部時芳[2]、豊嶋崇徳[1]（[1]北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室、[2]北海道大学大学院先端生命科学研究院生命機能科学部門・細胞生物科学分野自然免疫研究室、[3]北海道大学大学院生命科学院生命科学専攻、[4]東京理科大学生命医科学研究所）

雑誌名　Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（米国科学アカデミー紀要）

ＤＯＩ　10.1073/pnas.2211230119

公表日　2022 年 11 月 22 日（火）（オンライン公開）



**お問い合わせ先**

北海道大学大学院医学研究院　教授　豊嶋崇徳（てしまたかのり）

ＴＥＬ　011-706-7214　ＦＡＸ　011-706-7823　メール　teshima@med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院医学研究院　准教授　橋本大吾（はしもとだいご）

ＴＥＬ　011-706-7214　ＦＡＸ　011-706-7823　メール　D5hash@pop.med.hokudai.ac.jp

ＵＲＬ　http://www.hokudai-hematology.jp/

**配信元**

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

ＴＥＬ　011-706-2610　ＦＡＸ　011-706-2092　メール　jp-press@general.hokudai.ac.jp


**【参考図】**

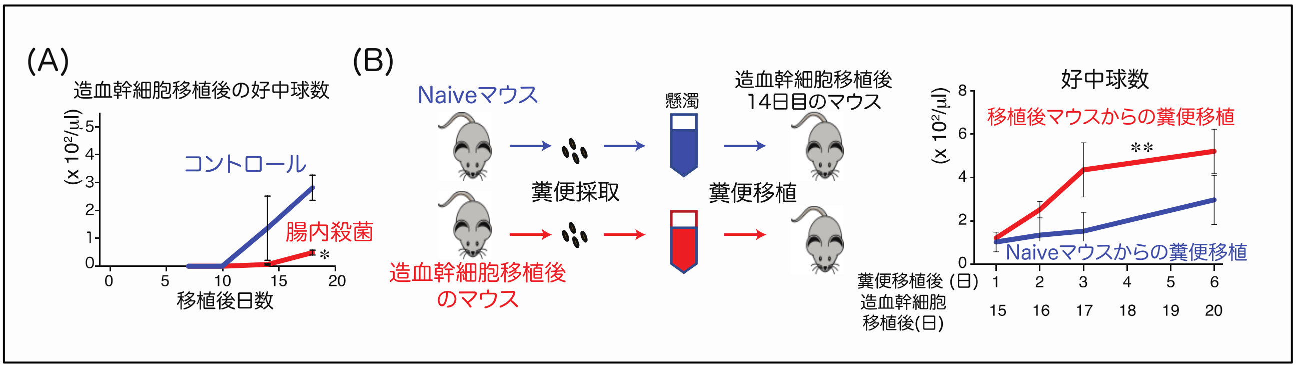



**図 1.** (A)マウス造血幹細胞移植後に腸内殺菌を行うと、好中球回復が遅延した。(B)造血幹細胞移植後のレシピエントもしくは Naïve マウスから糞便を採取して懸濁液を作成し、腸内殺菌を行った別の移植レシピエントマウスに移植後 14 日目に、経口投与し、腸内菌叢を移植した。移植後のマウスから採取した糞便を移植すると、好中球回復を促進することができた。

**【用語解説】**

＊1 造血幹細胞 … 分裂して自分と同じ細胞を作る能力(自己複製能)と、より成熟した複数の種類の細胞へ分化する能力(多分化能)を持つ細胞を幹細胞という。特に骨髄などに存在する、全ての血液細胞に分化する能力を持つ幹細胞を造血幹細胞という。

＊2 反応性好中球造血 … 好中球減少が生じると、骨髄での好中球造血が著明に亢進することが知られており、反応性好中球造血と呼ばれる。細菌感染における緊急造血とは異なって、そのメカニズムは未だ十分には解明されていない。

＊3 腸内細菌叢 … ヒトの腸管内には、100 兆個もの細菌が生息しており、種類も約 1000 種類いる。こうした腸内細菌は様々な代謝産物を産生したり、栄養素の消化・吸収を調整したり、病原菌の繁殖を防いだりして、我々の健康を維持するのに役立っている。最近、腸内細菌叢の異常が様々な疾患に関与していることが分かってきた。

＊4 16S rRNA 遺伝子シーケンス … 細菌は 16S rRNA 遺伝子を有しているが、その遺伝子配列は細菌の種類毎に異なっている。腸内細菌叢から採取した DNA を用いて、この 16S rRNA 遺伝子の配列を網羅的に調べることにより、腸内にどのような種類の菌がどれくらいの割合で存在しているのかを知ることができる。

＊5 造血幹細胞移植 … 造血幹細胞を移植することで、通常の化学療法では治すことが難しい血液がんなどの疾患を完治させることを目的として行う治療。化学療法に比べて、強い副作用や合併症が生じることがある。

＊6 プロバイオティクス … 腸内細菌叢を改善することにより、ヒトの健康に好影響を与える生きた細菌であり、通常経口で摂取する。