

# さきがけ:腸管IgA抗体による腸内細菌制御機構の解明と応用

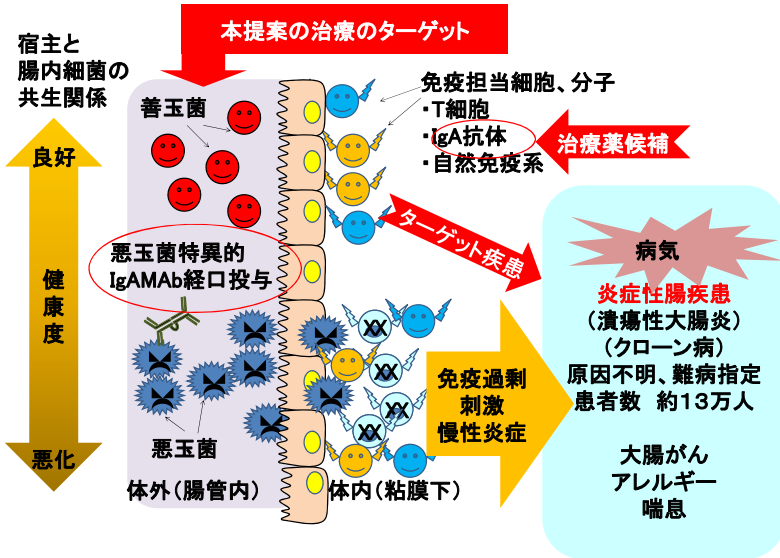
## —IgA抗体経口投与による炎症性腸疾患治療薬の開発—

新蔵 礼子

長浜バイオ大学バイオサイエンス学部遺伝子生命科学コース生体応答学

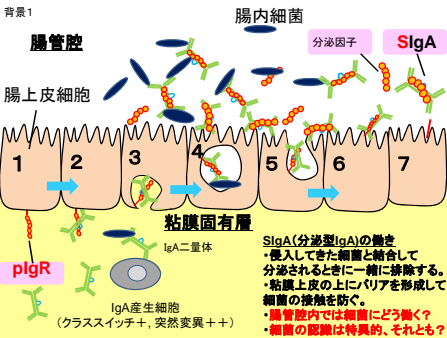
飲むだけで腸内環境を整え病気を治す、身体に優しい抗体医薬を作ります。

### メイン構想



### 研究のねらい

1. 野生型マウスの腸管IgA産生細胞からハイブリドーマを作製し、多種類の腸内常在細菌に結合して、かつ高親和性のモノクローナルIgA抗体を得る。
2. 得られたIgA抗体をG23Sマウス(腸炎発症マウス)に経口投与して、腸内細菌制御と慢性炎症の治療を試みる。
3. 高親和性でかつ多種類の細菌に結合する抗体が認識する共通抗原または共通エピトープを解析して、今まで不明であった'腸管内での分泌型IgAが腸内常在細菌叢をどのように認識し制御しているか'を明らかにする。
4. IgA抗体経口投与を炎症性腸疾患の治療へ応用する道を開く。経口投与であるため、副作用が少ない。また、多種類の細菌を認識する抗体を使用するので、原因菌の特定を待たずに治療できる。



背景2 腸管IgAの抗原特異性の研究はまだ未踏の分野である。

三種類の腸管IgAの解析結果が2種類ある(ポスター) 一つは自然抗体と呼ばれる突然変異がない抗体 もう一つは突然変異が蓄積した抗体

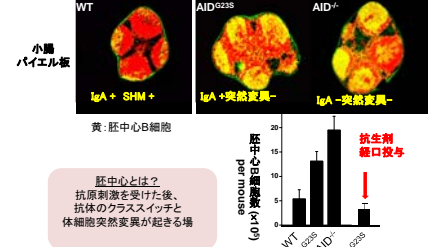
モノクローナル抗体を作って、抗原特異性と結合力を調べた研究はほぼ皆無。

突然変異は腸内細菌の認識にどう寄与しているのか?

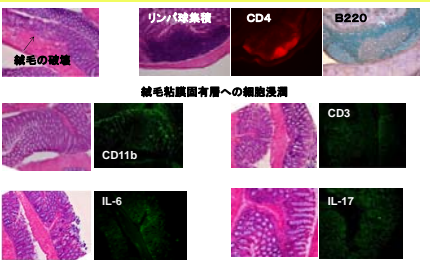
まず、突然変異が起きなくて、結合力の低い抗体しか作れないノックアウトマウスを作って、突然変異の重要性を検証。

背景3

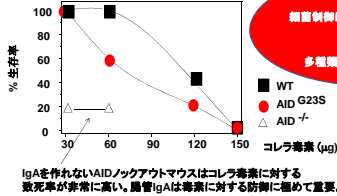
AIDのN末端変異体の一つ、G23SのノックアウトマウスではIgAにクラススイッチするが、突然変異だけが大きくダウン!! AID-G23Sノックアウトマウスでは胚中心が大きく減る。 抗体産生時に腸内常在細菌を減らすと、胚中心の細胞数が減る。つまり、腸内常在細菌による過剰刺激が原因である。 体細胞突然変異がないIgAでは腸内細菌をコントロールできるか?



背景4 未発表データ G23Sマウスでは高濃度で潰瘍性大腸炎類似の腸炎が起こった。 G23SマウスはIgAの異常で起こる初発の自然免疫炎症性大腸炎モデル(有効モデルとなる。)



背景5 初めて出会ったコレラ毒に対して、突然変異の入ったIgAがあると致死率が下がった。 突然変異によってできた、他の細菌に強く結合するIgA抗体がコレラ毒の中和にも役立つのでは?



細菌制御に有用なBest IgAとは? 高親和性 多種類の悪玉菌を認識

WTマウス的小腸粘膜固有層のIgA産生細胞からハイブリドーマを作製した。

19種類の腸内細菌(ヒトやマウス由来)に結合して、かつ高親和性を示すW27 IgA抗体を選択した。

濃縮精製W27 gA抗体をG23Sマウスに経口投与して胚中心B細胞が減少するかを確認する。(抗生剤経口投与と同様の効果があるか?)

### 研究の進め方

腸管由来IgA産生ハイブリドーマ作製と腸内細菌に対する結合力、特異性の検査

### 現状

多種類の細菌に強く結合するIgA抗体W27を選択

### 今後の計画

IgAと分泌因子の腸管での機能解析

- ・経口投与時の腸への到達度の違い
- ・細菌に対する結合力や制御力の違い

共通抗原またはエピトープの解析

腸炎の観察

- ・胚中心過形成の改善
- ・大腸炎の進行度
- ・糞便中の細菌叢計測
- ・糞便中の細菌叢の変化

より良い経口IgA抗体の開発

他のマウス腸炎モデルでの効果の検証 (DSS腸炎など)



背景6 未発表データ 多種類の腸内細菌に対して高い親和性を示すIgA抗体を経口投与すると胚中心B細胞が減少する。つまり免疫系の過剰刺激が改善した。

