



OSAKA CITY UNIVERSITY

新技術説明会  
New Technology Presentation Meetings!

# 粘膜上皮細胞の炎症応答を抑える大腸菌

平成30年10月23日

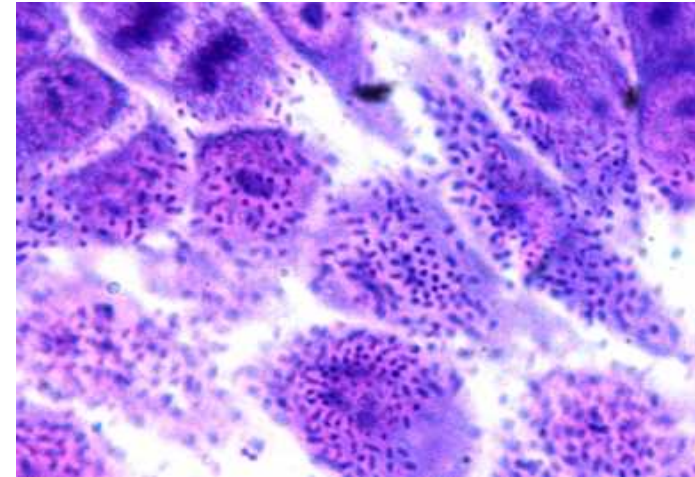
科学技術振興機構 東京本部別館

大阪市立大学 大学院生活科学研究科 食・健康科学講座

教授 西川 禎一

## 分散接着性大腸菌とは (Diffusely adherent *Escherichia coli*, DAEC)

- ✓ 非線毛性接着因子(Afa)遺伝子により培養細胞に対して分散接着をする
- ✓ 下痢原性大腸菌の候補の1つ
- ✓ 小児下痢の原因菌と考えられている



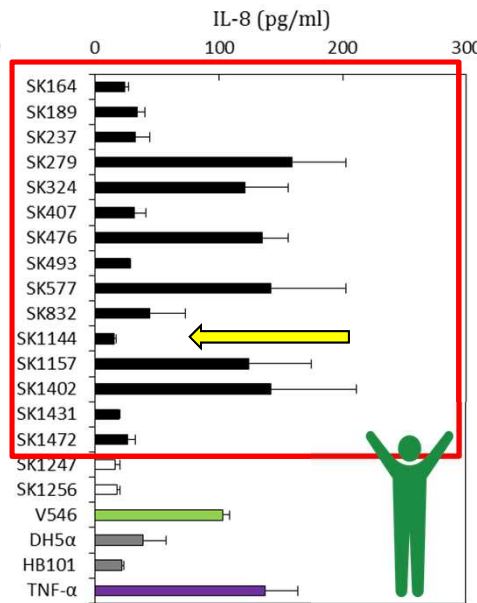
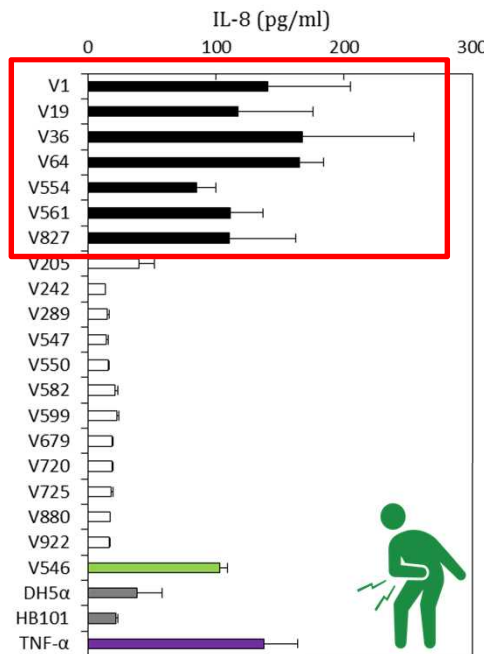
DAECのHEp-2細胞に対する接着像

# 健康者便から抗炎症作用を有する株を発見

## 下痢患者由来株

## 健康者由来株

べん毛（フラジェリン）には強力な起炎症性がある



- : 運動性あり
- : 運動性なし
- : EAggEC
- : 非病原性大腸菌
- : TNF  $\alpha$

Arikawa, et al. *Microbiol Immunol.* 2010  
Tanimoto, et al. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013

# 炎症性腸疾患(IBD)の増加

炎症性腸疾患 (IBD) 国内患者数 21万人超  
潰瘍性大腸炎  
クローン病

ディフィシル菌感染症

便移植

腸内細菌を用いた腸疾患制御の可能性

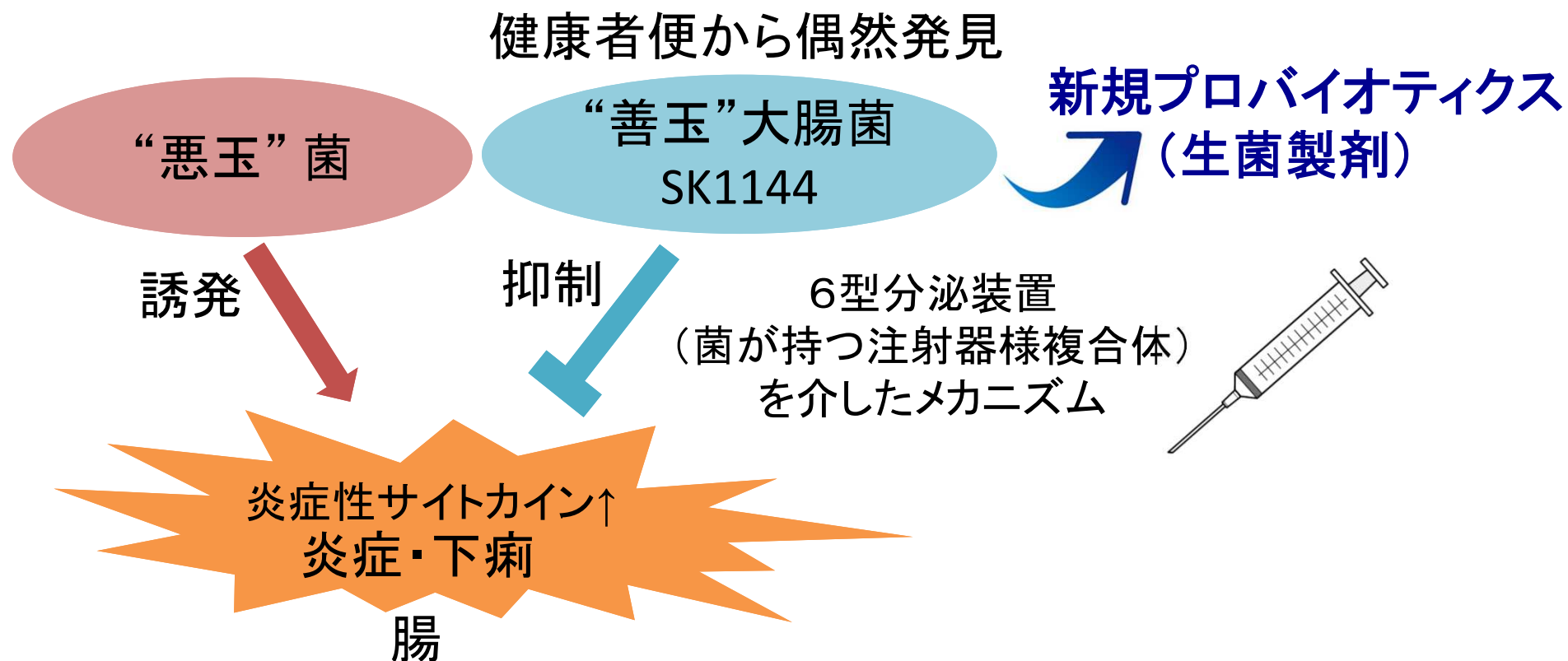
生菌製剤 (内服型) へのニーズ

**抗炎症剤へのニーズはIBDに限らず広い**

# プロバイオティクスと言えば

- 乳酸菌、ビフィズス菌、枯草菌など
- 有用性については研究が進んでいるが、腸管への定着性は概して低いと言われる
- 大腸菌ではNissle 1917という1株のみが国際的

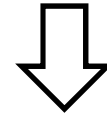
# 善玉大腸菌を用いたプロバイオティクス開発



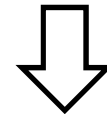
# 翻訳抑制に関与する菌側の因子は？

SK1144

どのような物質がIL-8を抑制しているのか？



IL-8抑制に関係しそうな遺伝子を探るため  
全ゲノムシーケンスを行った



VI型分泌装置のホモログを保有していた

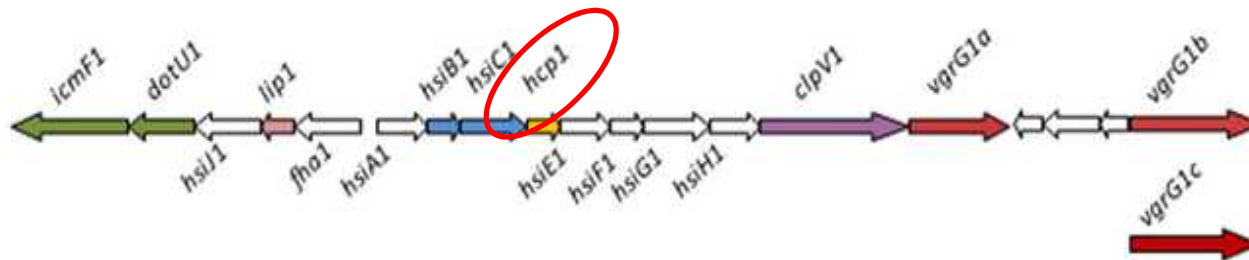
# 6型分泌装置: Type 6 Secretion System, T6SS

SK1144のVI型分泌装置がIL-8産生を抑制している?

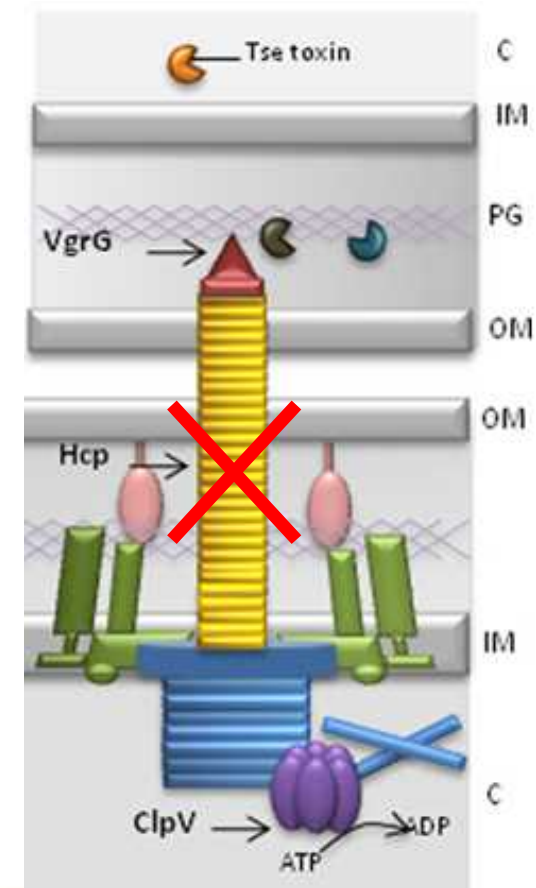
*hcp*ノックアウト



エフェクタータンパクを打ち込めない



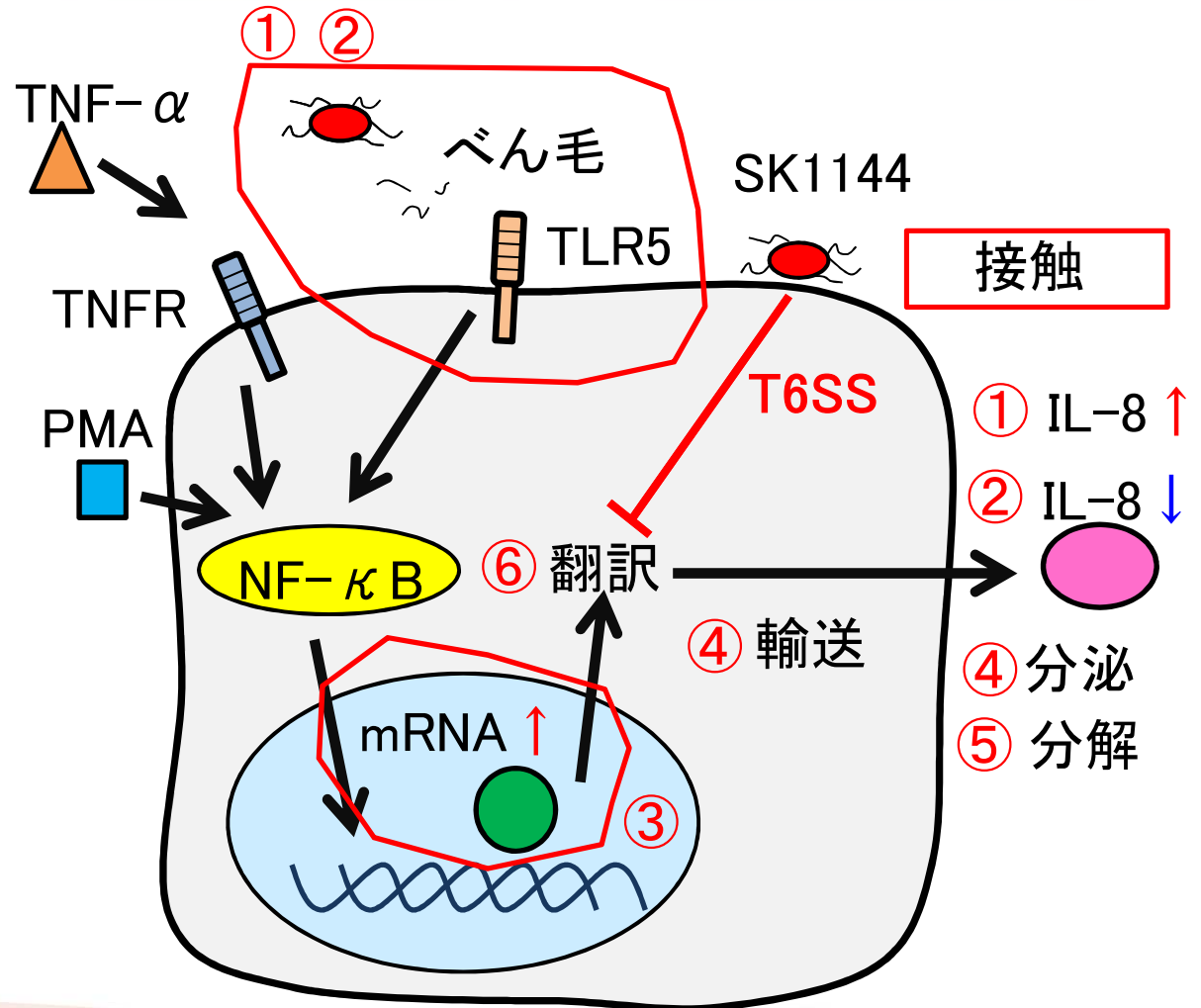
Alain Filloux, The rise of the Type VI secretion system, *F1000Prime* 2013, 5:52 (doi:10.12703/P5-52)





# これまでに分かったこと

- ① 患者由来のDAECのべん毛はTLR5を介して炎症応答を起こす
- ② 健康者由来株は起炎物質やサルモネラ感染による炎症を抑制する
- ③ 転写は抑制されない
- ④ 輸送や分泌も抑制されない
- ⑤ 細胞外でのサイトカイン分解もない
- ⑥ T6SSを介した翻訳抑制の可能性が高い



# 新しいプロバイオティクス候補？

- 今回、健康な人から分離され、腸管定着性を期待できる大腸菌DAECに、炎症抑制作用が発見された
- その炎症抑制機構を明らかにすることで、従来のプロバイオティクスに本菌の機能を付与したり、新しい抗炎症剤の創薬につなげられるかもしれない

# 新しいプロバイオティクスへの道

- 本菌をプロバイオティクスとして直接利用するためには、*in vivo*試験により有効性と副作用（特に尿路病原性）を検討する必要がある
- 新しい抗炎症剤の創薬につなげるには、抑制因子本体の解明が必須
- 以上の基礎検討を共に支えてくれるパートナー企業が必要

# 本技術に関する知的財産権

発明の名称：IL-6産生抑制作用を有する非下痢原性  
分散接着性大腸菌及びその利用

出願番号：特願2015-121127

出願人：大阪市立大学

発明者：西川 禎一

# お問い合わせ先

大阪市立大学 URAセンター

TEL: 06-6605-3550

FAX: 06-6605-2058

E-mail: [sangaku@ado.osaka-cu.ac.jp](mailto:sangaku@ado.osaka-cu.ac.jp)