

Two strategies to maintain the intestinal homeostasis: anion-exchange resin to avoid antibiotic-induced dysbiosis and mannan-coated antigen nanoparticles for allergy treatment

李, 順怡

<https://hdl.handle.net/2324/6787433>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (工学) , 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

|        |  |
|--------|--|
| 氏 名    | 李 順怡   |
| 論 文 名  | Two strategies to maintain the intestinal homeostasis: anion-exchange resin to avoid antibiotic-induced dysbiosis and mannan-coated antigen nanoparticles for allergy treatment<br>(腸管恒常性の維持戦略：アニオン交換樹脂を用いた抗生物質によるディスバイオシスの回避とマンナン-抗原ナノ粒子を用いたアレルギーの治療) |
| 論文調査委員 | 主 査 九州大学 准教授 森 健<br>副 査 慶應義塾大学 教授 金 倫基<br>副 査 九州大学 教授 後藤 雅宏 (工学府)<br>副 査 九州大学 教授 片山 佳樹   |

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、腸内環境を適切に維持するための二つの戦略を提案するものである。一つは抗生物質の残渣を腸内で吸着・除去することで、腸内細菌叢を保護する戦略である。抗生物質の投与により起こる腸内細菌叢の破壊はディスバイオーシスと呼ばれ、腸炎や *C. difficile* 感染症をはじめとする種々の疾患の原因である。投与された抗生物質の一部が大腸に到達したものを吸着除去する目的で、活性炭が用いられているが、吸着に特異性がないため、腸内の微量栄養素まで除いてしまう恐れがあった。本研究では、 $\beta$ ラクタム系抗生物質であるセフォペラゾン (CEF) を標的として、これを選択的に吸着・除去するマイクロ粒子として、ポリスチレンベースのアニオン交換樹脂 (AER) の適用可能性を調査した。その結果、活性炭が腸内のビタミン類や胆汁酸を非特異的に吸着してしまうのに対して、AER は CEF に対して高い特異性と高い結合容量を持つことを明らかにした。この CEF に対する高い特異性は、イオン対相互作用に加えて、パイ電子間の相互作用に由来すると考えられ、CEF 以外のいくつかの  $\beta$ ラクタム系抗生物質に対しても、高い特異性と結合量を示した。実際に、マウスの腸内で、AER が CEF を吸着し、腸内細菌叢の構成をより正常に近い状態に維持することを明らかとした。

また二つ目は、体内最大の免疫組織である腸管免疫を利用して、アレルゲンに対して減感作を起こさせることで、アレルギー治療を行うナノ粒子製剤に関するものである。減感作を誘導する鍵は、樹状細胞 (DC) に寛容性を誘導しつつ、制御性 T 細胞 (Treg) を誘導することである。これを実現するために、酵母由来のマンノプロテインを用いて、抗原タンパク質と加熱変性により複合化する手法を開発した。DC にはマンナンに対する受容体が存在し、マンナンの刺激により寛容性に誘導されることが知られている。開発した製剤化の手法は、種々の抗原タンパク質に適用できる一般性の高いものであった。得られたナノ粒子は、*in vitro* で IL-10 を産生する寛容性の DC を誘導し、T 細胞に抗原提示して Treg を誘導した。これらの効率は、対照として作製したグルタルアルデヒドで化学架橋して得られたナノ・マイクロ粒子製剤よりも高かった。これは、本粒子の作製法が、抗原タンパク質を不可逆的に破壊しないことに由来すると考えられた。次にアレルギーモデルマウスに適用し、アレルギーの予防と治療効果を調査したところ、素抗原や上記の化学架橋した製剤よりも、顕著に高い効果を示した。また、化学架橋製剤が IgE に対する反応性を残しているのに対して、本粒子は IgE と反応性せず、アナフィラキシー応答も示さない、安全な製剤であることが分かった。

以上の成果は、いずれもシンプルな設計により、腸内細菌叢や腸内免疫系を適切に維持する戦略

であり、実現性が高く、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。  
よって、本研究は、博士(工学)の学位を得る資格を有するものと認める。