



生化学講座 教授

長谷 耕二

ハセ コウジ

博士（薬学）

Professor

Division of Biochemistry

HASE Koji

Ph.D. in Pharmaceutical Science

粘膜免疫／腸内細菌／アレルギー
エピジェネティクス／自己免疫疾患

Mucosal Immunology／Allergy／
Intestinal microbiota／Epigenetics／
Autoimmune disease

研究概要

近年、我が国で増加している花粉症、食物アレルギー、炎症性腸疾患などの免疫アレルギー疾患は、消化管などの粘膜組織における免疫系や腸内細菌の異常が深く関わっています。そこで、2014年度に本研究室に着任して以来、粘膜免疫や腸内細菌に関する基礎研究から得られた成果をもとに、新たな免疫制御法に基づく創薬基盤の確立を目指しています。

1. 腸内細菌による免疫制御機構の解明

腸内細菌は多様な代謝産物を産生します。その中には、短鎖脂肪酸に代表される生理活性代謝物が多数存在すると予想されるものの、その全体像は不明です。そこで現在、腸内細菌が作り出す多様な代謝物の生理活性を明らかにすることで、腸管における宿主-微生物間相互作用の分子メカニズムの解明にアプローチします。

2. 免疫系を標的としたエピゲノム創薬

腸内細菌由来の酪酸は宿主のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害活性により、ヘルパーT細胞の分化を制御しています。この知見をもとに、HDACアイソザイム選択的阻害剤を用いて、慢性炎症疾患に対する治療の可能性を検証します。

3. 次世代抗体医薬プロジェクトPrimabの推進

創薬研究センター・先進免疫抗体 (Primab) プロジェクトではアンメットメディカルニーズの高いアレルギー・免疫関連疾患や感染症の治療を目指した次世代抗体医薬の開発研究を遂行します。具体的には、アカデミア発の疾患分子標的に対するモノクローナル抗体の作出や、効率的な抗体作製技術の創出に産学連携で取り組んでいます。

The incidence of Immune disorders such as allergic diseases and inflammatory bowel diseases (IBD) in Japan has increased remarkably for the past several decades. Abnormalities of mucosal immune response as well as intestinal microbiota closely correlate with the development of the immune disorders. The host-microbe interactions establish immunological homeostasis in the gut, which further raises the important question: how do intestinal microbiota affect the host immune system? To address this question, we have focused on intestinal microbiota-derived metabolites, and found that certain metabolites augment Treg cells and IgA response through epigenetic regulation, eventually preventing IBD and autoimmune rheumatoid arthritis. These findings open up new research directions to develop new therapies for immune disorders by targeting intestinal microbiota and epigenetic machinery.

主な論文 (*corresponding author)

1. *Kimura I, *Hase K et al., Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype. *Science*, 367: eaaw8429, 2020.
2. *Kimura S, *Hase K et al., Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulation balances gut infection and immunity. *Nat. Commun.* 11: 234, 2020.
3. Nagai M, *Hase K et al., Fasting-refeeding impacts immune cell dynamics and mucosal immune responses. *Cell* 178: 1072-1087, 2019
4. Obata Y, *Hase K et al. Epigenetic regulator Uhrf1 is critical for functional expansion of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 15: 571, 2014.
5. Furusawa Y, *Hase K, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. *Nature* 504: 446, 2013.

