

もう一つの臓器—腸内細菌叢の機能に迫る 代謝産物を介した宿主-腸内細菌叢間相互作用の重要性

1,000種類で100兆個—これはわれわれヒトの腸管内に生息している共生細菌の種類と数である。われわれが生活している環境中には無数の微生物が存在しているが、それらは水中や土壌といった外環境だけでなく、実はわれわれの体表の至る所に住みついている。そのなかでも腸管は体の「内なる外」とも呼ばれ、体内でありながら外環境にさらされている器官であり多くの細菌が住みついている。特に大腸は、地球上のあらゆる環境の中でも特に細菌の増殖に適した環境であり、糞便1gあたりおよそ1,000億個というほかの環境と比べてはるかに高密度に細菌が存在している。大腸内に生息している腸内細菌の総数は100兆個にもなるが、ヒトの体を構成する体細胞の数はおよそ37兆個と言われており⁽¹⁾、その総遺伝子数もヒト遺伝子のおよそ25倍以上にのぼるとされる⁽²⁾。したがって、複雑な腸内細菌の集団（腸内細菌叢）はしばしば一つの臓器に例えられ、真核生物自身の組織・臓器と原核生物である腸内細菌叢とが複雑に相互作用することで、協調的な「腸内生態系（腸内エコシステム）」を形成していると考えられる。これらを踏まえ米国のLederbergは、われわれのからだは真核細胞と原核細胞からなる「超生命体」であると提唱した⁽³⁾。この「超生命体」であるヒトの生理、病理を理解するには、宿主だけでなく腸内細菌叢の機能を含めた包括的研究により腸内エコシステムを理解することが必須と考えられる。しかし、従来の腸内細菌叢研究は個々の腸内細菌の研究が主流であったが、これは腸内細菌叢全体の機能を理解するための有効な解析手法がないことがその一因であった。しかし近年の技術革新による次世代ハードウェアの登場により、（メタ・エピ）ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームといった網羅的解析手法が確立されており、これらの情報をバイオインフォマティクス技術に基づいて集約する統合オミクス研究により、宿主-腸内細菌叢間相互作用に基づく腸内細菌叢の機能についてその分子機構が明らかになりつつある。

生体の恒常性維持において、腸内細菌叢がもたらす多様な機能のうち、その多くは粘膜免疫システムの制御にかかわっていることが近年明らかになりつつある。たと

えば、腸内細菌の一種である腸管セグメント細菌（SFB）は、粘膜免疫系において免疫グロブリンA（IgA）産生細胞や腸管上皮細胞間リンパ球（IEL）を分化誘導するだけでなく、炎症応答に関与するインターロイキン-17産生性のヘルパーT細胞（Th17）の分化・誘導を促すことが報告されている⁽⁴⁾。また、主要な腸内細菌群の一種であるクロストリジウム目細菌群が、免疫応答の抑制に重要な役割を担う制御性T細胞（Treg）の分化・誘導を促すことも報告されている^(5,6)。しかし、これらの腸内細菌が有するどのような因子が宿主細胞にどのように作用することでこれらの免疫細胞の分化・誘導に寄与しているのか、すなわち宿主-腸内細菌叢間相互作用の分子機構は不明であった。そこで筆者らは、特にクロストリジウム目細菌群によるTregの分化誘導メカニズムに焦点を当て、メタボロミクスを基盤とする統合オミクス解析技術を適用することにより、その分子機構の解明を試みた。その結果、宿主が摂取した食物繊維の代謝発酵によりクロストリジウム目細菌群が腸管内で産生する短鎖脂肪酸（SCFA）の一つである酪酸が、大腸粘膜におけるTregの分化誘導に寄与することをメタボローム解析により明らかにした⁽⁷⁾。酪酸はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤として機能することが以前より知られていたが、ナイーブT細胞を用いた*in vitro*でのトランスクリプトーム解析およびゲノムワイドなエピゲノム解析から、酪酸がナイーブT細胞にエピジェネティクに作用することで、Tregの分化誘導のマスター転写因子である*Foxp3*遺伝子領域のヒストンアセチル化を促進し、*Foxp3*遺伝子発現量を増加させることを明らかにした⁽⁷⁾。T細胞依存性大腸炎モデルマウスに酪酸を架橋したデンプンを餌として与えて腸管内での酪酸量を人為的に増加させたところ、大腸粘膜におけるTregの数が増加し、それに伴って大腸炎も抑制されたことから、クロストリジウム目細菌群が腸管内で産生する酪酸が、Tregの分化誘導を担う免疫修飾因子の本体であることを明らかにした⁽⁷⁾（図1左）。

腸内細菌叢が腸管内で産生するほかのSCFAや有機酸についても生体修飾因子としての機能が明らかになっている。SCFAの一つであるプロピオン酸は胸腺由来の

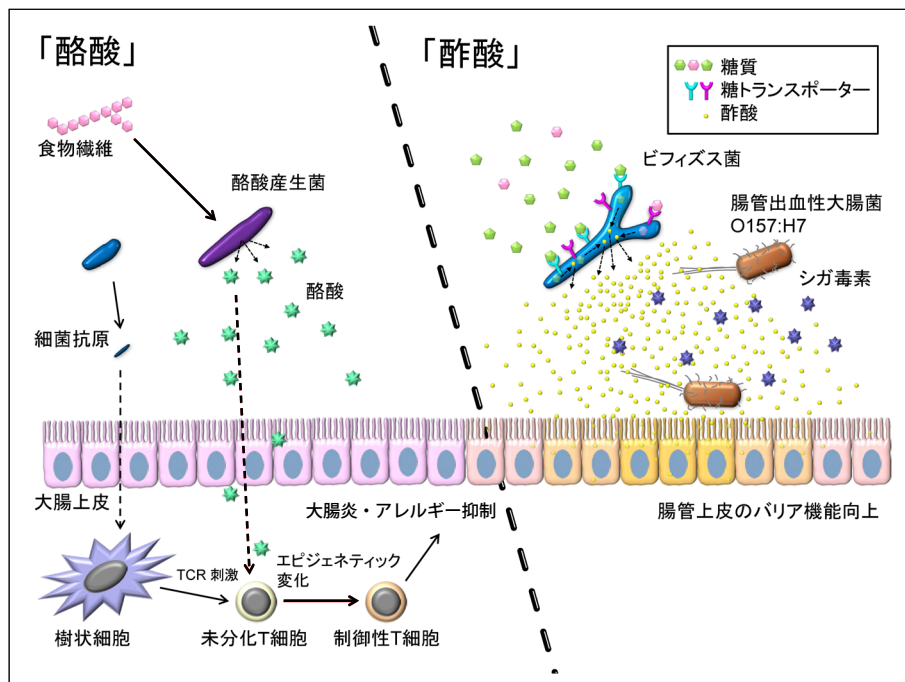


図1 ■ 腸内発酵による代謝産物を介した腸内細菌叢の機能

左：クロストリジウム目細菌群などの酪酸産生菌が食物繊維の代謝により腸管内で酪酸を産生する。大腸粘膜において酪酸が未分化T細胞にエピジェネティックに作用することで、制御性T細胞のマスター転写因子である *Foxp3* 遺伝子の発現を誘導し、ナイーブT細胞から制御性T細胞への分化を誘導する。大腸局所で誘導された制御性T細胞は、大腸炎やアレルギーなどを抑制する（文献7より改変）。右：多様な糖のトランスポーターをもつビフィズス菌は、大腸下部にも比較的豊富に存在する糖質を利用できるため、腸管上皮のバリア機能を高めるのに十分な酢酸を産生でき、腸管出血性大腸菌O157感染を予防できるが、大腸下部に存在する糖質のトランスポーターをもたないビフィズス菌は十分量の酢酸を産生できず、O157感染による腸管上皮細胞死・炎症の結果生じる大腸バリアの破綻に伴い毒素が腸管内から血中に移行し、宿主は感染死を引き起こす（文献10より改変）。

Treg細胞（tTreg）に作用し、腸管粘膜でのtTregの維持に寄与することで、大腸炎抑制に効果があることが報告されている⁽⁸⁾。また酢酸は、消化管から吸収された後に血中に移行し、炎症反応の中心的役割を担う好中球が発現しているGタンパク質共役型受容体43（GPR43）を介して作用することで好中球のアポトーシスを促し、実験的大腸炎モデルマウスにおいて大腸炎を抑制することが報告されている⁽⁹⁾。筆者らの研究成果からも、腸内細菌叢が腸管局所で産生する酢酸には、免疫細胞だけでなく腸管内腔を覆う単層の腸管上皮細胞のバリア機能を高めることで、病原菌の腸管感染症を予防できることが明らかとなっている⁽¹⁰⁾（図1右）。ほかにも筆者らは、腸内細菌が産生する有機酸の一つである乳酸が、宿主の絶食後の再摂食時に生じる大腸上皮細胞の過増殖を促す鍵因子であることを明らかにしており、実験的大腸がん誘発モデルにおいて、絶食-再摂食時の乳酸注腸による大腸上皮の過増殖が、前がん病変の増加につながることも

明らかにした⁽¹¹⁾。

このように腸内細菌叢の代謝発酵により産生されたSCFAや有機酸などが、宿主の恒常性維持に寄与することが明らかとなったが、一方で種々の要因により腸内細菌叢のバランスが破綻すると、がんや代謝疾患につながるような代謝産物が産生されることも報告されている。腸内細菌叢が産生する二次胆汁酸は大腸がん発症と関連があることが古くから知られていたが、血液のメタボローム解析により、腸内細菌叢が産生する二次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸（DCA）が、腸管から再吸収された後に肝臓の肝星細胞の老化を促進することで炎症性サイトカインなどの分泌を促し、最終的には肥満に伴って発症する肝臓がんを誘発することが報告された⁽¹²⁾。また、精神疾患の一つである自閉症にも腸内細菌叢の乱れが関与することが報告されており、妊娠マウスにpoly（I:C）を腹腔内投与することで母体免疫を過剰に活性化すると、その産仔が自閉症症状を呈するが、

腸内細菌叢の網羅的解析および血清のメタボローム解析から、仔マウスの腸内細菌叢の乱れが腸管バリア機能の低下を誘導し、腸内細菌叢が産生する尿毒素の一つである4-ethylphenylsulfateが血中に移行してしまうことで自閉症を発症させることが明らかとなった⁽¹³⁾。このとき、腸管バリア機能を改善するようなプロバイオティクスを摂取すると血中の4-ethylphenylsulfate濃度が低下し自閉症症状も寛解したことから、腸内細菌叢の改善が自閉症治療のターゲットの一つとなる可能性が示唆された。

腸内細菌叢が代謝産物の産生を介してその機能を発揮することにより宿主の恒常性維持やその破綻に関与することはこれまでに述べたとおりであるが、代謝産物以外にもリポ多糖や表層多糖、二本鎖RNAといった腸内細菌の構成成分が宿主代謝系や粘膜免疫系に作用することも報告されている⁽¹⁴⁻¹⁶⁾。したがって、腸内細菌叢の機能をさまざまな角度から包括的に理解し、宿主-腸内細菌叢間相互作用の分子基盤に基づく腸内細菌叢の制御手法を確立することが、腸内細菌叢の乱れが起因となるような疾患の予防や治療方法の確立など、人類のQuality of Life向上に向けた新たな健康増進戦略として活用できるようになることを期待したい。

- 1) E. Bianconi, A. Piovesan, F. Facchin, A. Beraudi, R. Casadei, F. Frabetti, L. Vitale, M. C. Pelleri, S. Tassani, F. Piva *et al.* : *Ann. Hum. Biol.*, **40**, 463 (2013).
- 2) J. Qin, R. Li, J. Raes, M. Arumugam, K. S. Burgdorf, C. Manichanh, T. Nielsen, N. Pons, F. Levenez, T. Yamada *et al.* : *Nature*, **464**, 59 (2010).
- 3) J. Lederberg : *Science*, **288**, 287 (2000).
- 4) I. I. Ivanov, K. Atarashi, N. Manel, E. L. Brodie, T. Shima, U. Karaoz, D. Wei, K. C. Goldfarb, C. A. Santee, S. V. Lynch *et al.* : *Cell*, **139**, 485 (2009).
- 5) K. Atarashi, T. Tanoue, T. Shima, A. Imaoka, T. Kuwahara, Y. Momose, G. Cheng, S. Yamasaki, T. Saito, Y. Ohba *et al.* : *Science*, **331**, 337 (2011).
- 6) K. Atarashi, T. Tanoue, K. Oshima, W. Suda, Y. Nagano, H. Nishikawa, S. Fukuda, T. Saito, S. Narushima, K. Hase *et al.* : *Nature*, **500**, 232 (2013).
- 7) Y. Furusawa, Y. Obata, S. Fukuda, T. A. Endo, G. Nakato,

D. Takahashi, Y. Nakanishi, C. Uetake, K. Kato, T. Kato *et al.* : *Nature*, **504**, 446 (2013).

- 8) P. M. Smith, M. R. Howitt, N. Panikov, M. Michaud, C. A. Gallini, Y. M. Bohlooly, J. N. Glickman & W. S. Garrett : *Science*, **341**, 569 (2013).
- 9) K. M. Maslowski, A. T. Vieira, A. Ng, J. Kranich, F. Sierro, D. Yu, H. C. Schilter, M. S. Rolph, F. Mackay, D. Artis *et al.* : *Nature*, **461**, 1282 (2009).
- 10) S. Fukuda, H. Toh, K. Hase, K. Oshima, Y. Nakanishi, K. Yoshimura, T. Tobe, J. M. Clarke, D. L. Topping, T. Suzuki *et al.* : *Nature*, **469**, 543 (2011).
- 11) T. Okada, S. Fukuda, K. Hase, S. Nishiumi, Y. Izumi, M. Yoshida, T. Hagiwara, R. Kawashima, M. Yamazaki, T. Oshio *et al.* : *Nat. Commun.*, **4**, 1654 (2013).
- 12) S. Yoshimoto, T. M. Loo, K. Atarashi, H. Kanda, S. Sato, S. Oyadomari, Y. Iwakura, K. Oshima, H. Morita, M. Hattori *et al.* : *Nature*, **499**, 97 (2013).
- 13) E. Y. Hsiao, S. W. McBride, S. Hsien, G. Sharon, E. R. Hyde, T. McCue, J. A. Codelli, J. Chow, S. E. Reisman, J. F. Petrosino *et al.* : *Cell*, **155**, 1451 (2013).
- 14) S. Fukuda & H. Ohno : *Semin. Immunopathol.*, **36**, 103 (2014).
- 15) S. K. Mazmanian, J. L. Round & D. L. Kasper : *Nature*, **453**, 620 (2008).
- 16) T. Kawashima, A. Kosaka, H. Yan, Z. Guo, R. Uchiyama, R. Fukui, D. Kaneko, Y. Kumagai, D. J. You, J. Carreras *et al.* : *Immunity*, **38**, 1187 (2013).

(福田真嗣, 慶應義塾大学先端生命科学研究所, 理化学研究所統合生命医科学研究センター)

プロフィール



福田 真嗣 (Shinji FUKUDA)

<略歴> 2001年明治大学農学部農学科卒業/2003年日本学術振興会特別研究員DC1/2006年明治大学大学院農学研究科生命科学専攻博士課程修了, 博士(農学)/同年理化学研究所ゲノム科学総合研究センターリサーチアソシエイト/2007年同研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター基礎科学特別研究員/2010年同研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター研究員/2012年慶應義塾大学先端生命科学研究所特任准教授<研究テーマと抱負> 「おなかの中の小宇宙」とも呼ばれるもう一つの臓器, 腸内細菌叢の全容解明<趣味> ビリヤード, ダーツ