

3

腸内エコシステムのバランス
異常がもたらす疾患

慶應義塾大学先端生命科学研究所 福田 真嗣

Key words 腸内エコシステム / 宿主-腸内細菌叢間相互作用 / 腸内代謝物質 / メタボロゲノミクス / 腸内デザイン

1. はじめに

腸は生体の生命維持・存続のために生体外から栄養素を吸収するという重要な組織であるが、実は腸の機能はそれだけではなく、腸は生体内外のインターフェースであり、多くの異物や外来抗原に常に曝露されています。そのため、体にとって必要な栄養素を吸収しながら、外界からの微生物の侵入を排除し、さらには食事由来の食物抗原などに対しては免疫寛容を成立させるなど、異種抗原の排除と免疫寛容とを巧妙に操る腸管粘膜免疫系が発達しています。一方、腸管内には、およそ1,000種類で100兆個にも及ぶ腸内細菌が生息しており¹⁾、この数はわれわれの体を構成するおよそ37兆個の体細胞数をはるかに凌ぐ数です²⁾。これら腸内細菌叢は種々の腸管細胞群とさらに相互作用することで、腸管内における複雑な生態系、すなわち「腸内エコシステム」を形成しています(図1)。腸内エコシステムは通常はこれら異種細胞間の絶妙なバランスのもとにその恒常性(ホメオス


 ぶくだ じんじ
 福田 真嗣

Author 著者

慶應義塾大学先端生命科学研究所特任准教授 博士(農学)

1977年 茨城県水戸市生まれ。2001年 明治大学農学部卒。06年 同大学院農学研究所博士課程修了。理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター基礎科学特別研究員などを経て現職。受賞ほか:2013年 文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞。2015年 文部科学省科学技術・学術政策研究所ナイスステップな研究者2015に選定。同年、第1回バイオサイエンスグランプリにて、ビジネスプラン「便から生み出す健康社会」で最優秀賞、株式会社メタジエン設立。代表取締役CEO就任。研究テーマ:おなかの中の小宇宙とも呼ばれる腸内細菌叢を体の中のもう一つの臓器として捉え、腸内環境を標的とした新たな健康維持や疾患予防・治療基盤技術の創出による健康長寿社会の実現を目指している。

<http://metagen.co.jp/>、<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/548/139/>

タシス)を維持していますが、その恒常性が破綻すると、最終的には炎症性腸疾患や大腸がんといった腸そのものの疾患のみならず、自己免疫疾患や代謝疾患といった全身性の疾患につながる事が報告されています³⁾。したがって、腸内エコシステムの破綻に起因するこれらの疾患を正しく理解し制御するためには、その構成要素の一つである腸内細菌叢の機能について、腸管細胞群とのクロストークといった統合的な観点からアプローチする必要があります。本稿では、腸内エコシステムのバランス異常に伴う腸管関連疾患や全身性疾患について、腸管内代謝物質情報からその機能理解を目指す近年の取り組みについて紹介します。

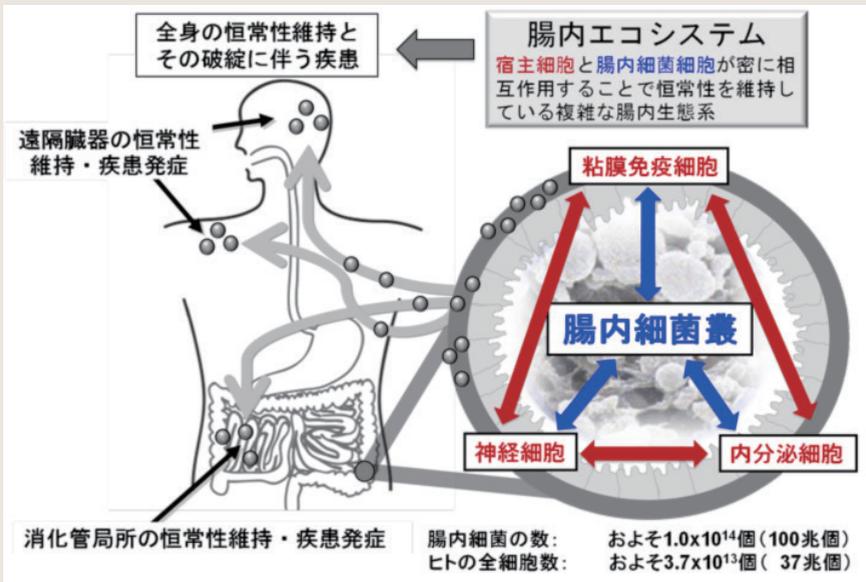


図1 腸内エコシステムによる生体の恒常性維持とその破綻による疾患発症

腸内細菌叢が粘膜免疫細胞や神経細胞、内分泌細胞などと密接にクロストークすることで、複雑な腸内生態系(腸内エコシステム)を形成している(右)。これらの異種生物間相互作用により生体の恒常性が維持されているが、そのバランスが崩れると大腸炎や大腸がんといった消化管局所での疾患発症のみならず、アレルギーや代謝疾患などの全身性疾患の発症につながる(左)。(文献3より改変して転載)



2. 腸内エコシステムの破綻がもたらす疾患と腸内細菌叢由来代謝物質

1) 腸管関連疾患

腸内エコシステムのバランスの破綻と腸管関連疾患については、とくに慢性炎症疾患と腸内細菌叢との関係について近年多数の報告があります。たとえば、生体の遺伝子異常と腸内エコシステムの破綻がその起因となることが報告されている炎症性腸疾患（inflammatory bowel diseases：IBD）では、生体側の遺伝的素因として、これまでに多数の一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）が報告されています⁴⁾。しかしながら、マウスモデルにおいて生体の遺伝子異常のみでは腸炎は自然発症しないことから、腸内細菌叢やウイルス感染などの環境要因の関与も腸炎発症には重要であることが示唆されています。事実、健常者と IBD 患者における腸管内容物中や腸粘膜接着菌における腸内細菌叢構成の相違が報告されており、IBD 患者ではとくに主要な腸内細菌群の一つであるクロストリジウム目細菌群が減少していることが示唆されています^{5,6)}。また、IBD 患者の腸内細菌叢はその多様性が低下しますが、逆にバクテリオファージの多様性は増加することも報告されています⁷⁾。クロストリジウム目細菌群は腸管粘膜において免疫応答の抑制に寄与する制御性 T 細胞（regulatory T cell：T_{reg} 細胞）の分化誘導を促すことが報告されていることから、こういった腸内細菌叢の変化が IBD 発症と深く関係すると考えられます^{8,9)}。筆者らは、クロストリジウム目細菌群による大腸局所における T_{reg} 細胞誘導メカニズムについて、メタボロゲノミクスにより解析し、クロストリジウム目細菌群が腸管内において、食物繊維の嫌気発酵により産生する短鎖脂肪酸（short-chain fatty acid：SCFA）の一つである酪酸が、大腸粘膜においてナイーブ T 細胞から T_{reg} 細胞をエピゲノム修飾により分化誘導することで、大腸炎の抑制に寄与することを明らかにしています（図 2）¹⁰⁾。

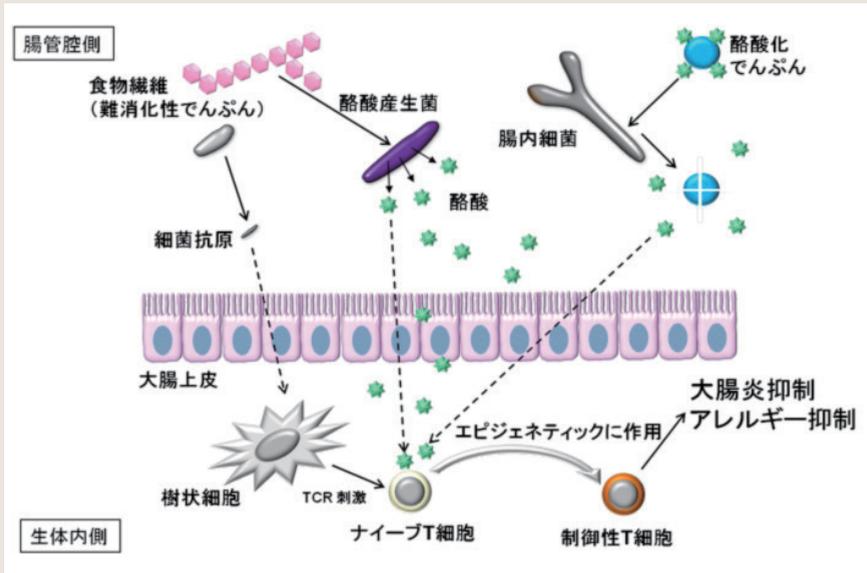


図2 酪酸による制御性T細胞の分化誘導機構

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発酵代謝により腸管内で酪酸を産生する。大腸粘膜固有層において酪酸がナイーブ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の免疫応答を抑制する。酪酸化でんぷんの摂取により腸管内の酪酸濃度を高めた場合にも同様に大腸炎やアレルギーを抑制できる。(文献 10 より改変して転載)

IBD を含む慢性大腸炎患者がその後大腸がんを発症しやすいことは以前より知られていましたが、慢性炎症から大腸がんに移行する際には特定の大腸菌が産生するコリバクチンと呼ばれるポリケチドの一種が、腸管細胞の DNA に傷害を与えることがその原因の一つになることが示唆されています¹¹⁾。他にも、がんと腸内細菌叢由来代謝物質については、古くから腸内細菌が胆汁酸代謝により産生する二次胆汁酸が大腸がん発症と関連があることが知られていましたが、発がん誘導マウスモデルの血清メタボローム解析により、高脂肪食摂食時に腸管内へと分泌される胆汁中のコール酸が腸内細菌によりデオキシコール酸 (deoxycholic acid : DCA) に代謝され、この二次胆汁酸である DCA が腸管から再吸収された