

要 旨

ヒトを含む動物の腸内には、膨大な数の細菌が棲息している。特にヒト大腸には 40 兆個以上と、ヒトのからだを形成する体細胞数約 30 兆個よりも多くの腸内細菌叢が共生している。さらに、その遺伝子は細菌叢全体で約 60 万と、ヒトの約 2 万を悠に凌駕し、複雑な代謝系を構築して様々な代謝物を産生し、さらにわれわれ宿主との相互作用の元、「腸エコシステム」と呼ばれるユニークな生態系を構築し、われわれの生理・病理に多大な影響を及ぼしている。

近年のメタゲノム解析をはじめとする急速な技術革新と共に、炎症性腸疾患などの消化器疾患に限らず、糖尿病や動脈硬化症などの代謝・循環器疾患、アレルギーや自己免疫疾患などの免疫疾患、さらには自閉症スペクトラムなどの脳神経疾患で主として多様性の減少を伴う腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) が見られること、さらに、dysbiosis は単に疾患の結果ではなく疾患の発症要因となり得ることや、その是正が疾患の治療・予防効果をもたらすことも明らかとなりつつある(図 1)。

また、無菌マウスやノトバイオートを利用した最近の研究から、腸内細菌叢が宿主の生体防御や免疫系の機能に重要な役割を果たすことも明らかとなってきた。われわれは、全ゲノム配列解析 (ゲノミクス)、遺伝子発現調節解析 (エピゲノミクス)、遺伝子発現解析 (トランスクリプトミクス)、代謝物解析 (メタボロミクス) などの異なる階層の網羅的解析を組み合わせた「統合オミクス」手法(図 2)を用いることで、腸内細菌が産生する酢酸や酪酸といった短鎖脂肪酸が、宿主の遺伝子発現制御やエピゲノム制御を介してその生体防御や免疫系の制御に大きく関与していることを明らかにしている。

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は有髄神経のミエリン鞘に対する自己免疫によって神経伝達が傷害される脱髄疾患である。脱髄が脳脊髄の多様な場所に消失をくり返すため、多彩な症状が消長する。世界的に増加傾向にあり、本邦でも患者数は白人の約 1/10 であるが、この 30 年で約 5 倍と急速に増加している。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) は MS の動物モデルであり、自己抗原であるミエリンタンパク質のペプチドをマウスに免疫することにより発症させる。MS や EAE の病態には腸

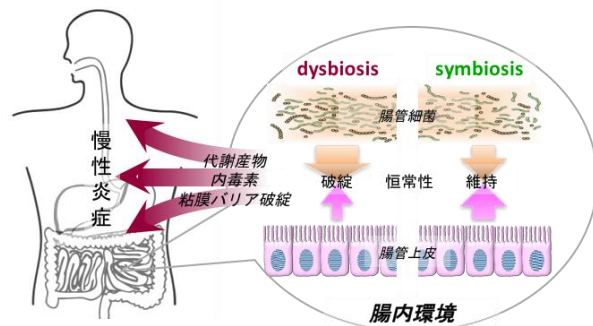


図 1. 腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) と慢性疾患

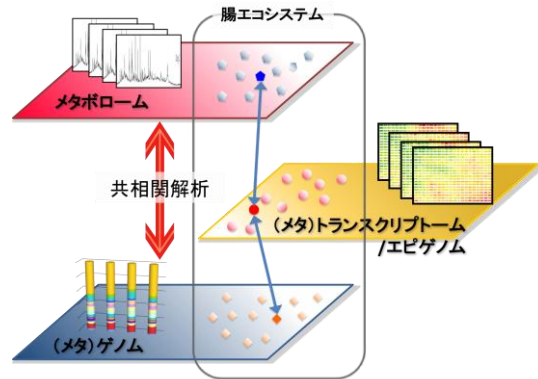


図 2. 統合オミクス手法

内細菌が関与することが示唆されているが、そのメカニズムは不明である。そこでわれわれは、ampicillin、vancomycin、neomycin、metronidazole の 4 種類の抗生物質が EAE に及ぼす影響を検討した。その結果、ampicillin を投与した時にのみ EAE の発症が顕著に抑制されることを見出した。現在メカニズムを解析中であり、本セミナーでその詳細を議論したい。

参考文献

Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Suzuki, T., Taylor, T. D., Itoh, K., Kikuchi, J., Morita, H., Hattori, M., Ohno, H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. **Nature**, 469(7331): 543-547, 2011

Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N. N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K., Ohno, H. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. **Nature** 504(7480): 446-450, 2013