

シンポジウム 2-5

腸内細菌叢由来代謝物による生体修飾機構

Gut microbiota-derived metabolites shape host physiological homeostasis

福田真嗣

慶應義塾大学先端生命科学研究所

Shinji Fukuda

Institute for Advanced Biosciences, Keio University

ヒトの腸管内には多種多様な共生細菌が生息しており、その数は数百種類でおよそ 100 兆個にもおよぶ。これらが宿主の腸管上皮細胞群や粘膜免疫細胞群と相互作用することで、複雑な腸内生態系、すなわち「腸内エコシステム」を形成している。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元に恒常性を維持しているが、過度の遺伝的要因あるいは外環境由来の要因によりその恒常性が破綻してしまうと、最終的には粘膜免疫系や神経系、内分泌系の過剰変動に起因すると考えられる炎症性腸疾患や大腸癌などの腸そのものの疾患に加えて、自己免疫疾患や代謝疾患といった全身性の疾患に繋がること知られている (1)。従って、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、その構成要素のひとつである腸内細菌叢と腸管細胞群とのクロストークについて統合的な観点からアプローチする必要がある。われわれはこれまでに、腸内細菌叢の遺伝子地図と代謝動態に着目したメタボロゲノミクスを基盤とする統合オミクス解析技術を構築し、腸内細菌叢から産生される酢酸や酪産などの短鎖脂肪酸が、腸管上皮細胞のバリア機能を高めて腸管感染症を予防することや (2)、免疫応答を抑制する制御性 T 細胞の分化を促すことで、大腸炎を抑制できることを明らかにした (3)。また、便秘薬の摂取による腸内環境の改善が、腸内細菌叢由来尿毒素量の低下に伴った慢性腎臓病の悪化抑制に寄与することも明らかにした (4)。他にも、加齢に伴った腸内エコシステムの変化についてメタボロゲノミクスによりアプローチし、宿主の消化吸収機能の低下が、腸内エコシステムに変化をもたらし、最終的には腸内エコシステムのみならず血中代謝物プロファイルも肥満様プロファイルに変化することが示唆された。以上のことから、腸内細菌叢から産生される代謝産物が生体恒常性維持に重要な役割を担うことが明らかとなった。本研究成果は単に腸内エコシステムの理解に繋がるだけでなく、将来的にはこれらの科学的根拠に基づく食習慣の改善や適切なサプリメントの開発など、腸内エコシステムの人為的修飾による新たな健康維持や疾患治療・予防方法の創出に繋がると考えられる。

(1) Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin. Immunopathol.* 2014; 36: 103-114.

(2) Fukuda S, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature.* 2011; 469: 543-547.

(3) †Furusawa Y, †Obata Y, †*Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013; 504: 446-450.

(4) †Mishima E, †Fukuda S, et al. Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD. *J Am Soc Nephrol.* in press.