

腸内細菌の定着と腸粘膜免疫応答

ヤクルト本社 中央研究所
今岡 明美

1. 腸管免疫応答に関与する腸内フローラ

常在性腸内細菌の定着は宿主の腸粘膜免疫機能の発達分化に重要な役割を担っている。腸内フローラは 400 種にも及ぶ腸内細菌で構成されているが、ノトバイオート技術、免疫学的手法、分子生物学的手法を用いることにより、腸内細菌の中でどのような細菌が宿主腸管免疫系の発達分化に関与しているのかを検索することが可能になってきた。

無菌マウスに通常マウスのフローラを定着させると、小腸の腸上皮間リンパ球 (IEL) の構成や細胞傷害活性、上皮細胞の MHC クラス II 分子の発現、IgA 産生量などに変化が見られる。ヒトやラットのフローラの定着によってこれらの形質に変化は見られず、マウス固有の有胞子菌の定着により、通常マウスタイプへの変換が認められた¹⁾。さらに、有胞子菌の中でセグメント細菌 (Segmented Filamentous Bacteria ; SFB) という 1 種類の細菌の定着によって、上記のような小腸粘膜の免疫学的形質の発達が認められることが明らかとなった²⁾。小腸免疫系の発達を誘導する SFB の作用機構は不明であるが、SFB は上皮細胞に強く接合していることから、接着によって上皮細胞を活性化し、免疫系にも影響を与えていると推測された。

無菌マウスに SFB を単独定着させたマウスでは、小腸形質は通常マウスタイプへの大きな変換が認められた反面、一部の大腸形質には変化が見られなかった。そこで、盲腸サイズを縮小させることが明らかになっている大腸常在菌 clostridia と SFB を混合定着させたノトバイオートマウスの形質を解析したところ、小腸および大腸の粘膜免疫系が通常マウスと同様に発達分化していることが明らかになった³⁾。したがって、SFB+clostridia はマウス腸管免疫系の正常化を担う腸内細菌の最小限の構成 (基本フローラ) であると考えられた。

2. 腸内フローラと炎症性腸疾患

炎症性腸疾患の発症・増悪に常在性腸内細菌が関与していることが示唆されている。SAM P1/Yit や TCR 鎖ノックアウトマウスなどの炎症性腸疾患モデルマウスは、無菌環境下では腸炎を発症しない。そこで、SAM P1/Yit のノトバイオートマウスを用いて炎症性腸疾患における基本フローラの役割を検討した⁴⁾。その結果、基本フローラを定着させた SAM P1/Yit の腸炎は軽度であったが、基本フローラに Bacteroides 菌株を追加定着させたマウスでは腸炎が悪化した。一方、基本フローラを用いず Bacteroides 菌株を単独定着させたマ

ウスでは腸炎の発症は認められなかった。したがって、腸炎の発症には基本フローラの定着による免疫系の発達がある程度必要であり、Bacteroides などの他の構成菌種が腸炎の悪性化に関与していると推測された。

また、炎症性腸疾患に対する治療法として、腸内細菌を標的としたプロバイオティクス療法が注目されている。炎症性腸疾患モデルマウスである SAM P1/Yit の腸炎はビフィズス菌発酵乳の投与により軽減した⁵⁾。さらに、潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験においても、このビフィズス菌発酵乳が炎症改善に有効であることが見出された^{6,7)}。

3. ヒトフローラ化マウスの改良

腸炎等の腸管疾患と腸内フローラの関係、さらにはプロ/プレバイオティクスの効果を解析できるモデル動物の作製をめざし、マウスにおける基本フローラの定着効果を基に、ヒトフローラ型マウスの改良を試みた。すでにヒトフローラマウス (HF マウス) は上記と同様の目的のために繁用されているが、小腸部も含めた宿主側の腸粘膜免疫系の発達が不完全である、Lactobacillus の定着が認められない、などの問題点が考えられた。そこで、基本フローラマウスの clostridia をヒトフローラに置き換えたところ、小腸ならびに大腸の免疫形質を含めた粘膜組織が正常化されているマウス (HF-SFB マウス) が作出された⁸⁾。また、Lactobacillus をヒトフローラより先行定着させることによって、菌数レベルはヒト便よりもやや低いものの、Lactobacillus の定着した HF-SFB マウスを作製することが可能であった。HF-SFB は腸内フローラと宿主との相互作用を解析するヒト消化管モデルマウスとして有用であり、大腸癌や炎症性腸疾患モデルマウスと組み合わせ、プロ/プレバイオティクスの疾患抑制作用機構の解析に寄与することが期待される。

- 1) Okada Y, et al. (1994) *Infect. Immun.* 6 : 119-126
- 2) Umesaki Y, et al. (1995) *Microbiol. Immunol.* 39 : 555-562
- 3) Umesaki Y, et al. (1999) *Infect Immun.* 67:3504-3511
- 4) Matsumoto S, et al. (2000) *Microbiol Ecol Health Dis.* 12 : 102-108
- 5) Matsumoto S, et al. (2001) *Digestion* 64: 92-99
- 6) Ishikawa H, et al. (2003) *J Am Coll Nutr.* 22:56-63
- 7) Kato K, et al. (2004) *Aliment Pharmacol Ther.* 20:1133-1141
- 8) Imaoka A, et al. (2004) *J Appl Microbiol.* 96:656-663

略歴

今岡 明美

akemi-imaoka@yakult.co.jp

1990年 東京大学農学部農芸化学科卒業

1992年 東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了

1992年 株式会社ヤクルト本社入社（中央研究所勤務）

2003年 農学博士

現在 ヤクルト本社中央研究所 主任研究員