

腸内細菌由来物質による 免疫恒常性維持機構の発見

国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター グループディレクター

大野 博司



研究の背景

ヒトの腸管には500~1,000種類、100兆個以上にも及ぶ細菌が生息しています。これら腸内細菌は私たちのからだにさまざまに影響することで、健康や病気と密接に関係すると考えられており、そのひとつに免疫系の刺激があります。免疫細胞の1種である「制御性T細胞」は、過剰な炎症を抑制することで免疫系のバランスを維持しています。最近の研究で、この制御性T細胞の分化に、腸内細菌が重要な役割を果たしていることが示されましたが、その分子メカニズムは不明でした。

研究の成果

腸内細菌は、動物の消化液で分解できない食物繊維を腸内発酵により代謝し、有用な代謝産物を作りだします。こうした代謝産物は腸管粘膜でエネルギー源として使われるほか、腸の収縮運動を高めるなどの働きをしています。さらに私たちはこの腸内細菌の代謝産物が制御性T細胞の分化誘導に何らかの役割を果たしている可能性に着目しました。そこで、マウスに食物繊維が多い餌（高繊維餌）と少ない餌（低繊維餌）を与えたところ、高繊維餌を与えたマウスでは低繊維餌を与えたマウスに比べて制御性T細胞の分化誘導が促進されることがわかりました。

次に高繊維餌を与えたマウスと低繊維餌を与えたマウスの腸内の代謝産物を網羅的に測定し、比較しました。そして、高繊維餌を与えたマウスの腸内で特に多く産生されている代謝産物をピックアップし、それらが制御性T細胞の分化誘導を促進するかどうかを検討したところ、代謝産物のひとつである酪酸が制御性T細胞の分化

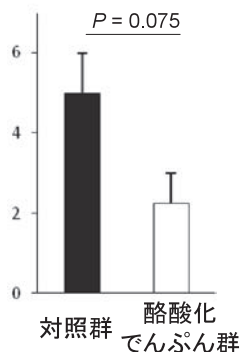


図1 酪酸摂取による大腸炎抑制
大腸炎を起こす処置をしたマウスに通常のでんぷん（対照群）または酪酸化でんぷん（酪酸化でんぷん群）を摂取させた後、炎症の程度を数値化して評価した。酪酸化でんぷん群では対照群より炎症の程度が軽いことがわかる。

を強く誘導することを突き止めました。さらに、酪酸が制御性T細胞への分化誘導に重要な*Foxp3*遺伝子の発現を高めていることも明らかにしました。

これらの結果から、食物繊維の多い食事を摂ると腸内細菌により酪酸が作られ、その酪酸により炎症抑制作用のある制御性T細胞を増やすと考えられました。実際に、実験的に大腸炎を起こす処置をしたマウスに酪酸を与えたところ、制御性T細胞が増え、大腸炎が抑制されました。

今後の展望

クローン病や潰瘍性大腸炎などのヒトの炎症性腸疾患においても、酪酸を作る腸内細菌の数や、酪酸自体が減少することが知られています。今回の発見は、腸内細菌が作る酪酸には炎症性腸疾患の症状を抑える役割があることを示しており、病態の解明や新たな治療法の開発に役立つと期待されます。また、今回用いた実験手法を応用することで、まだ知られていない腸内細菌の役割を明らかにしていきたいと考えています。

関連する科研費

平成20-24年度 新学術領域研究（研究領域提案型）「上皮細胞極性物流システムによる粘膜免疫制御機構の研究」

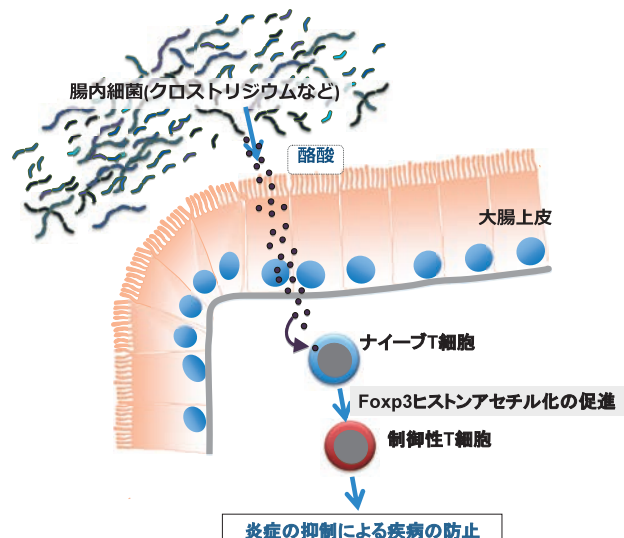


図2 腸内細菌によって生産された酪酸が、抗原と一度も出会ったことのないナイーブT細胞の*Foxp3*遺伝子の発現を促進する。この作用により制御性T細胞への分化が促進され、腸管の炎症が抑制される。