

2016年7月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

腸内細菌と哺乳類の新たな相互作用の発見

- 細菌がつくる D 型アミノ酸の腸内での代謝と腸内環境 -

慶應義塾大学医学部解剖学教室（相磯貞和研究室）の笹部潤平専任講師、ブリガム・アンド・ウィメンズ（Brigham and Women's）病院感染症部門・ハーバード大学医学部の Matthew Waldor 教授らの研究チームは、九州大学大学院薬学研究院、株式会社資生堂との共同研究により、腸内細菌によってつくられる D 型アミノ酸がマウスの腸内で代謝されて腸内環境維持に役立てられる仕組みを世界で初めて明らかにしました。

すべての生命でタンパク質合成に利用される L 型アミノ酸に対し、D 型アミノ酸の多くは哺乳類ではつくられず、主に細菌内で利用されていると考えられてきました。しかし、今回の研究成果によって、複数の D 型アミノ酸が哺乳類の腸内細菌によって作り出されており、哺乳類が分泌する酵素によって腸内で調節されていることを明らかにしました。さらに、腸内での哺乳類と細菌間の D 型アミノ酸の相互代謝作用は、コレラ菌などの病原性細菌に対する粘膜防御や常在腸内細菌叢（注 1）の維持に役立っていることが判明しました。

近年、腸内細菌叢はヒトの正常な免疫の構築や様々な病気との関わりが注目されています。今回の研究で得られた知見は、ヒトの免疫システムや病気の成り立ちの理解を深めることに繋がるとともに、腸内の D 型アミノ酸代謝を通じた新規の感染症治療への応用が期待されます。

本研究成果は 2016 年 7 月 25 日（英国時間）に「Nature Microbiology」のオンライン版に公開されました。

1. 研究の背景

私たちの体は幅広い種類の細菌成分（細菌特有の構造物である細胞壁の断片など）を認識し、巧妙に反応していることが知られています。私たちの体は約 60 兆個の細胞で構成されていますが、腸内にはそれを超える数百兆個もの多様な細菌が共存しています。腸はこのような細菌への反応を通じて、体の免疫を構築する中心的な場所と考えられています。

アミノ酸は、一般によく知られる L 型アミノ酸（L-アミノ酸）と、その鏡像関係にある D 型アミノ酸（D-アミノ酸）が存在します。L-アミノ酸と D-アミノ酸の分子構造は左手と右手のような関係にあり、構造は同じながら性質は異なります。L-アミノ酸は細菌やヒトを含めた全ての地球上の生命におけるタンパク質の構成成分になっており、体の主要な構成要素と

して広く利用されています。一方で、D-アミノ酸はタンパク質合成には利用されず、限られた生命現象でのみ利用されていると考えられています。哺乳類が脳内で2種類のD-アミノ酸だけをつくるのとは対照的に、細菌は多種類のD-アミノ酸をつくり、細菌の細胞壁を作る材料として利用したり、周囲の細菌同士の連絡手段として利用したりすることが近年わかってきました。しかし、体内で共存する腸内の細菌がどのようなD-アミノ酸を作っているのか、腸内で作られるD-アミノ酸が腸内細菌や私たちの体に対してどのような意味があるのか全くわかっていませんでした。

2. 研究の成果と概要

本研究では、ヒトを含めた哺乳類が作ることのできない多種類のD-アミノ酸を、細菌だけが合成できるという事実に着目しました。まず、腸内細菌叢がつくるD-アミノ酸の種類を調べるため、通常の腸内細菌叢を持つマウス（SPFマウス）と腸内細菌叢を全く持たないマウス（GFマウス）における腸内容物を比較しました。その結果、SPFマウスでは4種のD-アミノ酸（D-アラニン、D-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-プロリン）が検出されたのに対して、GFマウスでは1種（ごく少量のD-アスパラギン酸）しか検出されなかったことから、3種のD-アミノ酸（D-アラニン、D-グルタミン酸、D-プロリン）は腸内細菌によってみつめられていることが明らかになりました（図1）。

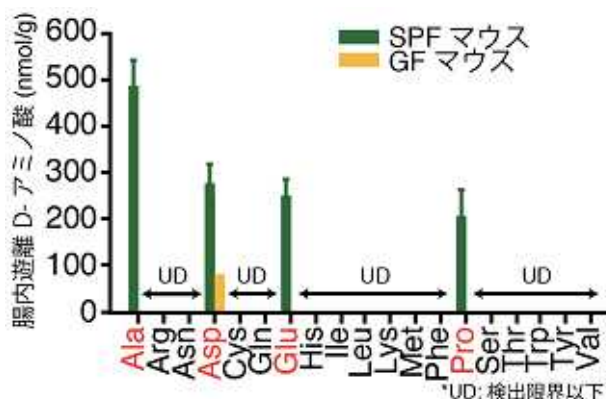


図1 腸内容物のD-アミノ酸含量

腸内細菌叢を持つSPFマウスと全く持たないGFマウスの盲腸内容物の比較

次に、私たち哺乳類が腸内細菌由来のD-アミノ酸に対してどのように反応しているのかを調べるため、D-アミノ酸を分解する酵素として知られるD-アミノ酸酸化酵素（DAO）に着目して、マウス腸内の発現を調査しました。その結果、小腸上皮（腸細胞、杯細胞）（注2）に限定的にDAOが分布していることを発見し、その一部は小腸内腔に分泌されて小腸内腔のD-アミノ酸を分解していることを発見しました。一方で、GFマウスではDAOはほとんど発現せず、GFマウスに正常腸内細菌叢を移植することで発現が促されることを観察しました。これらのことから、腸内細菌叢に反応してマウス小腸上皮がDAOをつくり、腸内細菌叢のつくるD-アミノ酸を分解して調節していることが明らかとなりました。

さらに、腸内細菌叢のつくるD-アミノ酸を哺乳類のDAOが腸内で分解することの意義を検討しました。DAOはD-アミノ酸を分解することで殺菌活性のある過酸化水素を発生するため、いくつかの腸管病原性細菌（注3）に対するDAOの殺菌効果を調べました。その結果、DAOがD-アミノ酸を分解することで、特に感染性胃腸炎などを引き起こすビブリオ属の細

菌に対して強い殺菌活性を持つことがわかりました。実際、コレラ菌 (*Vibrio cholerae*) は、野生型のマウスと比較して、遺伝子変異によって DAO 活性を全く持たないマウス (DAO-null マウス) の小腸では約 1000 倍感染しやすいことが判明しました。これらのことから DAO は小腸内で抗菌タンパク質として作用し、生体防御に関与していると考えられます。

また、DAO-null マウスの常在腸内細菌叢を調べたところ、D-アミノ酸を生育に利用できる乳酸菌の一種が野生型マウスの腸内細菌叢と比較して多く存在していることもわかりました。このことから D-アミノ酸の腸内での量は、常在腸内細菌叢の中で一部の腸内細菌の生存を有利にしているのではないかと考えられます。

このように、哺乳類の腸上皮に発現する DAO は、腸内細菌叢がつくる D-アミノ酸を調節することで、病原性細菌の繁殖や腸内細菌叢の組成に影響を与えていることが明らかとなりました (図 2)。

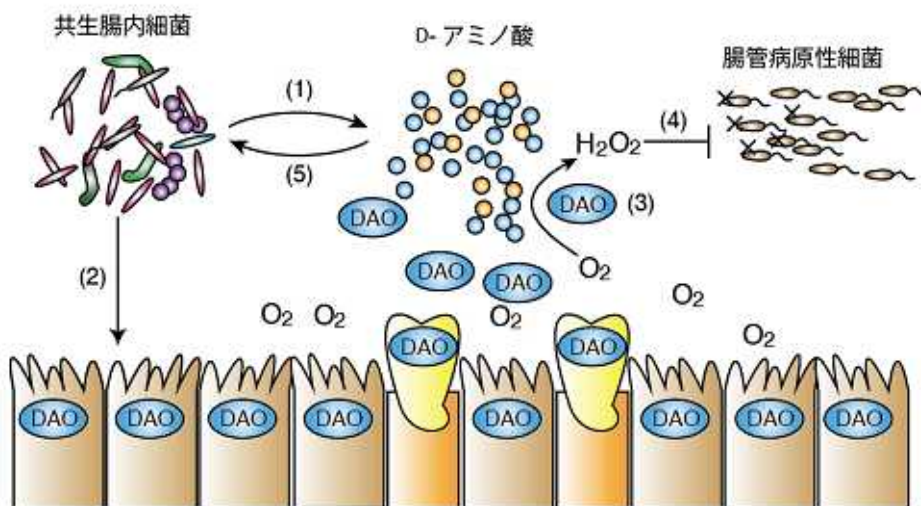


図 2 細菌性 D-アミノ酸と宿主 DAO の相互作用

- (1) 腸内細菌が D-アミノ酸を産生、(2) 腸内細菌が腸上皮に DAO を誘導
- (3) 分泌された DAO が D-アミノ酸を分解、(4) 過酸化水素が病原性細菌を殺菌
- (5) D-アミノ酸が腸内細菌の一部の発育に影響

3. 研究意義・今後の展開

今回の研究によって、腸内細菌と哺乳類の新しい相互作用が明らかとなりました。今後は、この仕組みが私たちの体の免疫系にどの程度重要なのかを明らかにする必要があります。これによって、D-アミノ酸の代謝を介した免疫維持や感染予防の重要性が明らかになると考えます。

4. 特記事項

本研究は Howard Hughes Medical Institute、米国 NIH (no. R37 AI-042347) 一般財団法人 守谷育英会研究助成の支援によって行われました。

5. 論文

タイトル (和訳): Interplay between microbial D-amino acids and host D-amino acid oxidase modifies murine mucosal defence and gut microbiota (細菌性 D-アミノ酸と宿主由

来 D-アミノ酸酸化酵素の相互作用がマウスの粘膜防御と腸内細菌叢を修飾する)

著者名: 笹部潤平、三次百合香、Seth Rakoff-Nahoum、Ting Zhang、三田真史、Brigid M Davis、
浜瀬健司、Matthew K Waldor

掲載誌: 「Nature Microbiology」2016, online publication.

DOI: 10.1038/nmicrobiol.22016.125

【用語解説】

(注1) 腸内細菌叢(ちょうないさいきんそう)

腸内に生息する多様な細菌が、互いに影響し合ったり腸内環境に影響を受けたりして生態系を作り出し、一定のバランスを保って腸内で存在する集合体のことをいいます。

(注2) 小腸上皮

小腸の内容物が通る内側の上皮細胞の層を指します。腸上皮は絶えず細菌などの微生物と接する場所で、私たちの体の防御機構をつくる上で非常に重要な場所です。

(注3) 腸管病原性細菌

腸内で感染症を引き起こす原因となる細菌のことをいいます。本研究では、リステリア菌、腸管出血性大腸菌、サルモネラ菌、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌を調べました。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室

笹部 潤平(ささべ じゅんぺい) 専任講師

TEL:03-5363-3745 FAX: 03-5360-1524

E-mail:sasabe@a8.keio.jp

<http://www.anatomy.med.keio.ac.jp/aiso/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課:谷口・吉岡

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL:03-5363-3611 FAX: 03-5363-3612

E-mail::med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>