

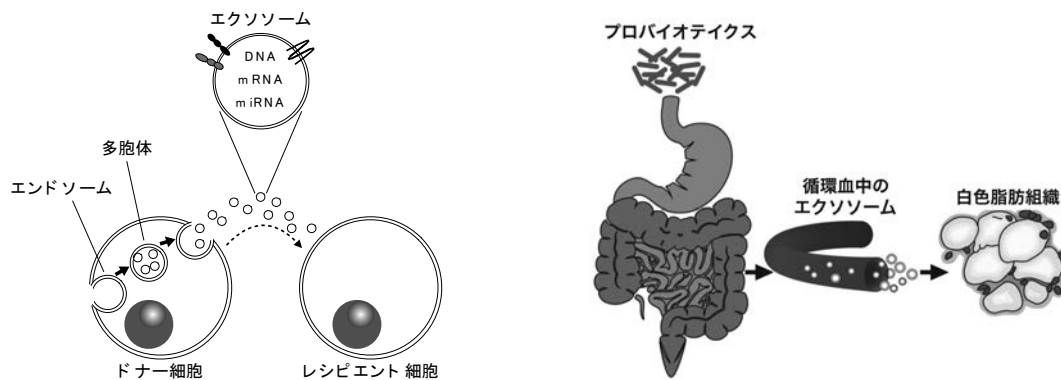
プレ・プロバイオティクス研究から腸内細菌叢 と宿主のクロストークを理解する

北海道大学大学院農学研究院 園山 慶

私達の研究室では現在、食物-腸内細菌叢-宿主生理の関係に興味を持って研究を行なっていて、特に宿主の体内で情報がどのように伝達されるのかについて明らかにしたいと考えている。このようなことは世界中で精力的に研究されていて、これまでに、食物中の炭水化物や脂質を腸内細菌が代謝することによって腸管腔内で生じる短鎖脂肪酸、共役リノール酸、トリメチルアミンなどの低分子化合物、ならびに腸内細菌の菌体成分であるリポ多糖やペプチドグリカンなどが、腸上皮細胞に発現する受容体によって認識されるか、あるいは腸管から取り込まれた後に循環してさまざまな組織に到達するかして、宿主の生理に影響をおよぼすことが提唱されてきた。しかしながら、体外である腸管腔に存在する腸内細菌叢の情報が腸管を飛び越えて体内の組織に伝達される様式の全貌が理解されているわけではない。私達は、腸内細菌叢が宿主にはたらきかけるときの、未だ知られていない情報伝達システムを明らかにしたいと思っている。

これまでに、難消化性オリゴ糖の摂取によって腸内細菌叢の構成が変化するとともにアレルギー性炎症が抑えられることをいくつかの動物モデルで観察してきた。また、漬物製造の種菌として用いられる *Lactobacillus plantarum* No.14 株の投与がマウスの肥満および白色脂肪組織炎症を抑えること、ならびにそれらにともなう代謝異常を抑えることも観察した。このようなとき、難消化性オリゴ糖および No.14 株はそれぞれプレバイオティクスおよびプロバイオティクスの候補とみなすことができる。逆に、宿主の健康を障害するような微生物も存在し、例えば、ヒトの消化管内常在真菌である *Candida albicans* を定着させたマウスでは、アレルギーや自己免疫疾患における炎症が増悪することを私達は観察してきた。それでは、このような腸管に存在する情報はどのようにしてアレルギー性炎症局所や白色脂肪組織に伝わるのか。私達は、これらのことにエクソソームおよびそのカーゴである microRNA (miRNA) が関与するという仮説を立てた。エクソソームは、脂質二重膜を有する直径 30~150 nm ほどの細胞外小胞で、内包するタンパク、mRNA、miRNA などを情報分子として細胞間を運搬することにより、さまざまな生命現象における細胞間コミュニケーションに寄与すると考えられている。私達はこれまでに、マウスにおいて観察される No.14 株の肥満抑制作用や抗炎症作用の少なくとも一部をエクソソームが媒介することを示唆する知見を得てきた。また、循環血中のエクソソームに含まれる miRNA のプロファイルが難消化性オリゴ糖の摂取や No.14 株の投与によって変化することも観察した。循環血中のエクソソームは体内のさまざまな細胞が放出したエクソソームの総体とみなされるが、腸内細菌叢の変化や乳酸菌株の投

与に応答して miRNA のプロファイルが変化するようなエクソソームは、腸内細菌が直接曝露する腸粘膜に存在する細胞が放出すると考えるのが合理的である。実際、マウスの大腸粘膜固有層に存在する単核球に含まれる miRNA のプロファイルは、難消化性オリゴ糖の摂取によって変化した。以上の観察結果は、前述した私達の仮説を支持する状況証拠と考えることができる。現在、さらに証拠を積み上げるために、エクソソームの投与がマウスの表現型におよぼす影響の解析や、変化する miRNA による標的 mRNA のサイレンシングを証明する作業を進めている。



略歴

昭和61年3月	北海道大学農学部農芸化学科卒業
昭和63年3月	北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了
昭和63年4月	ライオン株式会社入社
平成3年1月	同 退社
平成3年4月	北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程入学
平成4年3月	同 中退
平成4年4月	北海道大学農学部助手
平成7年3月	学位取得（博士（農学，北海道大学））
平成15年6月	北海道大学大学院助教授
平成19年4月	北海道大学大学院准教授
平成30年10月	北海道大学大学院教授