

## 第 86 回麻布獣医学会 教育演題 14

## ビフィズス菌の酢酸産生による腸管出血性大腸菌 O157 感染防御のメカニズム

森田 英利

麻布大学 獣医学部 動物応用科学科

ヒトを含む動物の腸内には腸内細菌叢（腸内フローラ）と称される細菌群が棲息している。ヒト腸内フローラには 1000 菌種以上、その細胞総数は 100 兆個以上が確認され、宿主を構成する全細胞よりはるかに多い。これらは細菌間あるいは細菌と宿主細胞間の相互作用により、宿主の健康増進や免疫構築にはたらいたり、一方で、発がん、肥満、糖尿病などの生活習慣病、アレルギーや自己免疫疾患に関与することも指摘されている。腸内フローラのうち、ヒトの健康に有益な作用をもつビフィズス菌などの細菌は「プロバイオティクス」ともよばれ、予防医学の観点からも社会的に認知されつつある。ビフィズス菌の有効性の中でも最も注目されるのは、宿主防御応答調節と感染症防御であるが、このような影響の基盤となる分子機構は、ほとんど解明されていなかった。

本研究では、無菌マウスを用いて、ビフィズス菌 (*Bifidobacterium longum*) のみを定着させたマウスに、腸管出血性大腸菌 O157 による致死的感染を起こさせるという単純なモデル系を用いて、マルチオミクス解析を行った。その結果から、O157 感染死を予防するには高い糖質の代謝能（すなわち酢酸の産生能）をもつ必要のあることが示唆された。

その事象を解明するために、O157 感染防御できる株とできない株の両性質のビフィズス菌の全ゲノム解析を行い、糖質の代謝にかかわる遺伝子の詳細な比較解析を行った。その結果、予防株にのみ ATP 結合カセット型の ABC トランスポーターをコードする遺伝子クラスターが存在することが明らかになった。

*in silico* 解析から、この遺伝子は ABC トランスポーターをコードしていた。この遺伝子クラスターをもつ予防株はフルクトースを代謝し酢酸を産生することが可能であり、逆に、この遺伝子を欠損させたビフィズス菌（ABC トランスポーター遺伝子破壊株）ではフルクトース代謝能が有意に低下していた。ABC トランスポーター遺伝子を欠損させたビフィズス菌の定着マウスは、腸管内におけるビフィズス菌の菌数は変化しなかったが、糞便中における酢酸の産生量は低下し、O157 感染死を予防できなかった。

以上の結果から、O157 感染を防御できるビフィズス菌は、ABC トランスポーターを発現することで腸管内容物に含まれる糖（主にフルクトース）を効率よく利用し、より多くの酢酸を産生することで腸管上皮の保護作用を高めていた。結論として、腸管上皮の保護作用により O157 感染による細胞死をとまなう軽度の炎症を防止することができるため、腸管に多量に存在する毒素が血中に移行することを防ぎ、脳障害による O157 感染死からマウスを保護しているものと考えられた。

最後に、無菌マウスを用いた研究の重要性と有用性について、いくつかの他の研究内容についてもご紹介したい。

文献：Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M and Ohno H, *Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate*, *Nature*, 469: 543-547 (2011).