

1S-Cp02 哺乳動物の腸内エコシステムがもたらす生体恒常性維持機構○福田 真嗣^{1,2}⁽¹⁾慶応大・先端生命研, ⁽²⁾理研・IMS)

sfukuda@sfc.keio.ac.jp

ヒトを含む動物の腸内には多種多様な共生細菌群が生息しており、その数はヒトの場合 1,000 種類、100 兆個にもおよぶ。これらが腸管上皮細胞群や粘膜免疫細胞群と複雑に相互作用することで、複雑な腸内生態系、すなわち「腸内エコシステム」を形成している。腸内エコシステムはヒトの健康維持・増進に重要であることが知られているが、そのバランスが崩れると大腸癌や炎症性腸疾患といった腸そのものの疾患に加えて、アレルギーや生活習慣病といった全身性の疾患につながる事が報告されている。それ故、腸内エコシステムの恒常性維持機構を理解することはわれわれの健康維持にとって必須とも言える。近年の報告で、ヒト腸内細菌叢の種類は大きく分けて3つのタイプ（エンテロタイプ）に分類できることが報告されたが、これらが人種や性別とは無関係であり、日々の食習慣に依存することが明らかとなった。興味深いことにチンパンジーのエンテロタイプもヒトのそれと類似していたことから、種を超えて食習慣とエンテロタイプには関係がある可能性が示唆された。一方で、個々の腸内細菌がどのように作用することで腸内エコシステムの恒常性維持に寄与しているのか、すなわち宿主-腸内細菌間相互作用の分子機構の詳細は不明な点が多い。われわれはこれまでに、腸内細菌群の代謝動態に着目したメタボロミクスを基盤とする統合オミクス解析技術を構築し、本法を適用することで腸内細菌が腸管内で産生する短鎖脂肪酸の一つである酢酸が、宿主腸管上皮細胞に作用することで病原菌感染症を防ぐことを明らかにした。また、乳酸菌が腸管内で産生する乳酸が、絶食後の再摂食時に生じる腸管上皮細胞の過増殖を促し、大腸癌発症リスクを増大させることも明らかにした。さらには、腸内細菌が腸管内で産生する酪酸が、免疫応答の抑制に重要な役割を果たす制御性 T 細胞の分化をエビジェネティックに誘導し、大腸炎の抑制に寄与することも明らかにした。以上のことから、腸内エコシステムによる宿主の生体恒常性維持には、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸などの代謝産物が重要な役割を担うことが明らかとなった。本研究成果は腸内エコシステムによる生体恒常性維持機構の理解に繋がるだけでなく、将来的には食習慣の改善や適切なサプリメント摂取など、腸内エコシステムの人為的修飾による新たな疾患治療・予防方法の創出にも役立つと考えられる。

Shedding light on the function of mammalian gut ecosystem for the maintenance of host homeostatic balance○Shinji Fukuda^{1,2}⁽¹⁾Inst. Adv. Biosci, Keio Univ., ⁽²⁾RIKEN IMS)**Key words** gut ecosystem, integrated omics, metabolite, short-chain fatty acid**1S-Cp03 昆虫消化系におけるセルロース代謝メカニズム**○徳田 岳¹, 菊地 淳^{2,3,4}⁽¹⁾琉球大・熱生研, ⁽²⁾理研・環境資源, ⁽³⁾横浜市大・生命医, ⁽⁴⁾名大院・生命農学)

tokuda@comb.u-ryukyu.ac.jp

かつて動物は自分自身でセルロース消化を行うことはできず、消化管内微生物がセルロース消化の主要な働きを担うと考えられていた。しかし、近年の研究によって微生物に加え、昆虫類を中心に多くの無脊椎動物がセルラーゼ遺伝子を持っていることが明らかとなってきた。分子生物学的な研究の進展に伴って、これらのセルラーゼ遺伝子の種類や発現部位が明らかになり、異種発現系の構築によって酵素学的な性質も明らかになりつつある。さらに腸内微生物のメタゲノムやメタトランスクリプトーム解析の結果、共生微生物叢にも多様なセルロース分解酵素が存在することが明らかになってきている。にもかかわらず、無脊椎動物の生体内におけるセルロースの分解と代謝に関する本質的な全体像は、これまでほとんど明らかになっていなかった。そこで私たちはシロアリおよび食性ゴキブリ類を用い、¹³C 標識セルロース摂食後における消化管内代謝物の経時的変動について二次元 NMR による解析を進めている。屋久島産のオオシロアリを用いて解析した結果、消化管より 256 個のシグナルが検出され、46 の代謝物が同定された。セルロース消化はすでに前腸によって摂食後直ちに開始されており、内源性セルラーゼがセルロース消化に重要な役割を果たすことが初めて明らかとなった。しかし、前腸においてはセルロース消化と他の代謝系との間で同調したシグナル変動は認められなかった。中腸においてはセルロース消化と TCA 回路が連動して動いており、シロアリが自身のセルロース消化によって得られた糖をエネルギー代謝に用いていることが示唆された。また、後腸においてはセルロース分解産物（セロビオース・グルコース）と解糖系代謝物について強いシグナルが検出された。特に注目すべきは、セルロース分解とグルコース 1 リン酸の挙動がほぼ一致しており、原生生物によるセルロース分解に加えてバクテリアによるセロオリゴ糖の過リン酸分解が起きていることが強く示唆された。これらの代謝物は、解糖系によるエネルギー代謝と密接に連動していた。後腸においては最終代謝物であると考えられる酢酸などの揮発性脂肪酸のシグナルも検出された。また、遊離アミノ酸シグナルは中腸で最も高かったが、非必須アミノ酸のシグナル強度がセルロース分解に伴って強くなる半面、必須アミノ酸シグナル強度の経時変化は小さく、セルロース分解と連動していなかった。後腸のアミノ酸強度は中腸に比べて低かったものの、中腸と同様に非必須アミノ酸はセルロース分解と同調し、必須アミノ酸シグナルはセルロース分解と直接連動した挙動を示すことはなかった。このことから非必須アミノ酸はセルロース分解により派生する炭素を利用して直ちに合成されるが、必須アミノ酸合成には何らかのタイムラグがあることが明らかとなった。おそらく、必須アミノ酸は共生微生物によって合成されたのち、直ちに高分子化され、栄養交換を通じて他個体に受け渡されたのち、中腸での微生物分解を通じてシロアリに同化されるのではないかと考えられた。これらの結果は昆虫生体内におけるセルロース分解の全体像を初めて明らかにするものであると同時に、他の多くの食性無脊椎動物にも応用可能な手法である。現在、同様な解析を食性ゴキブリについて実施している。食性ゴキブリにはプラタバクテリアと呼ばれる共生細菌が脂肪体内に分布しており、宿主の窒素老廃物をアミノ酸やビタミンに変換していると予想されている。細胞内共生系と腸内共生系の代謝物競合関係についても、現在解析を進行中である。

Digestive metabolism of cellulose in the insect-microbe symbiotic systems○Gaku Tokuda¹, Jun Kikuchi^{2,3,4}⁽¹⁾TBRC, Univ. Ryukyus, ⁽²⁾CSRS, RIKEN, ⁽³⁾Grad. Sch. Med. Life Sci., Yokohama City Univ., ⁽⁴⁾Grad. Sch. Bioagric., Sci., Nagoya Univ.)**Key words** metabolism, 2D-NMR, cellulolytic, xylophagous insects