

## ミルクオリゴ糖をめぐる 3種のビフィズス菌の異なる戦略

芦田 久

ビフィズス菌はヒトの腸管内に生息し、宿主に良い影響を与える善玉菌として知られている。古くから、母乳栄養児では人工乳栄養児に比較して、腸内細菌相に占めるビフィズス菌の割合が多いという事実が知られていたが、そのメカニズムは長年不明のままであった。近年、ビフィズス菌がヒト母乳に含まれる難消化性のオリゴ糖を特異的に利用して増殖していることを示唆する発見が相次ぎ、ビフィズス菌の巧みな戦略が明らかになりつつある。しかも面白いことに、乳幼児腸管によく見られるビフィズス菌である *Bifidobacterium longum infantis*, *B. bifidum*, *B. breve* の3種がそれぞれ異なる戦略でヒトミルクオリゴ糖 (human milk oligosaccharide, HMO) を利用しているようなのである<sup>1)</sup>。

カリフォルニア大の Mills らのグループは *B. longum infantis* の全ゲノム配列を明らかにして、同種の下亜種である *B. longum longum* のゲノムには含まれない約43 kbp からなる HMO クラスターを同定した<sup>2)</sup>。このクラスターには HMO 分解に関わるエキソグリコシダーゼやトランスポーターをコードすると予想される遺伝子群が存在しており、本亜種の HMO 資化への適応が伺えた。興味深いことに HMO クラスターに含まれるグリコシダーゼ遺伝子は N 末端に分泌シグナルを持たない菌体内酵素をコードしており、本菌は3糖以上のオリゴ糖を丸ごと菌体内に取り込み、内部で分解することが示唆された。事実、本菌は4糖から8糖の HMO をよく消費して増殖することが培養実験により確かめられている。

一方、*B. bifidum* は *B. longum infantis* とは異なり、N 末端に分泌シグナル、C 末端に膜貫通領域を有するグリコシダーゼを多数持っている。これらの酵素は菌体膜に局在し、触媒ドメインを菌体の外側に配向させていると予想される。京都大学の山本らのグループはこれらのグリコシダーゼを網羅的に同定し、本菌における HMO の代謝経路を明らかにした。HMO の基本骨格のひとつであるラクト-N-テトラオース (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc) はラクト-N-ビオシダーゼ (LnbB) というユニークな酵素により菌体外でラクト-N-ビオース (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc) とラクトースに加水分解され<sup>3)</sup>、前者はラクト-N-ビオースとガラクト-N-ビオース (Gal $\beta$ 1-3GalNAc) の両者に特異的な新奇の ABC トランスポーターにより菌体内に取り込まれる<sup>4)</sup>。ラクト-N-ビ

オースとガラクト-N-ビオースの $\beta$ 1-3結合のガラクトースは一般的な細菌由来の $\beta$ -ガラクトシダーゼに分解されにくい<sup>5)</sup>が、本菌は菌体内に特異的なホスホリラーゼを有しており、これにより加リン酸分解して代謝することが食総研の北岡らにより明らかにされた<sup>5)</sup>。一方、HMO の第二の基本骨格であるラクト-N-ネオテトラオース (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc) は菌体外の膜結合型酵素である $\beta$ -ガラクトシダーゼ (BbgI) と $\beta$ -N-アセチルヘキソサミニダーゼ (BbhI と BbhII) により非還元末端より順次切断され資化される<sup>6)</sup>。これら2種の4糖基本骨格はしばしばフコースやシアル酸の付加による修飾を受けている。山本らはこれらを切断除去する特異性の異なる2種の $\alpha$ -L-フコシダーゼ (AfcA と AfcB) <sup>7)</sup> と $\alpha$ -シアリダーゼ (SiaBb2) <sup>8)</sup> を見いだしており、これら菌体外グリコシダーゼの協調的な働きにより HMO のすべての構造を菌体表面付近で分解して、利用する戦略を取っていることが明らかになった。

上記の2種のビフィズス菌と一風異なるのが *B. breve* である。本菌はラクト-N-ビオース/ガラクト-N-ビオースのトランスポーターや菌体内のホスホリラーゼは有しているが、これら2糖を遊離させる菌体外グリコシダーゼを持たないようである。これらの2糖は遊離の形で母乳中に存在しないため、どうやら本菌は他の腸内細菌が分解したオリゴ糖のおこぼれをちゃっかり横から奪い取って増殖しているようである。しかしながら、本菌は新生児の糞便から最初に単離されるビフィズス菌である場合も多く、われわれが未知の他の戦略を駆使しているのかもしれない。

- 1) Zivkovic, A. M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, doi: 10.1073/pnas.1000083107 (2011).
- 2) Sela, D. A. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 18964 (2008).
- 3) Wada, J. *et al.*: *Appl Environ Microbiol.*, **74**, 3996 (2008).
- 4) Suzuki, R. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **283**, 13165 (2008).
- 5) Kitaoka, M. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 3158 (2005).
- 6) Miwa, M. *et al.*: *Glycobiology*, **20**, 1402 (2010).
- 7) Ashida, H. *et al.*: *Glycobiology*, **19**, 1010 (2009).
- 8) Kiyohara, M. *et al.*: *Glycobiology*, **21**, doi: 10.1093/glycob/cwq175 (2011).