

寄生？ 監禁？ 共存？ —したたかなのは、腸内細菌か、我われ宿主か—

藤井 宣晴

ヒトの腸内には、100種類以上・100兆個以上もの細菌が常在する。もちろん細菌は元から腸内にいたわけではなく、外部環境から口などを介して入り込み、そこに住み着いたのである。腸内細菌は、我われが摂取した食物を生命維持や増殖のための栄養源としている。そのお返しとばかりに、腸内細菌は代謝の過程で、我われが苦手とする多糖類の消化を助けたり、ビタミンBやKを産生してくれたりする。よって、腸内細菌とその宿主である我われは、うまく共存しているかのように見える。

あるいは、宿主が腸内細菌を監禁・軟禁していると考えられることは可能であろうか？ そもそも腸内細菌は外部環境からの侵入者なので、本来ならば免疫系によって異物と認識され排除される対象のはずである。しかし実際は、宿主の身体を構成する細胞（約60兆個）よりも多くの細菌（100兆個以上）が腸内に生息しており、それを許すメカニズムは謎であった。九州大学の川畑俊一郎教授のグループは、宿主が自身の免疫系を腸内細菌に対して寛容にする（攻撃しないようにする）ことで、細菌が排除されるのを防いでいることを発見したり、川畑グループはショウジョウバエを用いた実験で、トランスグルタミナーゼという酵素の発現を遺伝子工学の手法で阻害すると、ハエの寿命が短くなることに気づいた。その原因を追究したところ、トランスグルタミナーゼは普段、腸内細菌を攻撃する免疫ペプチドの産生を抑制していることがわかった。実験では酵素による抑制を解いたがために、免疫系は腸内細菌への寛容さを失って攻撃を開始し、細菌の種類や数のバランスが崩れ寿命が短縮してしまったのだ。宿主は、免疫を弱めてまで腸内細菌の居住環境を整え、細菌を受け入れているかのようにも見える。また、腸内細菌の中には寒天培地などを使い体外で培養することが難しい種類のものも少なくない²⁾。これは宿主による甘やかし戦略で、細菌を外部環境に適応できない性質に変えてしまったという説もある。これらを踏まえるとむしろ腸内細菌は我われ宿主に軟禁されているという考え方もできる。

あるいは、両者の関係はもっと寄生に寄ったものと考えられることは可能であろうか？ がん研究所の大谷直子主任研究員のグループは、一見なんの関連もなさそうな腸内細菌が、肥満と肝臓がん発症を結びつける存在であるこ

とを報告している³⁾。マウスに発がん刺激を加えたうえで高脂肪食を長期間摂取させたところ、肝臓の細胞で、細胞老化関連分泌現象（Senescence Associated Secretory Phenotype; SASP）タンパク質の発現が増加した。SASPタンパク質とは、老化した細胞から分泌されるようになる炎症性サイトカインなどの総称で、近傍の細胞に作用して発がんを促進する。さらに同グループは、肥満したマウスでは腸内細菌の中でも、2次胆汁酸の一つデオキシコール酸を産生する種類（*Clostridium* クラスター XI に属する細菌）の割合が著しく上昇することに気づいた。デオキシコール酸は、細胞にDNA損傷を生じさせ、発がんを促進する可能性が報告されていた物質である。そこで肥満マウスに体内のデオキシコール酸を低下させる処置をしたところ、SASPタンパク質の発現およびがん発症率は著しく低下した。通常食を過剰に摂取した遺伝性肥満マウスでも同様の結果が得られたことから、高脂肪食自体が悪者ではなく、肥満することが問題であると考えられた。つまり肥満による肝がんは、肥満 → デオキシコール酸産生腸内細菌の増殖 → 循環血液中のデオキシコール酸濃度の上昇 → 肝細胞のDNA障害 → 肝細胞からSASPタンパク質が分泌 → 肝細胞のがん化、の機序で発症することが明らかにされた。このように腸内細菌のバランスが崩れるとがんの発症など宿主の生命活動に大きな影響を与えることもあり、そのバランスを崩さないような健康的な生活を細菌は宿主に望んでいるのかもしれない。このような腸内細菌と疾病の関係は、がんに限らず、糖尿病から精神疾患にまで言及されるようになってきている。

腸内細菌に関する研究は、著しい広がりや深まりを見せており、その正体と存在意義が、おぼろげながらも輪郭を現してきた感がある。本稿ではその様子を、「寄生・監禁・共生」の言葉で表現した。もちろん、想像力をたくましくした、実際の科学的根拠からは飛躍した表現である。そんな飛躍を試みたくなるほど、腸内細菌と宿主の関係は、不思議に満ちていて面白い。

- 1) Shibata, T. *et al.*: *Sci. Signal.*, **6**, p. ra61 (2013).
- 2) Wilson, K. H. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **62**, 2273 (1996).
- 3) Yoshimoto, S. *et al.*: *Nature*, **499**, 97 (2013).