

## 母乳オリゴ糖によって支えられる腸内細菌と宿主の共生

阪中 幹祥

ヒトの腸管内には、数百種類、約100兆個にも及ぶ細菌が腸内細菌叢を形成している。近年、腸内細菌叢は、その宿主の健康（たとえば、寿命、認知力、肥満度）にさまざまな影響を及ぼすことが科学的に実証されるようになり、「もう一つの臓器」と呼ばれるほど脚光を浴びている。

母乳栄養児の腸管内ではヒトの健康に有用なビフィズス菌が優勢な細菌叢が形成される。これは、ビフィズス菌が他の腸内細菌と比較して母乳に含まれるオリゴ糖（ヒト母乳オリゴ糖）を効率良く利用できるからと考えられている。ヒト母乳オリゴ糖はラクトース、脂質に次いで三番目に多く人乳に含まれる固形成分である。本オリゴ糖の骨格はグルコース (Glc), ガラクトース (Gal), *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) から構成されている。さらに、フコース (Fuc) やシアル酸による修飾も受けることがあるため、多様な構造 (100種類以上) を有している。その中でも代表的なヒト母乳オリゴ糖として、2'-フコシルラクトース (Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-4Glc), ラクト-*N*-テトラオース (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc), ラクト-*N*-フコペンタオース I (Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc), ラクト-*N*-ジフコヘキサオース I (Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-3[Fuc $\alpha$ 1-4]GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc) などがあげられ、これらのオリゴ糖をどのような分子機構でビフィズス菌が利用しているのかを解明するための研究がこれまで盛んに行われている<sup>1)</sup>。

ビフィズス菌の一種 *Bifidobacterium bifidum* はフコシダーゼ、シアリダーゼ、ラクト-*N*-ビオシダーゼなどの細胞外糖質分解酵素を持っており、多種類のヒト母乳オリゴ糖を細胞外で分解し、その分解産物の一部を菌体内に取り込むことが可能である<sup>1)</sup>。その一方で、他の多くのビフィズス菌種は上記の細胞外糖質分解酵素を持っていないが、ある種のヒト母乳オリゴ糖を直接菌体内に取り込み可能なトランスポーターを有していることが多い。最近、*Bifidobacterium breve* のいくつかの株は2'-フコシルラクトースを含むさまざまなフコシルラクトースを ATP-binding cassette トランスポーターを介して直接菌体内に取り込めることが分かり、本トランスポーターがビフィズス菌優勢な細菌叢の形成に関与していることが示された<sup>2)</sup>。興味深いことに、乳児腸管内にフコシルラクトースを利用可能なビフィズス菌が優勢であると、腸管内の酢酸量が多いことも報告されている。ビフィズ

ス菌は酢酸産生菌であり、酢酸を通じて宿主の感染防御能を高めていることから<sup>3)</sup>、フコシルラクトースはビフィズス菌を介して宿主に有益な効果を発揮する重要な因子といえる。

フコシルラクトースだけでなく、母乳に含まれるシアリル化オリゴ糖（シアル酸が付加されたオリゴ糖）も腸内細菌叢を介して宿主に有益な効果をもたらす。Charbonneauら<sup>4)</sup>は、マラウイ人において、発育不良の乳児をもつ母親と比較して、健康な乳児をもつ母親の母乳には、ヒト母乳オリゴ糖（特にシアリル化オリゴ糖）が多く含まれていることを明らかにした。さらに、牛の母乳オリゴ糖（主成分はシアリル化オリゴ糖）を、乳児由来の約20種の腸内細菌を有するマウスに摂取させるとマウスの成長が促進されるが、別のオリゴ糖（イヌリン）を摂取させた場合や腸内細菌が存在しない無菌マウスに牛の母乳オリゴ糖を摂取させた場合はマウスの成長促進が生じないことが示された。したがって、牛の母乳オリゴ糖（シアリル化オリゴ糖）の摂取による宿主の成長促進は、腸内細菌叢依存性であるといえ、腸内細菌によるシアリル化オリゴ糖分解の重要性が窺える。意外なことに本論文では、シアリル化オリゴ糖の分解には、ヒト母乳オリゴ糖の分解菌としてこれまで注目されてきたビフィズス菌というよりもむしろ *Bacteroides* 属細菌が関わっている、すなわち、*Bacteroides* 属細菌がシアリダーゼによりシアリル化オリゴ糖を細胞外で分解していることが示唆されている。

*Bacteroides* 属細菌は母乳栄養児の腸管内では決して優勢とはいえないが、最近、本菌はヒト母乳オリゴ糖を比較的効率良く利用できることが実験的に証明されている<sup>5)</sup>。今後、ビフィズス菌だけでなく腸内細菌叢全体におけるヒト母乳オリゴ糖の利用機構を解明していくことは、母乳オリゴ糖を介した腸内細菌と宿主の共生を真に理解するために必須といえるだろう。

- 1) Katayama, T.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **80**, 621 (2016).
- 2) Matsuki, T. et al.: *Nat. Commun.*, **7**, 11939 (2016).
- 3) Fukuda, S. et al.: *Nature*, **469**, 543 (2011).
- 4) Charbonneau, M. R. et al.: *Cell*, **164**, 859 (2016).
- 5) Marcobal, A. et al.: *Cell Host Microbe*, **10**, 507 (2011).