

## シアル酸をめぐる腸内での競争

西山 啓太

シアル酸が高級食材のウミツバメの巣に豊富に含まれていることは有名であるが、ヒト生体内において、シアル酸が結合した糖鎖は、細胞の接着や相互認識など種々の生命現象に深く関わっている。今回は、腸内細菌の“餌”としてのシアル酸に着目して話を進めてみたい。

Mucolytic bacteria (ムチン分解菌)とは、消化管ムチンを分解し、炭素源として利用する細菌の総称である。ムチンは、タンパク質骨格に、複数の糖鎖が枝状に結合したグライコフォームと呼ばれる不均一な構造をとる。とくに、ヒト消化管下部のムチンは、糖鎖の非還元末端にシアル酸が付加され、強く負に帯電する。これにより、宿主や微生物のグリコシダーゼやプロテアーゼの基質結合性が低下し、結果としてムチンが分解されることを防いでいる。したがって、ムチン分解菌がムチンを利用するためには、シアリダーゼによるシアル酸の切断が重要となる。一方、ムチン分解により生じるシアル酸は、特定の細菌の炭素源として利用され、腸内では、シアル酸の供給菌と利用菌が絶妙なバランスを保ちながら共生している。一方、この共生関係が崩れ、腸内での遊離シアル酸量に変化が生じた場合、病原細菌の感染リスクが高まるのが生体レベルでわかってきた。

常在細菌叢を持つマウスへの抗生剤の投与は、細菌叢のバランス異常を招き、腸内での遊離シアル酸濃度が一過的に上昇する。その結果、シアル酸異化経路をもつ病原細菌である *Clostridium difficile* や *Salmonella Typhimurium* が増加し、感染の悪化を招く可能性が報告された<sup>1)</sup>。すなわち、細菌叢のバランス異常に伴う病原細菌の増加には、ムチン分解菌に由来する遊離シアル酸の量的変動が関与することが示された。そこで、Huangらは、ムチン分解菌のシアリダーゼを標的にした感染予防を報告している<sup>2)</sup>。デキストラン硫酸ナトリウムを用いて腸炎を誘導したマウスの腸管では、シアリダーゼを有する *Bacteroides vulgatus* が増加しており、それに伴う遊離シアル酸濃度の上昇、さらにシアル酸異化能を有する *Escherichia coli* の顕著な増加が観察された。*E. coli* は炎症性サイトカインの生産を刺激することで腸炎を悪化させるが、シアリダーゼ阻害剤の投与が、*E. coli* の増殖抑制を介した腸炎の緩和に効果的であることが示されている。

実は、このようなシアル酸を介した栄養共生は、プロバイオティクスとしてお馴染みの *Bifidobacterium* 属細菌(ビフィズス菌)でも報告されている<sup>3)</sup>。ビフィズス菌には、シアリダーゼをもつ *Bifidobacterium bifidum* とシアル酸異化経路をもつ複数の菌種が存在し、同属間で

栄養共生が成立する。興味深いことに、これらの菌種は、乳幼児の細菌叢で共通して検出されること、さらに、*B. bifidum* のシアリダーゼにより切り出されたシアル酸は、培養環境中の他の糖成分が減少するにつれ、シアル酸異化能を有する他種ビフィズス菌に利用されるようになる。これは、糖成分を同属間で最大限に利用し、乳幼児に特徴的なビフィズス菌優勢の細菌叢を形成する戦略のひとつだろう。

ムチンを構成する糖のなかで、シアル酸の量は決して多くはない。しかしながら、膨大な数の腸内細菌がせめぎ合う競争環境において、シアル酸という“おこぼれ”を利用できれば、腸内での他の細菌種との栄養競合を回避できる。ここに、隙あらば増殖しようという細菌のたくましい生存戦略を垣間見ることができる。一方、これら特異な栄養資化性を利用し、たとえば、シアル酸を資化する病原細菌に対してビフィズス菌を作用させることで、シアル酸の栄養競合を介した感染予防への応用も期待できるだろう。

さらに、これまで示したような細菌によるシアル酸代謝は、腸内細菌を介したヒトの健康維持と密接に関連することもわかってきた。無菌動物に特定の腸内細菌を移植し、そこにシアリル化オリゴ糖を投与した研究では、*Bacteroides fragilis* などムチン分解菌によるシアリル化オリゴ糖の分解がきっかけとなり、シアル酸を介した栄養共生が生まれ、連鎖的に細菌群の代謝が変化することが示された。この変化に由来する代謝産物は、乳幼児のカルニチン代謝を増強し成長を促進させるという<sup>4)</sup>。このように、シアル酸のやり取りが細菌間だけではなく、細菌と宿主間のように種を超えて影響を及ぼすことが明らかにされつつある。最近、海藻に含まれるポルフィランという多糖の摂取を介して、ポルフィラン資化性細菌の腸内での定着をコントロールできることが示された<sup>5)</sup>。これと同様に、シアル酸が特定の細菌の腸管への定着や腸内細菌叢の恒常性維持に大きく寄与していることは紛れもない事実であり、シアル酸をめぐる腸内での競争の仕組みを一つひとつ紐解いていくことの重要性を益々感じる。

- 1) Ng, K. M. *et al.*: *Nature*, **502**, 96 (2013).
- 2) Huang, Y. L. *et al.*: *Nat. Commun.*, **6**, 8141. (2015).
- 3) Nishiyama, K. *et al.*: *MBio*, **8**, e00928 (2017).
- 4) Charbonneau, M. R. *et al.*: *Cell*, **164**, 859 (2016).
- 5) Shepherd, E. S. *et al.*: *Nature*, **557**, 434 (2018).