

## 腸内細菌の定着とクォーラムセンシング

河原 一樹

近年、爆発的に発展している腸内細菌叢研究は、各種イメージング技術や次世代シーケンサーなどの技術革新も相まって、驚くような成果を日々生み出している。最近の試算によれば、ヒトの総細胞数の約1.3倍もの数の細菌が我々の体に存在し<sup>1)</sup>、腸管内に限っても約1,000種類、およそ100兆個以上の腸内細菌が安定なコミュニティを形成している。このこと自体がすでに驚異的であるが、多様な生活背景をもつ人々や、多くの患者から採取した糞便サンプルから得られる膨大な情報から、腸内細菌叢の変動がさまざまな疾患と関連することも明らかになっており、腸内細菌叢の理解と制御についての関心は高まる一方である。

しかしながら、これまでの腸内細菌叢研究は、次世代シーケンサーなどによる細菌組成の解析が中心であり、それによって難培養性細菌を多く含む腸内細菌叢の全容を見事に浮かび上がらせたものの、腸内細菌叢を構成する各細菌が“どのようにして自分の居場所を発見し、そこに定着しているのか？”という問いに関しては、未だ多くが謎に包まれていることには注意したい。したがって、現在行われている腸内細菌叢制御に向けた取り組みの多くは、メカニズムの理解が進んでいない。たとえば、腸内細菌叢の乱れを復元するための革新的手法と期待されている糞移植は、移植した細菌叢が必ずしも定着するわけではなく、その治療効果について不透明な部分も多い。また、一般の人々にもなじみ深い、腸内細菌叢のバランスを改善することにより人に有益な作用をもたらす生きた微生物を含む食品であるプロバイオティクス食品（筆者も毎日欠かさず食べている）についても、摂取による効能の例として免疫の働きを強めることや病原体の感染を抑える作用が以前から注目されている。しかし常在腸内細菌叢との親和性や宿主免疫バリアの問題などから定着する菌数が少ないことも指摘されており、その効果のメカニズムは明らかではない。

これらの定着をめぐる問題に関して、最近、興味深い

研究成果が*Nature*誌に報告された<sup>2)</sup>。米国国立衛生研究所の研究者を中心とした研究グループによれば、プロバイオティクス的一种であるバチルス (*Bacillus*) 属の細菌が、薬剤耐性菌として問題になっている黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の腸内での定着を顕著に阻害するとのことである。興味深いのは、バチルス属の細菌が分泌するフェンギシン (fengycin) と呼ばれる環状のリポペプチドが、黄色ブドウ球菌のクォーラムセンシングで働くシグナル分子である自己誘導因子ペプチドの環状構造を模倣しており (図1)、当該ペプチドの膜受容体への結合を阻害することで定着阻害能を発揮していることである。

この研究成果は、周囲の個体群密度を感知して遺伝子発現の制御を行う細菌のクォーラムセンシング (クォーラム “quorum” とは、本来、議会で議決に要する定足数を意味) が、腸内での定着に関与することを実証した点で重要であるだけでなく、これまで科学的なエビデンスに乏しかったプロバイオティクスが、実際に病原菌の感染を阻害することを実験的に証明した点でも意義深い。個人的には、フェンギシンが細菌から分泌される物質 (しかも環状でプロテアーゼ耐性) であることから、摂取したプロバイオティクスが必ずしも腸内に長期間定着しなくとも、継続摂取により効果が表れる可能性を持つという点で、妙に腑に落ちるところがある。腸内細菌叢の乱れで発症することが有名な *Clostridium difficile* 感染性腸炎に対して、細菌を通さないフィルターを通した糞便を経鼻空腸チューブにより腸内に注入しても治療効果が認められたという報告もある<sup>3)</sup>。やはり、外部から腸内に菌が与えられた場合には、限られた餌 (栄養成分) を取り争う過酷な生存競争を乗り越えて定着している常在細菌叢に割って入ることは難しく、定着を実現するには工夫が必要になるのだろうか。

今後、細菌のコミュニケーション手段であるクォーラムセンシング<sup>4)</sup>を理解し、さまざまな制御分子を用いることで、腸内細菌叢を意のままに操ることができるようになるのか、気になるところである。

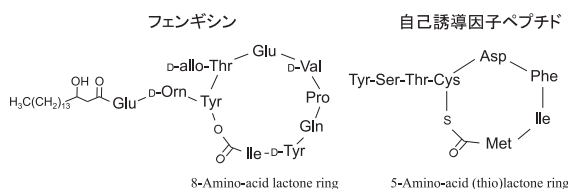


図1. フェンギシンと自己誘導因子ペプチドの化学構造<sup>2)</sup>

- 1) Sender, R. *et al.*: *Cell*, **164**, 337 (2016).
- 2) Piewngam, P. *et al.*: *Nature*, **562**, 532 (2018).
- 3) Otto, S. J. *et al.*: *Gastroenterology*, **152**, 799 (2017).
- 4) Whiteley, M. *et al.*: *Nature*, **551**, 313 (2017).