



2017年4月21日

報道関係者各位

慶應義塾大学

腸内細菌叢の成熟化が乳幼児期の腸管感染抵抗性をもたらすことを発見

—特定の腸内細菌の獲得が腸管感染症予防のカギ—

慶應義塾大学、ミシガン大学（米国）、シカゴ大学（米国）、は、乳幼児期の腸内細菌叢（注1）の成熟化が腸管感染抵抗性に重要であることを明らかにしました。これは慶應義塾大学薬学部の金 倫基（きむ ゆんぎ）准教授（前ミシガン大学医学部病理学部門研究員）、慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）の福田 真嗣（ふくだ しんじ）特任准教授（JST さきがけ研究者）、ミシガン大学医学部病理学部門の Gabriel Núñez（ガブリエル ヌネッツ）教授・坂本 啓（さかもと けい）博士研究員、シカゴ大学病理学部門の Cathryn R. Nagler（キャスリン ナグラ）教授、を中心とする研究グループの成果です。

乳幼児は腸管病原菌に対して感染しやすい（感受性が高い）ことが知られていますが、その詳細なメカニズムについては未だ不明な点が多く残されていました。今回研究グループは、腸内細菌を全く持たない無菌マウスを無菌環境下で飼育し、メタボローム解析（注2）技術を駆使することで、乳幼児の腸管感染に対する高い感受性は、乳幼児の腸内細菌叢が未成熟であることに起因することを明らかにしました。また、この乳幼児の腸管病原菌感染に対する高い感受性は、クロストリジウム目菌群の欠如によることも明らかにしました。さらに、乳幼児の未成熟な腸内細菌叢から産生される代謝物質が、クロストリジウム目菌群の腸内での増殖を促進することで、腸管感染抵抗性もたらされることも明らかにしました。

本研究は、乳幼児期に腸管感染症の感受性が高いことの一因として腸内細菌叢が未成熟であることを明らかにしたものであり、今後は乳幼児の腸管感染抵抗性を強化するために、腸内細菌叢をターゲットにした新たな予防・治療法開発等の臨床応用への発展が期待されます。本研究成果は、2017年4月21日（米国東部時間）に国際学術誌 *Science* 電子版に掲載されます。

1. 本研究のポイント

- ・乳幼児は腸管病原菌感染に対して高い感受性を示す。
- ・乳幼児の腸管病原菌感染に対する高い感受性は、腸内細菌叢が未成熟なことに起因する。
- ・腸内細菌叢の成熟に伴い増えてくるクロストリジウム目菌群が腸管病原菌感染の抵抗性を強化する。
- ・乳幼児の腸内細菌叢から産生される代謝物質がクロストリジウム目菌群の増殖を促す。

2. 研究の背景

乳幼児は腸管病原菌感染に対して感染しやすい（感受性が高い）ことが知られていますが、これは免疫系が未成熟であることがその要因と考えられていました。しかし近年、この免疫系の発達や腸管病原菌に対する感染防御に腸内細菌叢が重要な役割を果たしていることが次第に明らかになってきました。腸内細菌叢は生後3年の間にダイナミックな変化を遂げ、大人型のものへと成熟して

いくことが知られています。しかしこの過程で腸内細菌叢が腸管病原菌に対する感染抵抗性にどのように寄与しているのかについては未だ不明な点が多く残されていました。

3. 研究の内容・成果

本研究では、無菌環境下で飼育され、腸内細菌をもたない無菌の成獣マウスの腸管内に、乳児マウスおよび成獣マウス由来の腸内細菌叢を移植する実験手法を用いることにより、腸管病原菌感染における腸内細菌叢の役割について解析しました。その結果、腸内細菌叢による病原菌への感染抵抗性は、乳児期の腸内細菌叢では低く、成獣期の腸内細菌叢では高いことが分かりました（図1）。

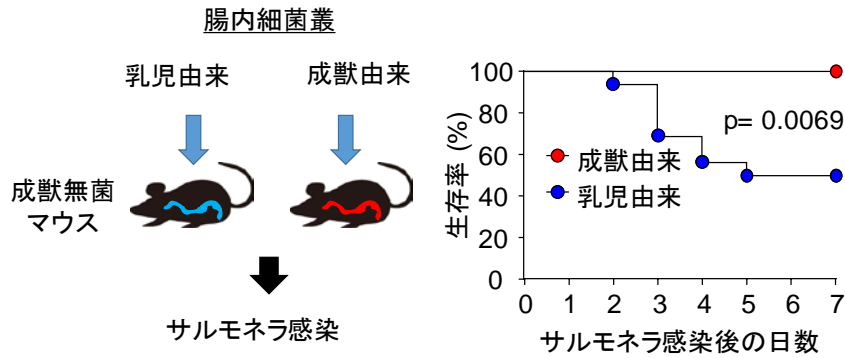


図1. 乳児マウス由来の腸内細菌叢を持つマウスでは、サルモネラに対する感染抵抗性が低い。

この乳児の腸内細菌叢による腸管病原菌に対する定着抵抗性（コロナイゼーションレジスタンス：以下CR（注3））の低下は、成獣マウス腸内の優勢菌群であるクロストリジウム目菌群の欠如によることが、腸内細菌叢のメタゲノム解析により明らかになりました。実際に、乳児の腸内細菌叢を腸管内に定着させた成獣マウスにクロストリジウム目菌群を経口投与することで、腸管病原菌に対するCRが高くなり、病原菌感染による腸管組織傷害も抑えられましたが、別の優勢菌群であるバクテロイデス目菌群の経口投与ではそのような効果は見られませんでした（図2）。さらに乳児マウスにおいても、クロストリジウム目菌群の経口投与により腸管病原菌に対する感染抵抗性が強化されました。

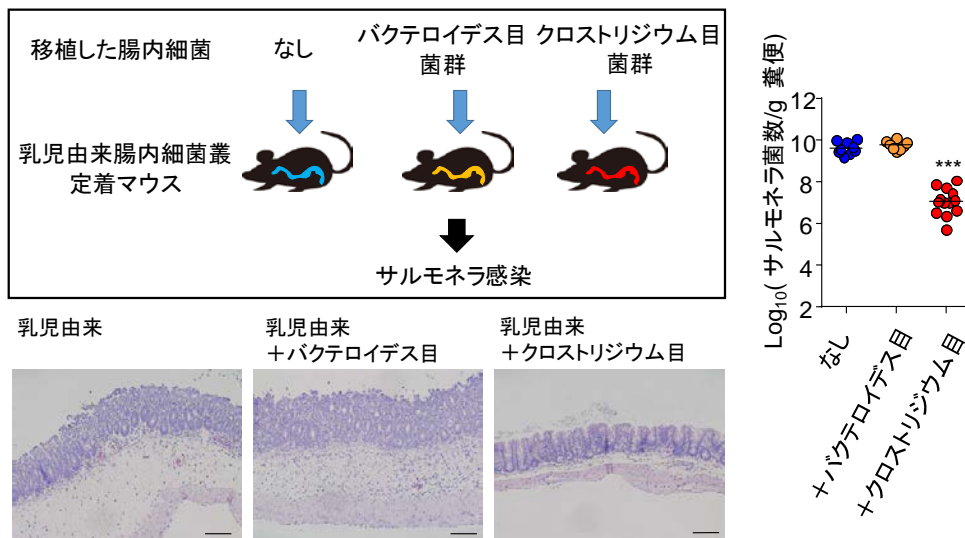


図2. クロストリジウム目菌群はサルモネラに対する感染抵抗性を高くする。

このように、クロストリジウム目菌群は、腸管病原菌に対する宿主のCRを強化しますが、クロストリジウム目菌群のみでは無菌マウスの腸管内で効率的に増えることができず、乳児の腸内細菌叢の存在によってその増殖が促進されました（図3）。腸管内容物のメタボローム解析の結果、乳児の腸内細菌叢から産生される代謝物質が、クロストリジウム目菌群の腸管内での増殖を促進することが明らかになりました。

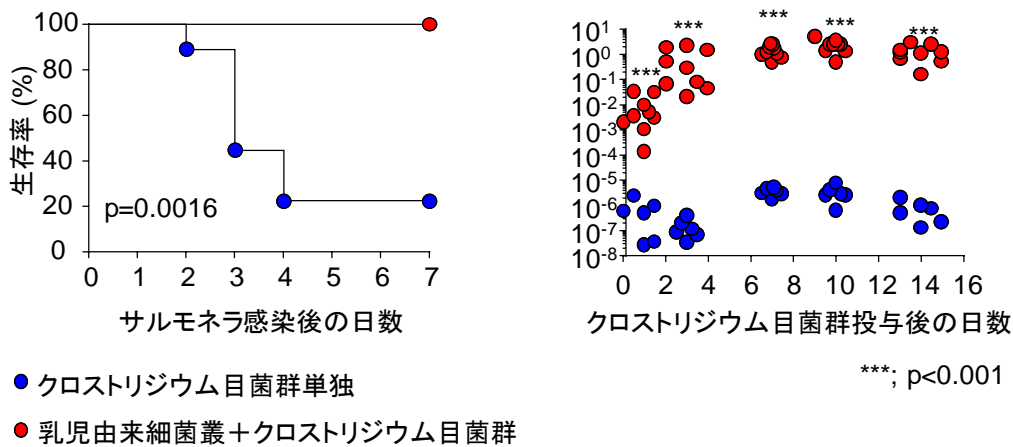


図3. クロストリジウム目菌群はサルモネラ感染に対する抵抗性を強化するが、その腸内での増殖には乳児由来の腸内細菌叢が必要である。

以上の結果から、乳幼児期における腸管病原菌感染症の予防には腸内細菌叢が重要であり、特にクロストリジウム目菌群が腸管病原菌に対する感染抵抗性を高めるのに重要な役割を担っていることが明らかになりました（図4）。

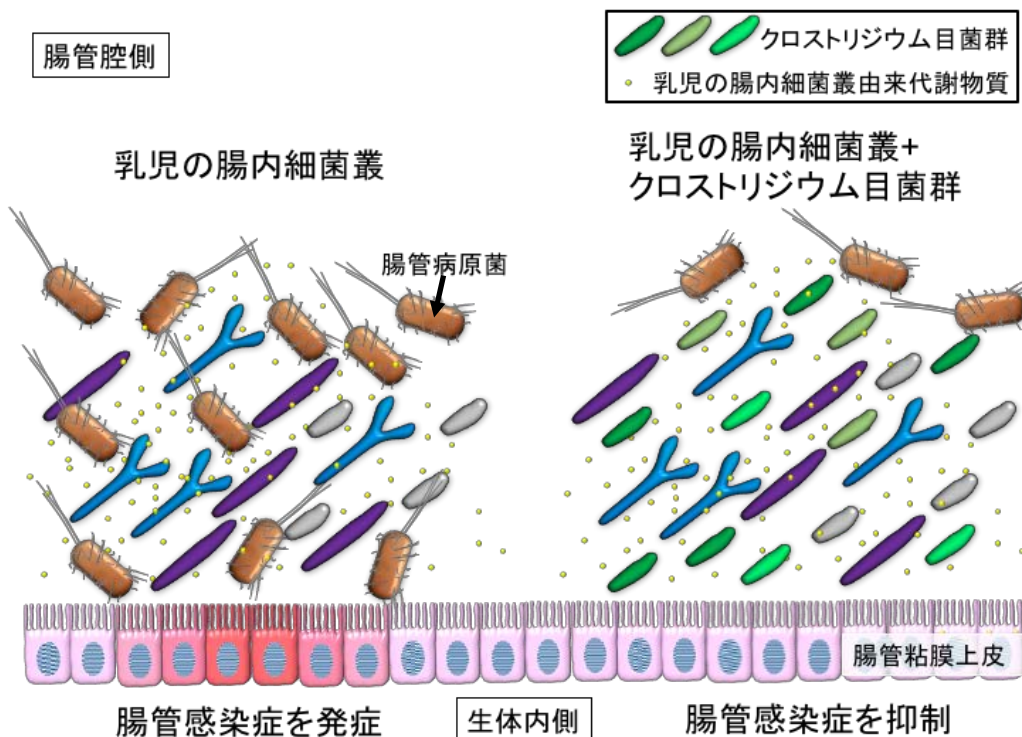


図4. クロストリジウム目菌群は、乳児の腸内細菌叢から産生される代謝物質によって腸内での増殖が促進され、腸管病原菌感染の抵抗性を強化する。

本研究は、乳幼児期に腸管感染症の感受性が高いことの一因として腸内細菌叢が未成熟であることを明らかにしたものであり、今後は乳幼児の腸管感染抵抗性を強化するために、腸内細菌叢をターゲットにした新たな予防・治療法開発等の臨床応用への発展が期待されます。本研究成果は、2017年4月21日（米国東部時間）に国際学術誌 *Science* 電子版に掲載されます。

<原論文情報>

Yun-Gi Kim*†, Kei Sakamoto*, Sang-Uk Seo, Joseph M. Pickard, Merritt G. Gilliland III, Nicholas A. Pudlo, Matthew Hoostal, Xue Li, Thomas D. Wang, Taylor Feehley, Andrew T. Stefka, Thomas M. Schmidt, Eric C. Martens, Shinji Fukuda, Naohiro Inohara, Cathryn R. Nagler, Gabriel Núñez† (*筆頭著者、†責任著者)
Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens. *Science* (2017)
DOI: 10.1126/science.aag2029

<用語説明>

(注1) 腸内細菌叢：腸内に生息する細菌集団のこと。一定のバランスを保ちながら複雑な微生物生態系を形成している。

(注2) メタボローム解析：生体内の低分子化合物を網羅的に解析する技術で、糖や有機酸、アミノ酸の他、代謝活動によって作り出された代謝物質を網羅的に調べる手法。生体内の代謝動態の包括的理解だけでなく、創薬やバイオマーカー探索にも活用されている。

(注3) コロナイゼーションレジスタンス：常在微生物が外来の病原微生物の定着（colonization）に抵抗性（resistance）を示すメカニズムの総称であり、定着抵抗性、感染抵抗性とも言う。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部、山形県内各社等に送信させていただきます。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学薬学部 生化学講座
准教授 金 倫基（きむ ゆんぎ）
TEL：03-5400-2671 FAX：03-5400-2697
E-mail：ykim@keio.jp

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科
先端生命科学研究所
特任准教授 福田 真嗣（ふくだ しんじ）
TEL：0235-29-0528 FAX：0235-29-0574
E-mail：sfukuda@sfc.keio.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾広報室（菊地）
TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640
E-mail：m-koho@adst.keio.ac.jp
<https://www.keio.ac.jp/>

慶應義塾大学先端生命科学研究所
渉外担当 佐藤 明子（さとう あきこ）
TEL：0235-29-0802 FAX：0235-29-0809
E-mail：office@ttck.keio.ac.jp