



2019年11月7日

報道関係者各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所

腸内細菌の代謝嗜好性を標的にした次世代栄養療法実現の可能性 —食事由来アミノ酸制御で炎症腸管での潜在的病原細菌の増殖を抑制—

ミシガン大学医学部（米国ミシガン州）消化器内科の鎌田信彦博士、北本祥博士、慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）の福田真嗣特任教授、およびクレルモン・オーヴェルニュ大学（フランスオーヴェルニュ州）のニコラ・バーニッシュ教授らを中心とする国際共同研究グループは、食事由来のアミノ酸の制御が、炎症腸管における潜在的病原細菌の増殖を抑制するのに重要であることを明らかにしました。本研究結果の詳細は、国際科学誌「Nature Microbiology」のオンライン版に2019年11月4日（米国東部時間）に掲載されました。

1. 研究のポイント

- (1) 炎症期の腸管において腸管接着性侵入性大腸菌 AIEC (Adherent-invasive Escherichia coli) は自身の代謝嗜好性を「炭水化物（糖類）」から「アミノ酸（特にセリン）」に変化させることで、腸管内での細菌競合に打ち勝ち炎症腸管での増殖優位性を獲得することを発見しました。
- (2) “食事由来”のセリン含有量を減らすことで、炎症期の腸管における病原性大腸菌 AIEC の栄養源を奪い、増殖の抑制ひいては腸炎の病態改善が可能であることを明らかにしました。

2. 研究背景

潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患 IBD (Inflammatory Bowel Diseases) (注1) は、腸管慢性炎症を特徴とする原因不明の難治性腸疾患です。近年、欧米だけでなく日本においても患者数が増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想されています。これまでの研究により IBD 患者の腸管には、腸管接着性侵入性大腸菌 (AIEC) (注2) と言われる病原性大腸菌が多く存在することが報告され、IBD の病態形成に関与する可能性が示唆されています。しかし、どのように AIEC が炎症腸管で増殖して定着するかについては、未だ不明な点が多く解明すべき課題となっていました。

3. 研究の内容

今回、ミシガン大学、慶應義塾大学、クレルモン・オーヴェルニュ大学を中心とした国際共同研究グループは、クローン病患者から単離された AIEC 株を無菌マウスの腸管に定着させたのち、非炎症腸管と炎症腸管における遺伝子発現を比較することで、AIEC が炎症腸管に効率的に定着するために必要な遺伝子群の同定を試みました。その結果、AIEC は炎症期には、自身の代謝嗜好性を炭水化物代謝からアミノ酸代謝（特にセリン（注3）代謝）に変化させることで常在大腸菌のような競合細菌との栄養素の取り合いに打ち勝つ能力を有することを発見しました。さらに、腸管内のセリン濃度が食事性アミノ酸の摂取量により制御できることを利用して、短期的な低濃度セリン食によって宿主に影響を与えることなく、炎症腸管における AIEC の増殖抑制、ひいては腸炎の病態改善が可能であることを示しました（概要図参照）。

4. 今後の展望

現在、IBD 患者の再燃予防および寛解維持を目的として、タンパク性抗原や難消化性多糖を除去した成分栄養剤による経腸栄養療法（注4）が広く行われています。今後、本研究の成果を応用することで、より安全で効果的な次世代栄養療法の開発が期待されます。さらに本研究で同定された AIEC のアミノ酸代謝経路を標的とした IBD の予防・治療薬の開発も期待されます。同時に特定の病

原性細菌の環境適応能力とその治療戦略の一例を明らかにした本研究は、近年注目されているヒトの健康維持や疾患予防を目的とした“腸内細菌叢の制御”を目指した分子基盤解明の一助になると考えられます。

5. 研究論文について

タイトル： Dietary L-serine confers a competitive fitness advantage to Enterobacteriaceae in the inflamed gut.

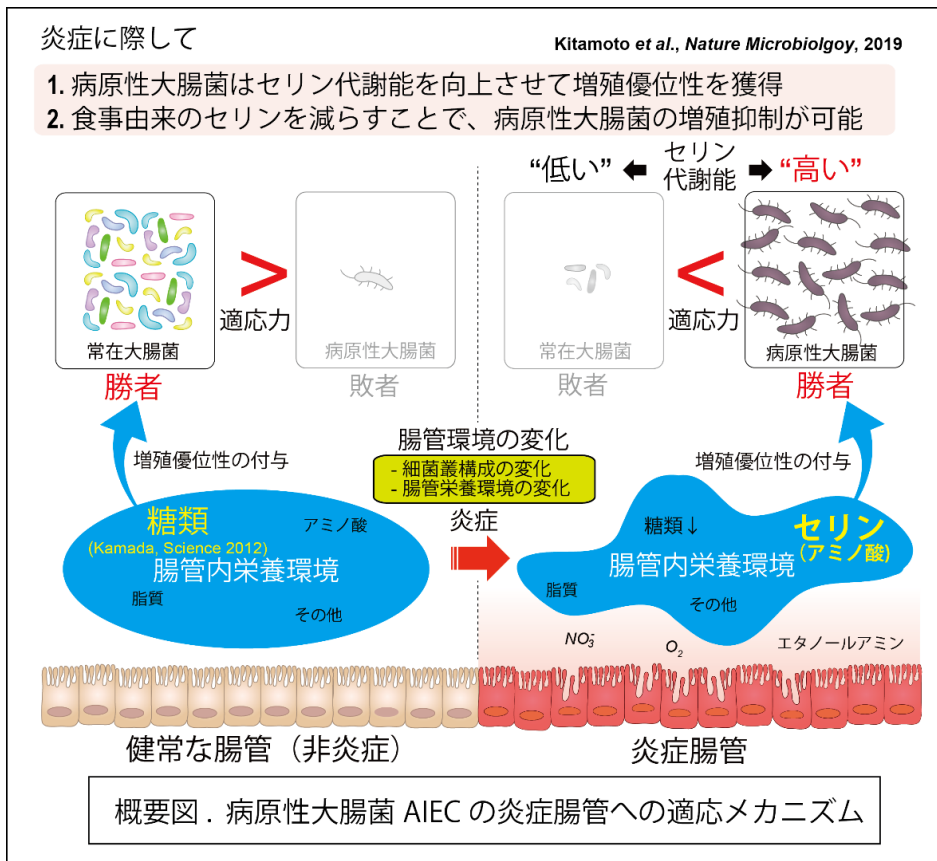
著者名： Sho Kitamoto*, Christopher J. Alteri, Michael Rodrigues, Hiroko Nagao-Kitamoto, Kohei Sugihara, Stephanie D. Himpfl, Malak Bazzi, Mao Miyoshi, Tatsuki Nishioka, Atsushi Hayashi, Tina L. Morhardt, Peter Kuffa, Helmut Grasberger, Mohamad El-Zaatari, Shrinivas Bishu, Chiharu Ishii, Akiyoshi Hirayama, Kathryn A. Eaton, Belgin Dogan, Kenneth W. Simpson, Naohiro Inohara, Harry L.T. Mobley, John Y. Kao, Shinji Fukuda, Nicolas Barnich, and Nobuhiko Kamada† (*筆頭著者、†責任著者)

掲載誌名： Nature Microbiology
DOI: 10.1038/s41564-019-0591-6

本研究は、下記の支援を受けて行われました。

- ・国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）
- ・独立行政法人日本学術振興会（JSPS）
- ・公益財団法人 上原記念生命科学財団
- ・National Institutes of Health (NIH)
- ・University of Michigan Clinical and Translational Science Awards Program (CTSA)
- ・Kenneth Rainin Foundation (KRF)
- ・Crohn’s and Colitis Foundation (CCF)
- ・Université Clermont Auvergne Inserm (U1071) and INRA (USC-2018)

【概要図】



【用語説明】

- 注1 炎症性腸疾患 IBD (Inflammatory Bowel Diseases) : 消化管に慢性の炎症をきたす原因不明の難治性疾患。潰瘍性大腸炎とクローン病の2種の疾患に分類される。比較的若年から発症し、現在のところ根本的な治療は確立されていない。近年の研究により、炎症性腸疾患患者では腸内細菌叢に乱れがあることが明らかになり、腸内細菌叢の正常化が新たな治療法として注目されている。
- 注2 腸管接着性侵入性大腸菌 AIEC (Adherent-invasive Escherichia coli) : 炎症性腸疾患、特にクローン病患者の便中や腸管粘膜に存在する潜在的病原性大腸菌。腸内に常在する非病原性の大腸菌と異なり、宿主腸管粘膜上皮細胞や免疫細胞に強固に接着・侵入する能力を有する。
- 注3 セリン : 非必須アミノ酸の一つ。様々なタンパク質中に広く分布している。タンパク質、脂質、他のアミノ酸などの生合成に関与し、動物細胞や細菌の代謝において重要な役割を果たしている。
- 注4 経腸栄養療法 : 栄養素を口から補給する代わりにチューブを用いて小腸上部に直接注入する方法。炎症性腸疾患、特にクローン病の治療に用いられている。食物抗原による免疫刺激活性を減少させるため、低抗原性(タンパク質の代わりに分解されたアミノ酸)、低脂肪、低残渣の栄養剤を用いる。

※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、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部、山形県政記者クラブ、鶴岡市記者会等に送信させていただいております。

【お問い合わせ先】

- ・研究についてのお問い合わせ先

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University of Michigan
Assistant Professor Nobuhiko Kamada (鎌田信彦)
TEL: +1-734-763-2142 FAX: +1-734-763-2535
E-mail: nkamada@umich.edu (日本語可)

慶應義塾大学先端生命科学研究所
特任教授 福田真嗣(ふくだ しんじ)
Email: sfukuda@sfc.keio.ac.jp

- ・取材についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当
TEL: 0235-29-0802 FAX: 0235-29-0809
Email: office@ttck.keio.ac.jp

- ・本リリースの配信元

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