

腸内細菌叢の数理解析による炎症性腸疾患の層別化

北海道大学大学院 生命科学院 数理生物学研究室 太田圭祐

Keisuke H Ota

Laboratory of Mathematical Biology

Hokkaido University

展望

炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease: IBD）は、慢性の腸炎などを引き起こす原因不明の疾患で、免疫の異常が関与していると考えられている。症状には個人差があり、各患者は体質や生活習慣に合わせて治療を選択している。現行の治療では、免疫細胞や炎症性分子を直接制御することが多い。近年、IBD の免疫異常において腸内細菌叢の関与が示唆されており、菌叢の改善を介した免疫の制御が導入され始めている。しかし、宿主の免疫系を直接制御する治療と比べ、補助的に導入される場合が多く、未だ確立していない点も多い。従って、免疫系を直接制御する現行の治療が有効でない患者に対して、菌叢の制御が有効である可能性がある。菌叢は、食文化や生活環境などの様々な因子に作用されるといわれている。本研究では、菌叢に作用する影響の大きさを臨床データの項目を順位付けし、菌叢が乱れやすい条件を推定する予定である。これにより患者の腸内細菌叢が有するリスクが明らかになれば、治療の選択に貢献できると考えている。

1. 免疫と腸内細菌叢

免疫とは、外界の異物が有害かどうかを判断し、有害であれば排除するしくみのことをいう。腸管免疫は、内腔側の異物を物理的に遮断する上皮細胞や、その下に位置する粘膜固有層の白血球などによって成り立っている。腸管上皮細胞は、それぞれの密着結合によって異物の侵入を遮断している。密着結合が破られた場合は、粘膜固有層に存在する白血球が異物の排除に向かう。

ヒトの腸管には数千種の細菌が存在し、その総体を腸内細菌叢という。腸内細菌叢には、免疫の対象にはならない常在菌と、免疫の対象になって排除される病原菌が存在する。病原菌は、密着結合を破壊して上皮細胞間を突破すると、粘膜固有層に侵入する。組織中の白血球は、このような病原菌の排除をきっかけに、周辺の組織に対して、発赤、腫瘍、疼痛、発熱という4つの変化をもたらすことがある。このような変化を炎症という。一方で常在菌の中には、上皮細胞や白血球を制御することで、このような過剰な免疫応答を抑えてくれるものが存在する。これに対して宿主の上皮細胞や白血球も、常在菌が生存しやすい環境を内腔側に提供する。このように、病原体は宿主によって排除されるのに対し、常在菌は宿主と相利共生関係にある。通常、腸内細菌叢は大多数の常在菌によって占められているが、病原菌の増殖によって炎症が発生することがある。このような腸内細菌叢の乱れは、**dysbiosis** と呼ばれ、腸管免疫の異常から慢性的な腸炎を誘発することで知られる**炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease: IBD）**などの自己免疫疾患に関与するといわれている。

2. 炎症性腸疾患

IBD は、その所見によって潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis: UC）とクローン病（Crohn's disease: CD）に分類される。UC では、主に結腸や直腸の粘膜に微慢性の炎症が形成される。微慢性とは、症状が広範囲にわたっており患部を限定できないことを指す。CD では、大腸や小腸を中心に、消化管全体で断続的な肉芽腫性の慢性炎症が形成される。炎症に伴う組織の欠損は、腸管表面を覆う粘膜の下層まで広がることが多い。

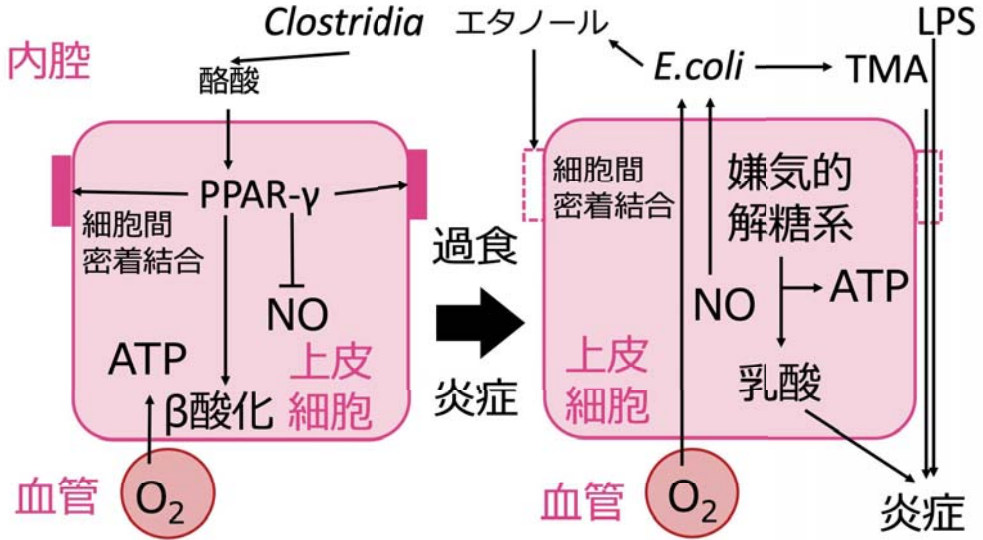
3. 炎症性腸疾患における腸内細菌叢の関与

腸内細菌の中には、腸管免疫に影響を及ぼすことで、様々な病気に関連するといわれているものが存在する。例えば、*Clostridia* 綱には炎症を抑制することで知られるいくつかの細菌が属する。[1] *Clostridia spp.* は、偏性嫌気性細菌であり、酸素濃度が低い環境でのみ生存する。一方で、炎症を促進する細菌として、*E.coli* が知られている。*E.coli* は、通性嫌気性細菌であり、酸素濃度が高い環境でも生存することができる。通常、腸管は酸素濃度を低く保つことで *Clostridia* などの炎症抑制性細菌に有利な環境を提供している。

Clostridia は、食物繊維や難消化性デンプンのような、腸まで消化されずに届く炭水化物 (Microbiota Accessible Carbohydrates: MAC) を栄養源としている。[2] *Clostridia* による MAC の発酵代謝時には、酢酸、プロピオン酸、酪酸といった**短鎖脂肪酸**が産生される。特に酪酸は、腸管免疫において、ナイーブ T 細胞から制御性 T 細胞への分化 [3] や、樹状細胞による抑制性サイトカイン IL-10 の産生 [4] を誘導することで、抗炎症作用を発揮することが知られている。また、*Clostridia* から産生された酪酸は、腸管上皮細胞内の **PPAR- γ** (**Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ**) という核受容体を活性化する。[5] PPAR- γ は、3つの方法で腸管免疫に寄与している。[5] 1つ目は、上皮細胞における **β 酸化**の促進である。 β 酸化とは、血管内の酸素から ATP (Adenosine triphosphate) を合成する経路のことで、腸管内への酸素の流出を間接的に防いでいる。2つ目は、密着結合の制御である。これにより、腸管内の炎症性分子が組織に流出することを防いでいる。3つ目は、一酸化窒素の合成阻害である。一酸化窒素は、腸管内で硝酸イオンに変換され、好気呼吸における電子受容体として *E.coli* などに使用される。このように、腸管免疫や腸管酸素濃度は *Clostridia* によって制御されている。

しかし、IBD の腸内細菌叢では、*Clostridia* の減少が示唆されている。*Clostridia* を減少させる要因の1つとして、腸内酸素濃度の上昇が挙げられる。通常の上皮細胞は、 β 酸化によって ATP を供給するが、過食や炎症により需要が高まると、**嫌氣的解糖系**という別の経路で供給されるようになる。[5] 嫌氣的解糖系とは、酸素を利用せずに、瞬間的に多くの ATP を合成する経路のことで、炎症を引き起こす乳酸を合成する。 β 酸化から嫌氣的解糖系への切り替えによって、血管内の酸素は腸管に流出し、*E.coli* などの通性嫌気性細菌に供給される。さらに、上皮細胞で産生された一酸化窒素は、硝酸イオンに還元された後、通性嫌気性細菌の好気呼吸に利用される。その結果、*Clostridia* などの偏性嫌気性細菌は淘汰され、*E.coli* などの通性嫌気性細菌が増殖する。*E.coli* は、セルロースを発酵させたエタノールや、そのエタノールを発酵させたアセトアルデヒドにより、密着結合を破壊する。[6] そして、*E.coli* が代謝したトリメチルアミン (TMA) やリポ多糖 (LPS) が組織に流入することで炎症が形成される。[6] なお、エタノール、LPS、アセトアルデヒドなどは、炎症性メディエータと呼ばれ、組織流入後に、門脈に乗って、肝炎を引き起こすことがある。これにより肝臓での胆汁酸合成が低下すると、脂質成分の消化不良を起こすことがある。[6] 一連の発端となった腸管上皮細胞における嫌氣的解糖系の亢進は、がん細胞でよく見られる **Warburg 効果**と同様である。

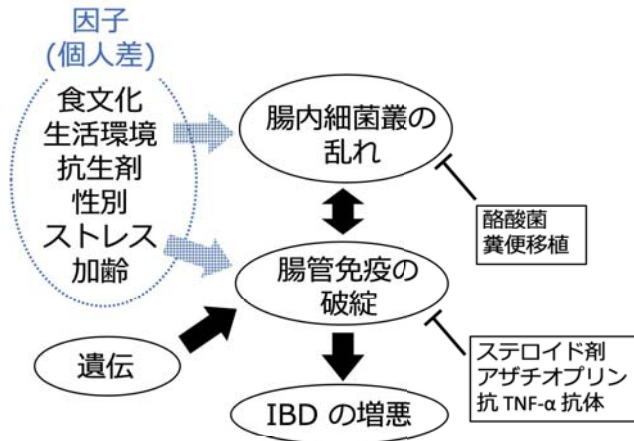
以上から、炎症や過食などで刺激された腸管上皮細胞において急激にエネルギー需要が高まり嫌氣的解糖系が亢進すると、腸管内の酸素濃度が低下し、それに適応できる *E.coli* などの炎症性細菌の増殖が誘導されると考えられている。このとき、*Clostridia* などの炎症抑制性細菌は淘汰され、腸内細菌叢の多様性も失われる。【図 1】



【図1】腸内細菌と上皮細胞の関係

4. 新規治療の可能性

以上では、腸管における内容物や上皮細胞が菌叢に及ぼす影響の例について紹介してきた。その他にも、生活環境や加齢、性別といった様々な因子が菌叢に作用するといわれている。その中には、腸管免疫を担う細胞や生体分子を介して関与する因子もあると推測される。腸管免疫は、腸内細菌叢と互いに作用しているほか、遺伝にも影響されることが示唆されている。IBDは、菌叢や遺伝などの要因が複合的に関与し、腸管免疫が破綻することで増悪するといわれている。また、増悪の程度や要因には個人差があるため、各患者は体質や生活習慣にあわせて治療を選択している。治療では、ステロイド剤（副腎皮質ホルモン）やアザチオプリンなどによって、宿主の免疫細胞や生体分子を直接制御することが多い。さらに近年は、炎症性サイトカイン TNF- α などの生体分子に対する抗体医薬品が次々と承認されている。その一方で、腸内細菌叢の改善を目的とする酪酸菌が整腸剤として提供されている。さらに、糞便移植による菌叢の改善も期待されている。しかし、免疫系を直接制御する治療と比べて、菌叢の制御を目的とした治療は補助的に導入される場合が多く、未だ確立していない点も多い。従って、腸管免疫を直接制御する治療が有効でない患者に対して、菌叢の制御が有効である可能性がある。このような腸内細菌叢を標的とする治療を確立させるには、患者の個人差が腸内細菌叢に作用する影響を明らかにしなければならない。例えば、抗生剤の投与は腸内細菌叢を破綻させる要因として知られていることから、抗生剤投与群と非投与群で、腸内細菌叢が疾患に与えるリスクは異なると考えられる。他にも、食文化、生活環境、性別、精神状態、年齢といった、あらゆる項目で解析することで、腸内細菌叢が乱れやすい条件を探索的に推論することができる。【図2】



【図2】IBD の増悪における過程

5. 研究計画

私は、患者の個人差が腸内細菌叢に与える影響を明らかにするために、菌叢データの多変量解析を進めている。具体的には、菌叢に与える影響の大きさを臨床データの項目を順位付けし、菌叢が乱れやすい患者の条件を推定する予定である。最終的には、各患者の腸内細菌叢が有するリスクを明らかにし、IBD の治療選択に貢献することを目的とする。そのために、データの収集・解析・可視化に必要なデータベースを開発し、関連機関と連携しながら計画を進めていく。データベースでは、菌叢データに付随するメタボロームやプロテオームなどのオミックスデータも整備し、数理解析や因果推論に取り入れていく。必要に応じて、数理解析に適用可能な多変量解析の新規手法構築に取り組む予定である。

6. 参照

- [1] K. Atarashi, "Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species" Science 331(6015), 2011.
- [2] E.D. Sonnenburg, et al. "Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations" Nature 529, 2016.
- [3] Y. Furusawa, et al. "Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells" Nature 504, 2013.
- [4] M.M.M. Kaisar, et al. "Butyrate Conditions Human Dendritic Cells to Prime Type 1 Regulatory T Cells via both Histone Deacetylase Inhibition and G Protein-Coupled Receptor 109A Signaling" Frontiers in immunology 8, 2017.
- [5] Yael Litvak, et al. "Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota" Science 30, 2018.
- [6] Kriss. M., et al. "Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery" Curr Opin Microbiol 44, 2018.