

腸内細菌叢研究のツールとしての無菌動物とノトバイオート

平山和宏

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医公衆衛生学教室

我々の腸内には膨大な数の細菌が住んでいる。特に大腸には内容物 1g 当たり 10^{11} 個以上の多様な細菌があり、細菌同士あるいは宿主と密接な相互関係を持って安定した生態系、腸内細菌叢を構成している。腸内細菌叢は、宿主の代謝を上回るといわれる活発な代謝活性を有し、宿主の健康や疾病、生理機能に重要な役割を果たしている。その役割は宿主に有益なものもあれば、有害に働く場合もある。近年では免疫系の正常な発達に重要な役割を持つことや、肥満や糖尿病への関与、行動や脳の機能への影響など、腸管以外の全身への影響についての報告もみられる。

培養を必要としない分子生物学的な手法の進歩、特にいわゆる次世代シーケンサーの登場により、腸内細菌叢の網羅的な解析が飛躍的に進んでいる。一方で、腸内細菌叢の代謝や宿主におよぼす影響の解明には、培養を基礎とした *in vitro* および *in vivo* における研究も依然として不可欠である。*In vitro* モデルには、試験管または培養槽中における培養やこれらを発展させた連続流動培養装置がある。ただし、*in vitro* モデルだけでは宿主からの要因や腸内細菌叢が宿主におよぼす効果などの研究はできない。

腸内細菌叢に接触する経路（経口投与）と接触しない経路（静脈内投与や腹腔内投与）との比較により、腸内細菌叢の役割を *in vivo* で推定することができる。ただし、腸管を経由しない経路であっても、必ずしも腸内細菌叢の影響を受けないとは限らない。腸内細菌叢を持つ動物と持たない動物との比較は、腸内細菌叢の役割や代謝の *in vivo* 研究に有用である。腸内細菌叢を持たない動物は適切な抗生物質を経口投与することで得ることができるが、より確実にあるいは長期にわたって腸内細菌叢が存在しない動物を用いる研究には、無菌動物が必要となる。無菌動物を用いれば、既知の細菌のみを定着させたノトバイオートを作製して研究を行うこともできる。

無菌動物の研究は 1890 年代に始まり、1940 年代から 50 年代に米国、スウェーデンおよび日本の研究グループによってニワトリ、ラット、モルモットなどの無菌長期飼育が成功した。現在では、家畜を含めた様々な動物で無菌化が成功しており、実験動物として最も一般的なマウス、ラットを中心として多くのコロニーが確立されている。

無菌動物研究の初期には、無菌動物を作製すること自体が研究の目的であり、宿主にとって腸内細菌叢は不可欠であるか、あるいは有害であるかが興味を中心であった。現在では、生理学、栄養学、感染症研究など様々な分野の研究に応用されている。最近では免疫学の分野での応用が目立つが、メタボリック・シンドロームや行動学などの研究にも利用され始めた。本講演では、無菌マウスを用いた研究例について、我々の研究グループの成果を含めて紹介する予定である。