

疾患モデル動物を用いたシンバイオティクスの試み

奈良県立医科大学先端医学研究機構施設部 動物実験施設
久保 薫

腸管内には、数百種類以上、およそ 100 兆個に及ぶ腸内細菌が生息し、この集団を腸内細菌叢 (gut microbiota) と呼び、これらは宿主が摂取した食物等の量や質などに大きく影響を受けて、その構成が最適化されている。逆に、腸内細菌の構成自体や腸内発酵により産生される代謝物 (短鎖脂肪酸など) が腸管の上皮細胞、免疫細胞、(中枢・抹消) 神経細胞、内分泌細胞や脂肪細胞に作用し、腸管環境を含めた生体機能全体に影響を与え、それが再び腸内細菌叢の構成に影響を与えている。宿主-腸内細菌叢間クロストークに基づく複雑な腸内生態系、すなわち「腸内エコシステム」が形成されている。この腸内エコシステムは、宿主の遺伝的素因や過度の外的環境要因によりその恒常性が破綻 (dysbiosis) すると、炎症性腸疾患や大腸癌といった腸管関連疾患、肥満や糖尿病など代謝疾患、関節リウマチなどの自己免疫疾患にまで影響することが知られている。一方、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、肺の炎症反応に基づく進行性の気流制限を呈し、慢性の咳、痰、労作性呼吸困難を主症状とする疾患で、主因は喫煙であり、世界保健機構は、2020 年には全世界で死亡原因の 3 位に入ると予測しているが、禁煙以外に有用なものはなく、また肺-消化管ネットワークに基づく研究は進んでいない。

我々は当初、Wistar kyoto ラットへの喫煙曝露によって糞便内ビフィズス菌量と有機酸濃度が減少することを見出した。次に、食物繊維の摂取が受動喫煙者に対して鎮咳効果をもたらすことや肺機能の悪化、COPD の発症を抑制することに着目し、自然発症高血圧ラット (SHR:spontaneously hypertensive rat) へ食物繊維除去飼料の不規則な摂餌の下で喫煙暴露することにより体重減少、気管内マクロファージ、好中球およびリンパ球の浸潤増加、糞便内ビフィズス菌ならびに総有機酸の低下、血中分枝鎖アミノ酸の減少、気腔の拡大が認められ、肺気腫モデルの成立と肺-消化管ネットワークの重要性を明らかにした。更に、このモデルの肺病変がシンバイオティクス (GFOB; G:グルタミン, F:食物繊維, O:オリゴ糖, B:ビフィズス菌) を摂取することで軽減されることを見出した。この結果を踏まえて、2 型糖尿病のモデル動物である BKS. Cg-*Lep^{db}*/*Lep^{db}* マウスの創傷遅延、Lew ラットのアジュバント関節炎やイミキモド軟膏により誘導される乾癬様皮膚炎症へのシンバイオティクス (GFOB; G:グルタミン, F:食物繊維, O:オリゴ糖, B:ビフィズス菌) の改善効果を試みた結果を紹介する。