

食物繊維による腸内環境と免疫の制御を介した疾患予防に関する研究

古澤之裕

富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座 准教授

緒言

先進国では、炎症性疾患（Inflammatory bowel disease: IBD）、アレルギーに罹患する患者は増加の一途を辿っており、遺伝的バックグラウンドや後天的な生活習慣の影響など、多方面から原因究明のための研究が進んでいる。これらの疾患では、後天的な食生活の寄与率が非常に高く、産業の発展に伴う核家族化や外食産業への依存による食事の変化が大きな要因と考えられている。例えば、IBDやアレルギーの発症要因として食物繊維摂取量の低下が指摘されていたが、食物繊維がいかにして免疫機能を調節しているか、その機構は不明であった。

応募者らは、理化学研究所在籍時に、食物繊維の腸内細菌由来代謝物が炎症を抑制するという仮説の元、その立証を試みるための研究に着手した。また、富山県立大学に移籍後は、多種多様に存在する食物繊維のいずれが炎症抑制型として機能するか検証を進めてきた。本稿では、筆者らがこれまで進めてきた食物繊維による炎症抑制に関する研究について、(1) 食物繊維の腸内細菌由来代謝物による免疫調節機構と(2) 炎症抑制型食物繊維の探索の2点に大別し概説する。

目 的

1. 食物繊維の腸内細菌由来代謝物による免疫調節機構

腸管免疫系は、異物である腸内細菌が体内へと侵入しないよう防御する一方で、過剰な免疫応答を起こさないよう巧みに制御されているが、この『制御』が破綻すると、不可逆的な慢性炎症応答である炎症性腸疾患（IBD）の発症につながる。腸管では、制御性T細胞（Regulatory T cells: Treg）と呼ばれるT細胞サブセットがヘルパーT細胞の中で大きな割合を占めており、常在菌に対する免疫系の応答を『制御』することで、病理的炎症状態とならぬよう未然に防いでいる。

腸内細菌を欠く無菌マウスでは、食物繊維の腸内発酵がおこらず、また通常マウスと比べてTregが少なくな

る¹⁾。腸内細菌は、食物繊維を発酵分解することで、多様な代謝産物を活発に産生していることから、筆者らの研究グループは、「食物繊維の腸内細菌由来代謝物がTregを誘導し炎症を抑制する」という仮説を構築し、その立証を試みるための研究を行った。

2. 炎症抑制型食物繊維の探索と食物繊維の新分類

上述の研究の結果、食物繊維の腸内細菌由来代謝物である酪酸が、Tregの誘導を介して炎症を抑制することを発見した²⁾。一方、食物繊維は宿主の酵素により消化されない難消化性多糖の総体であるため、水溶性・不溶性といった物性のほか、腸内細菌に対する資化性（エネルギー源になる性質）と発酵性（有機物を生成する性質）の異なるものが多種多様に存在する。

申請者がこれまでの研究で用いた食物繊維は、粗精製した食物繊維の混合物であったため、いずれの食物繊維が酪酸産生やTreg誘導を介して炎症を抑制するか不明であった。そこで応募者は、この炎症抑制型食物繊維を同定することを目的とした研究を行った。

近年、不足する食物繊維を補うための素材として、難消化性デキストリンに代表される低粘性水溶性食物繊維が機能性食品として市販されている。応募者は、まず低粘性水溶性食物繊維が腸内環境とTreg誘導および実験的腸炎モデルマウスの炎症に及ぼす影響について評価した。

また、近年の食物繊維摂取量減少の原因には、人々の炭水化物離れ（＝穀物摂取量の減少）があげられる。穀物摂取量の低下が慢性的な食物繊維摂取不足を引き起こし、免疫疾患発症の要因となっているとすれば、逆に穀物由来食物繊維には宿主の免疫機能を調節する作用があると考えられる。そこで応募者は、オーツ麦や小麦に含まれる食物繊維種に着目し、これらが腸内環境や疾患モデルマウスの炎症に及ぼす影響について評価した。さらに、個々の食物繊維による免疫調節作用の研究から得ら

れた結果を統合し、炎症抑制能に基づいた食物繊維の新たな分類を試みた。

方法および結果

1. 食物繊維の腸内細菌由来代謝物による免疫調節機構

腸内細菌が産生する食物繊維由来の代謝物にTreg誘導作用を示すものがあるか探索するため、高せんい食および低せんい食摂取マウスを用いて糞便中のメタボローム解析を行なった。その結果、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸が、高せんい食摂取マウスで増加していることがわかった²⁾。これら個々の短鎖脂肪酸を大腸局所で増加させる特殊な餌を摂餌させた結果、短鎖脂肪酸のうち特に酪酸が腸管の免疫寛容を担うTregを誘導し、腸炎の発症を未然に防いでいることを発見した²⁾。

遺伝子を構成するヒストンがアセチル化を受けると、クロマチンの構造変化（エピゲノム修飾）が引き起こされ、遺伝子発現が正に調節されることが知られている。酪酸はヒストンデアセチラーゼ（HDAC）を阻害することで、ヒストンのアセチル化を亢進する作用をもつ。そこで応募者は、ゲノムワイドなヒストン解析手法と網羅的遺伝子解析手法を組み合わせ、酪酸が制御性T細胞のマスター転写因子である分子（*Foxp3*遺伝子）上のヒストンアセチル化を亢進し、*Foxp3*遺伝子の発現を上

昇させることで、制御性T細胞を誘導していることを見いだした^{2),3)}。

以上のように、筆者らは食物繊維による腸内細菌由来代謝物の酪酸が炎症を抑制することを見出し、さらにその機構を分子レベルで明らかにした（図1）。

2. 炎症抑制型食物繊維の探索と食物繊維の新分類

腸炎の発症予防に有用な食物繊維を探索するにあたり、まず低粘性水溶性食物繊維の機能評価を行った。その結果、4種類の低粘性水溶性食物繊維うち、シクロデキストリンおよびイヌリンが酪酸産生とTreg誘導を促進し、マウスの腸炎モデルにおける炎症症状を軽減することを見出した⁴⁾（図2）。

次に、穀物由来食物繊維の免疫調節作用についても検討を進めた。オーツ麦由来の β グルカン、酪酸産生菌である*Faecalibaculum*属細菌を増加させ、腸管Tregの誘導を介した腸炎の発症を抑制することがわかった⁵⁾。また、小麦由来アラビノキシランは、酪酸産生菌が多く属するLachnospiraceae科細菌（のちにNK4A136属と判明）を増加させ、腸管の酪酸濃度および大腸粘膜固有層のTregを増加することで、慢性腸炎モデルの症状を軽減する作用をもつことがわかった⁶⁾。また、大麦若葉に含まれるアラビノキシランにも、酪酸産生菌と酪酸を増加させ、免疫機能を調節する作用があることを見出している⁷⁾。

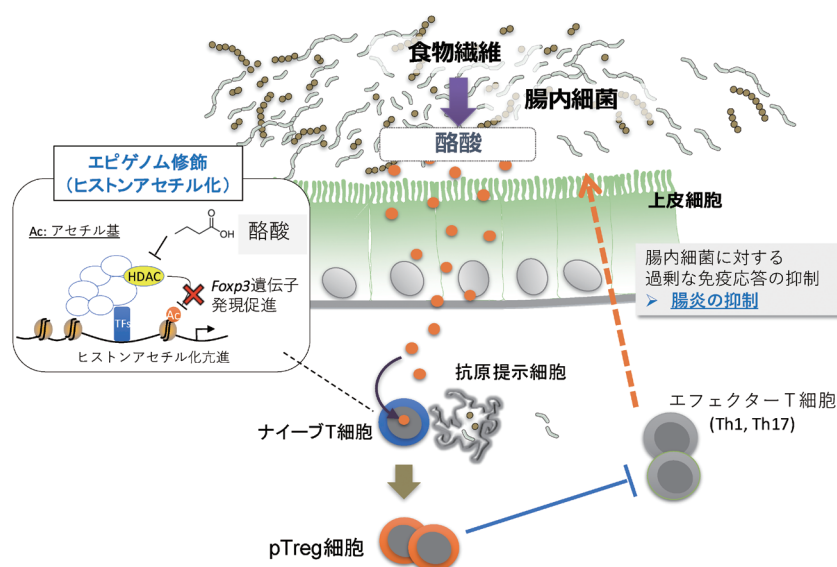


図1 食物繊維によるTregの誘導を介した免疫調節機構

①食物繊維は腸内細菌により代謝され酪酸となる。②酪酸はナイーブT細胞の*Foxp3*遺伝子座におけるヒストンアセチル化を亢進してTregを誘導する。③末梢分化誘導型Treg (pTreg) は腸内細菌に対するエフェクターT細胞の過剰応答を抑制し、腸炎発症を未然に防ぐ。

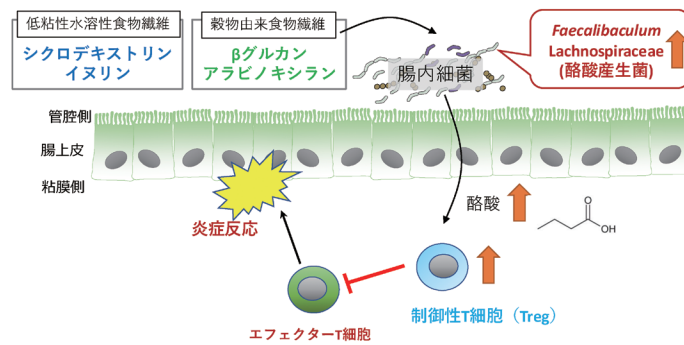


図2 酪酸産生型食物繊維による制御性T細胞の誘導

βグルカンは酪酸産生菌である *F. rodentium* を、アラビノキシランは酪酸産生菌群である *Lachnospiraceae* NK4A136 属菌を増加させることで、腸管の酪酸とpTregを誘導し、炎症応答を抑制する。αシクロデキストリンとイヌリンは特定の酪酸菌を増加させるというよりは、腸内細菌全体として酪酸産生のゲノムをもつ菌を増加させる作用をもつ。

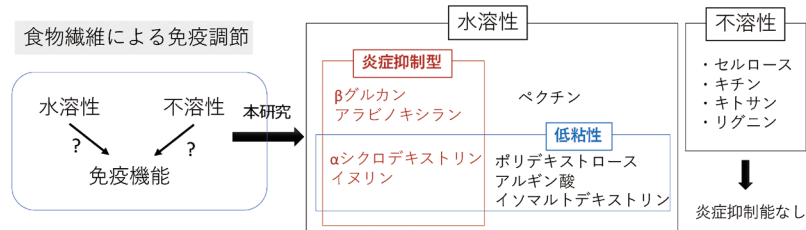


図3 炎症抑制能に基づいた食物繊維の新たな分類

これまで食物繊維の免疫調節機能に基づく体系的な分類は行われていなかったが、本研究の結果水溶性食物繊維の一部が酪酸を増加させ炎症抑制型食物繊維として機能することが明らかとなった。

食物繊維は水溶性、不溶性のみの分類にとどまり、機能性をもとした分類はこれまで行われていなかった。応募者は自身が進めてきた個別の食物繊維に関する研究成果をもとに、新たに炎症抑制型食物繊維を提唱し、免疫修飾作用をもとした食物繊維の新たな分類を行った（図3および表1）。

考 察

以上のように、我々は腸内細菌由来の食物繊維代謝物である酪酸がHDAC阻害を介してTregを誘導することや、食物繊維の中でも水溶性の1部のものが酪酸誘導型として機能し、炎症抑制作用を示すことを明らかにしてきた。本結果は動物実験の結果得られたものであるが、ヒトIBD患者では寛解期・活動期のいずれにおいても酪酸産生菌や酪酸産生が低下していることから、今回炎症抑制型として分類した食物繊維はヒトにおいても腸炎の発症予防や寛解維持に有効である可能性がある。一方、ヒトとマウスでは棲息する酪酸産生菌の種類が異なることから、本研究で得られた結果がヒトにも外挿可能かどうか、今後ヒト腸内細菌培養系やヒト試験で確認する必要がある。

旧分類	名称	酪酸産生菌	酪酸産生	制御性T細胞誘導	新分類
水溶性	アラビノキシラン	++	++	++	酪酸産生型 (炎症抑制型)
	βグルカン	++	++	++	
	αシクロデキストリン	+	+	+	
	イヌリン	+	+	+	
	ポリデキストロース	-	±	-	酪酸非産生型 (炎症非抑制型)
	アルギン酸	-	-	-	
	ペクチン	-	-	-	
	イソマルトデキストリン	-	-	-	
不溶性	セルロース	-	-	-	炎症抑制能なし
	キチン	-	-	-	
	キトサン	-	-	-	
	リグニン	-	-	-	

表1 酪酸・制御性T細胞・腸炎抑制に基づく食物繊維の新たな分類

※主に文献4～7に基づく。イソマルトデキストリン、キチン、キトサン、リグニンについては未発表データに基づく。

要 約

先進国において、炎症性疾患やアレルギーに罹患する患者は増加の一途を辿っており、多方面から原因究明のための研究が進んでいる。これらの疾患の発症には腸内環境が強く影響しており、食物繊維不足との関連が指摘されていたが、その因果関係は立証されていなかった。

応募者は、腸内細菌による宿主免疫の制御機構を解明する研究の中で、腸内細菌が食物繊維を代謝し酪酸を産

生することで、腸管の免疫寛容を担うTregを誘導し、腸炎の発症を未然に防いでいることを発見した。

食物繊維は宿主の酵素で消化されない難消化性多糖の総体であり、性質の異なるものが多種多様に存在する。そのため、いずれの食物繊維がTregを誘導し、宿主の免疫調節に有効となるか不明であった。そこで、種々の食物繊維が腸内環境と免疫系に与える影響を評価したところ、酪酸産生とTreg誘導を促進し、腸炎の発症を抑制する炎症抑制型食物繊維があることを見出した。さらに本研究の成果を統合し、免疫調節作用に基づく食物繊維の新たな分類を行った。

謝 辞

この度は、栄誉ある三島海雲学術賞を賜り大変光栄であると同時に、選考にお時間と労力を割いていただいた学術審査委員の先生方、事前準備から式典当日の運営をいただいた財団の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

す。本研究の前半部分は、慶應義塾大学薬学部の高谷耕二先生（研究当時、理化学研究所および東京大学医科学研究所に在籍）、理化学研究所の大野博司先生、慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣先生のもと、多くの方々との共同研究として進めてまいりました。また、後半の研究については富山県立大学に移籍後、同僚の先生方をはじめ、当研究室のスタッフや学生たちに協力頂き進めることができました。財団関係者ならびに本研究に携わったすべての方々に心から感謝申し上げます。

文 献

1. Atarashi K, et al.: *Science*, **331**, 337–341, 2011.
2. Furusawa Y, et al.: *Nature*, **504**, 446–450, 2013.
3. Furusawa Y, et al.: *Genom Data*, **2**, 176–180, 2014.
4. Yamanouchi Y, et al.: *Mol Nutr Food Res.*, **66**, e2200063, 2022.
5. Chudan S, et al.: *Food Funct.*, **14**, 2188–2199, 2023.
6. Chudan S, et al.: *Molecules*, **28**, 3079, 2023.
7. Chudan S, et al.: *Molecules*, **29**, 1897, 2024.

著者紹介



古澤 之裕（フルサワ ユキヒロ）

〈略歴〉

2012年3月 富山大学大学院医学薬学教育部 修了
2012年4月 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター 特別研究員
2012年6月 東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター 特任助教
2014年4月 慶應義塾大学薬学部 助教
2015年4月 富山県立大学工学部 講師
2020年4月 富山県立大学工学部 准教授

〈研究テーマと抱負〉

専門分野：腸管免疫学、食品免疫学、分子細胞生物学

三島海雲学術賞という大変名誉ある賞の受賞を励みに、今後も食による腸内環境を介した免疫調節の研究に邁進し、疾患予防の科学的基盤の確立と成果の社会実装を進め、健康寿命の延伸に貢献したい。