

特別講演 1

腸内フローラ研究におけるノトバイオート技術の貢献と進展

森田 英利

岡山大学大学院 環境生命科学研究科 動物応用微生物学

SPF (Specific Pathogen Free) あるいはコンベンショナルな環境下で飼育された実験動物を用いた研究により偉大で有益な成果が報告されてきた。一方、常在細菌がフローラを形成しているマウスでは、経口投与した細菌 (細菌フローラ) が定着しなかったり、経口投与した細菌 (細菌フローラ) のみの影響かどうかを判定することが困難な場合があるため、腸内フローラ研究における大きな障害となっていた。ノトバイオートマウスとは無菌 (Germ-free) マウスにアイソレータの中で特定の細菌のみを植菌し細菌フローラをもつマウスであるが、ノトバイオートマウスを用いることで、生体に対する腸内フローラの影響に関する研究が蓄積してきた。

本講演では、演者が関与しノトバイオートマウスを用いた下記の研究成果について紹介する。

① プロバイオティクス乳酸菌のつくる抗菌物質ロイテリンの *in vivo* 検出¹⁾

Lactobacillus reuteri JCM 1112 の全ゲノムを解析し本菌株のもつロイテリンの産生経路を明らかにした上で、無菌マウスに、ロイテリンの産生遺伝子破壊株と親株をそれぞれ経口投与した。それらの盲腸内容物から NMR 法によりロイテリンを *in vivo* 検出した。

② 腸管出血性大腸菌 O157 による腸管バリア機能増強による感染防御²⁾

Bifidobacterium の比較ゲノム解析から O157 感染防御に関する遺伝子群を推定した。その遺伝子破壊株によるノトバイオートマウスを作出し、O157 感染防御と酢酸の関与を認めた。

③ 17 菌株のヒト腸内細菌による制御性 T (Treg) 細胞の形成³⁾

ヒト腸内フローラを経口投与したノトバイオートマウスを用いた実験により、生体における Treg 細胞の形成にヒト腸内細菌叢の 17 菌株が関与していることを確認した。

④ 17 型ヘルパー T (Th17) 細胞がヒト腸内細菌によって誘導されるメカニズム⁴⁾

生体での Th17 細胞の形成には、細菌の腸管接着による刺激が必須条件であることを、ノトバイオートマウスを用いた研究により明らかにした。

【文献】

- 1) **Morita H**, Toh H, Hattori M *et al*, Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production, *DNA Research*, **15**: 151-161 (2008).
- 2) Fukuda S, **Morita H**, Ohno H *et al*, Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate, *Nature*, **469**: 543-547 (2011).
- 3) Atarashi K, **Morita H**, Honda K *et al*, Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*, **500**: 232-236 (2013).
- 4) Atarashi K, **Morita H**, Honda K *et al*, Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells, *Cell*, **163**: 367-380 (2015).