

## シンポジウム 2-6

腸内細菌と大腸発がん  
Gut microbiota and colorectal cancer

松本 敏

株式会社ヤクルト本社中央研究所 基盤研究所

Satoshi Matsumoto

Basic Research Department, Yakult Central Institute

腸管は、食物の消化吸収にとって重要な器官であるとともに体内最大級の免疫器官でもある。この事実、腸管では食事成分などの異物に対する適切な免疫応答を誘導する必要があること、一方腸管内に侵入してくる有害な細菌に対しては免疫防御機構を備える必要があることと関連している。無菌環境下で飼育した動物では、腸管免疫の応答が未熟であることは腸管免疫系が腸内細菌の定着に依存して発達することを示している。腸内細菌を介した腸管免疫系の発達機構は未解明な点が多いが、近年のバイオロジーの進展により両者の関係が明らかになってきた。マウスの小腸では、セグメント細菌の定着によって IgA 産生細胞の誘導、小腸上皮細胞間 T 細胞の機能的変化が誘導される。一方、大腸においては、*Clostridium* 属細菌の定着によって、IgA 産生細胞や制御性 T 細胞の分化が誘導される。イムノグロブリンのクラス・スイッチやイムノグロブリン重鎖遺伝子の体細胞高頻度点突然変異 (SHM) の誘導酵素である activation-induced cytidine deaminase (AID) 遺伝子を欠損するマウスや SHM 能を欠いた変異 AID 遺伝子をノックインしたマウスでは、腸管内において腸内細菌の過剰な増殖が認められることから、抗原特異的な IgA 応答が腸内細菌の制御と深く関連していることが明らかになった。従って、宿主は、腸内細菌の定着を介して腸管免疫系を発達させることにより、腸内細菌叢を制御していると考えられる。このように、生理的な状態においては、腸内細菌叢と腸管免疫系の間で、ダイナミックな平衡関係が保たれることにより腸内細菌と宿主の共生関係が成立している。一方、ヒトの炎症性腸疾患に類似する病態を示すマウスは、無菌状態における病態が軽微であること、並びに腸内菌叢のバランスが破綻していることが示されている。我々は、マウス炎症関連大腸がん (CAC) の発症時に腸管粘膜における IL6-trans-signaling の活性化と大腸粘膜付随細菌叢 (MACB) の破綻が生じることを見出した。興味深いことに、MACB の大腸粘膜への生着には、分泌型 IgA が重要な役割を担った。また、CAC に付随する MACB の破綻に伴って、腸管粘膜透過性の亢進と腸管粘膜への腸内細菌の生体内移行が観察された。CAC 粘膜から単離した大腸粘膜樹状細胞は腸内細菌を貪食し、活発に可溶性 IL6 受容体を遊離する性質を示した。以上の結果より、MACB の消失により腸管粘膜に生体内移行した腸内細菌を樹状細胞が貪食し、IL6-trans-signaling が活性化されることが、CAC の発症に関連していることが推定される。