

シンポジウム 1-2

消化器の摂食応答とマイクロバイーム

Dietary responses of gastrointestinal tract and microbiome

土肥多恵子

国立国際医療研究センター研究所

肝炎・免疫研究センター 消化器疾患研究部

Taeko Dohi

Department of Gastroenterology, Research Center for Hepatitis and Immunology,
Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

食物摂取とその消化によるエネルギー摂取は生物現象の基本であり、消化管は生命維持のため必須の臓器である。消化器は、食物摂取していない状態、すなわち食物探索行動中は絶食に耐えうる燃費の少ない状態で恒常性を保ち、再摂食が一旦始まれば、それにともなう形態と機能を大きく変化させ、その時摂取した食物を最大限に消化し、全てを吸収し尽くす。この応答はヒトにおいても、どんなに食物がふんだんに摂取できる状況となっても変わらない。DNA に刷り込まれたこの生物としての消化器の応答と、農業革命によって一部のヒトにもたらされた飽食とのギャップがいわゆる生活習慣病を生み出していると考えられる。この観点から、消化管の摂食応答について再検討する必要がある。しかし、絶食-再摂食に対する消化器応答の分子メカニズムはいまだに謎が多い。さらに近年、絶食と再摂食の明確なサイクルのあることが、恒常性を保つために重要であることが明らかとなってきた。我々は、大腸の絶食-再摂食応答について、マウスを用いて、上皮細胞回転、腸内細菌叢、管腔内メタボロミクスという観点から解析を行った結果、絶食により大腸上皮の細胞回転は完全に停止するが、再摂食後 12-24 時間で増殖細胞数が定常時の約 2-3 倍となる一過性の過増殖を示すことがわかった。これは、再摂食後のみ大腸で増殖する常在菌が食物繊維依存性に産生する乳酸に依存していた。この知見に基づいて大腸発癌実験を行った結果、絶食-再摂食期間中の適切なタイミングで発癌物質への暴露がおこると、前癌病変の発生頻度が大きく低下することが明らかとなった。これらの結果は、腸内細菌叢の構成・宿主の食習慣と代謝の状態・摂食する食物の内容といった因子のすべてが、大腸癌発症に対して直接的インパクトを持つことを示している。また、再摂食時に大腸上皮の再生が促進することを利用して、急性 DSS 大腸炎の回復期に間歇的絶食を行なうことにより、炎症を軽減し大腸上皮細胞の再生を促すことができた。さらに、間歇的絶食により、小腸パイエル板細胞の減少が起こるが、これはリンパ球の流出によるものであり、栄養シグナルと食物抗原刺激の双方がパイエル板細胞の維持に必要であることもわかった。また高脂肪食が細菌叢を変化させ、脂肪肝や肝癌の発症につながることが知られているが、栄養価としては同じ脂質であっても脂肪酸種の違いによって、胃粘膜に対する傷害の程度や、肥満・脂肪肝の発症に違いが見られ、この機構にも腸内細菌叢の関与が示唆されるという結果を得ている。このように、消化管粘膜とともに細菌叢も摂食に反応して変動しており、宿主と緊密な相互作用をしている。したがって、消化管粘膜・腸内細菌叢の相互作用としての絶食・摂食応答メカニズムの理解をさらに深めることにより、疾患の予防や治療への応用も可能であると考えられる。