

糖鎖を介した腸内細菌・宿主連関による腸内ダイアログ研究の創出

	研究代表者	岐阜大学・糖鎖生命コア研究所・教授 藤田 盛久（ふじた もりひさ）	研究者番号：30532056
	研究課題 情報	課題番号：25B304 キーワード：糖鎖、ヒトミルコリ糖、腸内細菌、腸管免疫、腸疾患	研究期間：2025年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

ヒトの腸内には約40兆個の細菌が存在し、直接あるいは代謝物を介して宿主と相互作用している。これまで、腸管内の糖鎖は、腸内細菌の単なる栄養素として、あるいは、宿主側のバリアとしての役割に目向けられてきた。しかしながら、近年、腸管内の糖鎖は腸内細菌叢（腸内フローラ）・宿主細胞群との間で行われる相互作用や情報連携（対話：ダイアログ）におけるコミュニケーション・ツール（＝共通言語）として積極的に利用され、免疫調節や腸内恒常性の維持に深く関わっていることが理解されつつある（図1）。一方で、解析が複雑・困難であることから、その分子機序の多くは未だ解明に至っていない。

本研究では、未開の腸内糖鎖特有の生物学的役割・機能に焦点を当て、世界に先駆けて新たな学術領域としての「腸内糖鎖生物学」の創成に挑む。本研究では特に、「ヒトミルコリ糖（HMOs）」、「腸管粘液層のムチン糖鎖」、及び「腸内細菌表面の糖鎖」に着目し、腸内細菌及び宿主細胞がこれら糖鎖を認識、利用、代謝することで、腸内環境形成や恒常性維持を行っていることを分子レベルで証明する。さらに、糖鎖を介した腸内細菌・宿主連関の破綻が招く、壊死性腸炎や炎症性腸疾患、悪性腫瘍の発症機序解明と予防・治療を目指した研究を展開し、腸内糖鎖の生物学的意義を解明する。

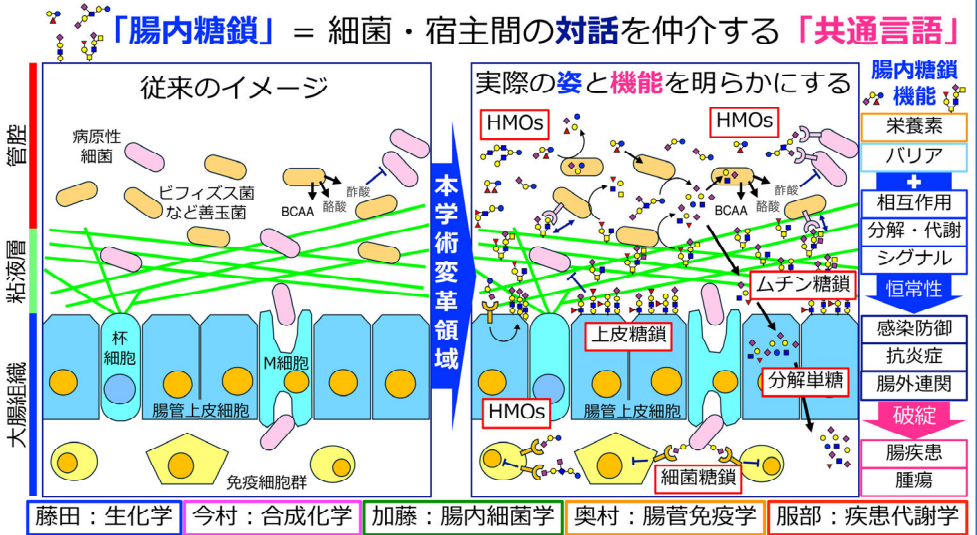


図1 腸内糖鎖ダイアログ研究の創出

●領域メンバー

本領域のメンバーは、生化学（藤田）、合成化学（今村）、腸内細菌学（加藤）、腸管免疫学（奥村）、疾患代謝学（服部）を専門とする異分野若手研究者から構成されている。有機的な分野融合研究を行うことで、既存学問の枠を越え、統合的な腸内糖鎖ダイアログ研究領域の創出を目指す。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●研究領域推進の計画・方法

本領域では、HMOsやムチン糖鎖に代表される「腸内糖鎖」が共通して有する構造が、腸内細菌・宿主間の対話ツール、すなわち「共通言語」としての機能を担うという「腸内糖鎖ダイアログ」仮説を提唱し、これらの糖鎖構造が介在する相互作用が生物学的な腸内環境形成や腸管恒常性維持に及ぼす影響、またそれらの破綻によって引き起こされる疾患の分子メカニズムを明らかにする。すなわち、言語としての腸内糖鎖が内包する意味を、文脈ごとに解釈し、明示することを目的とする。

各研究計画が有機的に連携しながら、①生合成と炎症予防、②腸管免疫恒常性維持、③病原性菌と宿主免疫、④微生物代謝物とがん、の各文脈における腸内糖鎖の持つ意味を明らかにするため、達成目標を以下のように設定する。

- 【目標1】HMOsの生合成、有機合成基盤の確立と壊死性腸炎予防の分子機構の解明
機能性腸内糖鎖として高い潜在性を有するHMOsの生合成経路の解明、並びにHMOs生産系の構築を行う。さらに、合成化学を用いて、HMOs、ムチン糖鎖を大量に調製し、腸内細菌叢変化・メタボローム変化の検討、壊死性腸炎等の炎症性疾患の予防・治療効果の確認、及び分子機構の解析を行う。
- 【目標2】腸内糖鎖による腸管恒常性維持と炎症性腸疾患のメカニズムの解明
腸内糖鎖が寄与する腸内細菌叢の維持、及び腸管恒常性維持の分子機構について明らかにする。天然型または標識HMOsのマウスへの経口投与、一部構造を欠失した腸管ムチン糖鎖を提示する糖転移酵素遺伝子欠損マウスを用いた糖鎖の消化管内動態、腸内細菌叢や腸管上皮細胞、及び免疫細胞の構成的・機能的変化のオミックス解析を行う。
- 【目標3】病原性菌の腸内糖鎖を利用した宿主免疫回避分子メカニズムの解明
多くの病原性菌は自らの表層多糖をシアル酸修飾し、宿主の細胞表面構造を模倣することで免疫細胞による監視から逃れると考えられているが、その詳細は不明である。そこで、病原性菌が備える免疫回避システムを解明するとともに、本相互作用へのHMOsの影響・効果について検討する。
- 【目標4】腸内糖鎖資化性細菌由来低分子代謝物による他臓器、腫瘍幹細胞の機能制御解明
「糖鎖を介して腸内細菌叢から合成された細菌由来のアミノ酸が、直接的に他臓器、及び腫瘍の幹細胞機能や分裂後の娘細胞の運命を制御する」という仮説を立て、検証を行う。具体的には、腸内細菌由来アミノ酸及びその代謝物による組織幹細胞の維持、組織の恒常性維持への要求性、及び腫瘍の形成・維持に対する影響について解明を行う。

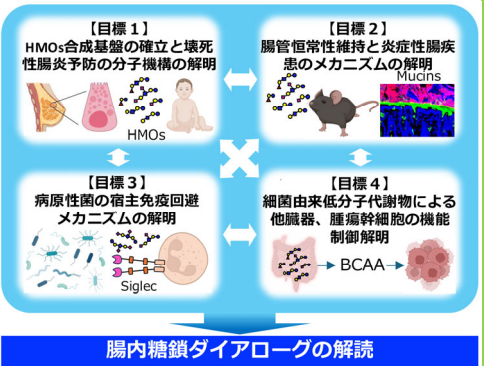


図2 研究領域の達成目標

●研究領域の波及効果

近年の研究により、細菌叢の多様性低下、有益細菌の減少などの腸内細菌叢変化（dysbiosis）が様々な疾患の発症、増悪に寄与していることが明らかになっている。dysbiosisを是正し、良好な腸内細菌叢を再構築することで、各疾患の発症を予防、緩和できる可能性が考えられる。本研究では、有益細菌の増殖促進、病原性細菌の増殖抑制、腸管恒常性維持、炎症性腸疾患の病態改善などに寄与する機能的糖鎖を複数同定し、腸内環境改善療法の開発を目指す。

さらに、腸は脳や肝臓、胆嚢、膵臓など、様々な臓器と連関しており、本領域で行われる「腸内ダイアログ」研究は、腸と連関する臓器への影響を解析する「腸外ダイアログ」研究へ発展する可能性を秘めている。また、本研究の発展的研究として、腸内にとどまらず、細菌が常在する口腔、気道、胃、膣などの粘膜組織における粘液中糖鎖の細菌・宿主ダイアログの解読へと発展することが期待される。