

最近、ヨーグルトなどから乳酸菌を取り入れて腸の働きをよくしましょう、といったフレーズをしばしば耳にします。ヒトの腸内には、乳酸菌をはじめ、さまざまな細菌が棲み着いており、食物の消化や栄養吸収を助けたり、逆に病気のもとになったり、私たちの生理活動に影響を及ぼしています。今回は、乳酸菌を遺伝子操作して大腸炎を治療する研究を取り上げました。実現すれば画期的な治療法となりますが、まだまだ課題はありそうです。

NEWS nature news

語数：545 words 分野：微生物学・免疫学・医学・生物学・薬理学

Published online 21 August 2009 | Nature | doi:10.1038/news.2009.848

http://www.nature.com/news/2009/090821/full/news.2009.848.html



遺伝子組み換え細菌は、大腸疾患の治療に役立つかもしれない。

ISTOCKPHOTO

Sugar hit triggers bug's drug slug

An engineered bacterium can deliver a therapeutic protein straight to the gut when fed with xylan.

Mico Tatalovic

1. A gut-dwelling bacterium has been **genetically engineered** to deliver a dose of therapeutic protein **on demand**.
2. Protein production in the engineered bacterium is switched on only when its host eats the complex sugar xylan. Tests on mice that had **colonies** of the bacteria in their guts showed that the expressed protein can successfully treat an **inflammatory bowel disease** called **colitis**.
3. The research, to be published in the journal *Gut*¹, has potential as an alternative method for delivering drugs to the **colon**. **Drugs taken orally** are often **broken down into** inactive forms before they reach their target in the **digestive system**.
4. In 2000, Lothar Steidler, then at the University of Ghent, Belgium, and his colleagues showed that *Lactococcus lactis* bacteria that were engineered to **secrete** mouse **interleukin-10 anti-inflammatory protein** were effective at treating colitis in mice². But those bacteria generated the protein non-stop, without the ability to regulate how much was produced.
5. Now, microbiologist Simon Carding of the Institute of Food Research in Norwich, UK, and his team have engineered the gut bacterium *Bacteroides ovatus* to carry a gene that encodes the therapeutic protein **keratinocyte growth factor-2**, which has a **crucial** role in maintaining and repairing the **intestinal lining**. Crucially, the protein is expressed only when the bacteria **are fed with** xylan.
6. The team found that the protein-expressing bacteria reduced **rectal bleeding**, accelerated healing of the gut lining and reduced gut **inflammation** in the mice. The protein could also prevent development of the disease **in the first place**. "There were no **side effects**, none at all. We were amazed how well it worked **given** the small amount of bacteria **administered**," says Carding.
7. Because *B. ovatus* is a **natural inhabitant** of the **mucus** within the colon, the team thinks that the protein is being delivered specifically to the damaged cells that line the gut. "A major goal of drug treatment for any disease is to target it to the site of disease activity and to be able to control its levels in the body," Carding explains.
8. "The system we have developed is a means of delivering proteins to the colon, and it could be used to deliver a variety of proteins for a variety of purposes, including vaccine **antigens**," adds Carding. His team is currently testing about a dozen bacterial **strains** that express different proteins, including one that limits tumour growth by restricting **blood-vessel** formation.
9. Gérard Eberl, a microbiologist from the Pasteur Institute in Paris, says that "it would probably be very easy to make this work in humans as well, since human and mouse intestinal bacterial communities are very similar".
10. Francisco Guarner, a gut researcher at the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain, is more cautious. Although there has been a lot of interest in the idea since Steidler's research was published in 2000, the field has not developed as quickly as expected, he says.
11. Promising studies have shown that *L. lactis* that are engineered to deliver therapeutic drugs could be safe in humans. But Guarner says that it may be difficult to **translate** gut research in mice **into** a human **clinical setting** — not least because of unknown effects from the **zoo** of other bacteria fighting for space in our guts.

References

1. Hamady, Z. Z. R. et al. *Gut* (in the press).
2. Steidler, L. et al. *Science* **289**, 1352-1355 (2000).
3. Braat, H. et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 754-759 (2006).

TOPICS

腸内細菌 (intestinal bacteria)

腸内細菌は、動物の腸内に共生している細菌。ヒトの大腸内には、総数 100 兆個以上の細菌が常在しているといわれ、そのほとんどが偏性嫌気性菌（酸素があると増殖できない細菌）である。これらは、腸内細菌叢（腸内フローラ）とよばれる生態系を腸内で形成しており、宿主の食物の消化に補助的役割を果たすほか、外来の病原菌が増殖しないようにしている。腸内細菌叢は、消化管の部位によって異なり、宿主の健康、年齢、食事内容、疾病、ストレスによっても変化する。ヒト 1 人当たり 500 種以上の腸内細菌が生息するともいわれ、同定されていないものも多い。Clostridium、Bacteroides などには悪玉菌とよばれ、宿主の消化機能に直接影響を及ぼすだけでなく、アンモニアなどの腐敗産物、細菌毒素、発がん物質などの産物が宿主の腸管に障害を与える。一般にこれらの菌は、高肉食・高脂肪摂取のヒトの腸管に多い傾向がある。一方、Lactobacillus、Bifidobacterium、Lactococcus などの乳酸菌類は善玉菌とよばれ、プロバイ



ヒトの腸内細菌の一種、Lactococcus lactis（乳酸連鎖球菌）。

オティクス（腸内細菌叢を改善し、宿主に有益な作用をもたらす微生物）として、整腸作用はいうまでもなく、発がんリスクの低減、免疫活性の維持、血圧降下作用などのさまざまな疾患の予防面から注目を集めている。

SCIENCE KEY WORDS

リード **xylan: キシラン**

キシロース (C₅H₁₀O₅) が重合して形成された多糖類。細胞壁の構成するヘミセルロースの構成成分。

2. **colony(colonies): コロニー**

細菌やカビ類、細胞などを培養したときに形成される細胞集団のこと。

2. **inflammatory bowel disease: 炎症性腸疾患**

下痢や血便が長期にわたって続く難病。潰瘍性大腸炎やクローン病などがこれに当たる。原因不明で、根治治療が確立していない。

2. **colitis: 大腸炎、結腸炎**

大腸に炎症が起こる病気。急性と慢性がある。

3. **colon: 大腸、特に結腸**

大腸のうち、盲腸（小腸から続く部分）と直腸（肛門付近）の間にある部分を結腸という。大腸の大部分を占める。大腸といえば、結腸をさすことが多いので、ここでは大腸としている。

3. **digestive system: 消化器系、消化器官**

動物の食物摂取・吸収・貯蔵・排泄を行う器官のこと。いわゆる口、のど、胃、腸、肛門のほか、膵臓や肝臓、胆嚢なども含まれる。

4. **Lactococcus lactis: 乳酸連鎖球菌**

乳酸菌は、糖代謝により乳酸を生成する細菌の一群。一般に動物の腸などに寄生しているか植物に付着している。Lactococcus lactis は、主にチーズの作製に使用される。

4. **secrete: 分泌する**

分泌 (secretion) とは、細胞が代謝産物を排出すること。通常、代謝産物が、消化や情報伝達など、特殊な機能をもつ場合をいい、不要物を体外に出す「排出」と区別している。

4. **interleukin-10: インターロイキン-10 (IL-10)**

インターロイキンは、白血球で産生される、自分自身やその他の白血球の分化や増殖を制御するサイトカイン（主に免疫系に作用するホルモン様分子）。インターロイキン-10 は、主に II 型のヘルパー T 細胞（リンパ球の一種）から分泌され、炎症（下記参照）反応を引き起こすサ

イトカインの産生を抑制する。潰瘍性大腸炎やクローン病では、IL-10 の血中濃度が低下しているという報告もある。

4. **anti-inflammatory protein: 抗炎症タンパク質**

IL-10、チオレドキシニン 1 など、炎症反応を抑える効果のあるタンパク質。

5. **Bacteroides ovatus: バクテロイデス・オバツス**

バクテロイデス属に属する細菌の一種。動物の腸内に共生している。健康な人には害がないが、免疫力の低下した人は日和見感染を起こす。

5. **keratinocyte growth factor-2: ケラチノサイト増殖因子-2**

サイトカインの一種。表皮を構成する角化細胞（ケラチノサイト）の増殖を促す。

6. **rectal: 直腸の**

直腸 (rectum) は、大腸のうち、肛門からおよそ 20cm の部分。

6. **inflammation: 炎症**

有害な刺激や異物の侵入、外的な損傷などによって免疫応答が引き起こされて生じる、生体の局所的な反応。発赤、発熱、腫れ、痛みなどは典型的な症状である。

7. **natural inhabitant: 共生細菌**

「自然に棲み着いている生物」との意味だが、ここでは共生細菌の意味で使用されている。共生細菌とは、他の生物と相互関係を保ちながら共存している細菌。

7. **mucus: 粘液**

生物が分泌する粘性の高い液体。主な成分は、糖タンパク質、糖類、無機塩類。

8. **antigen(s): 抗原**

体内に入ると、免疫応答を引き起こす物質。アレルギー反応を起こす物質を特にアレルゲンという。

8. **strain(s): 株**

微生物や細胞を分離し、継代培養によって維持される系統。基本的には、単一の細胞のクローンであり、同じ遺伝子セットをもっている。

8. **blood-vessel: 血管 (blood vessel) の**5. **lining: 「内張り」、「裏地」、「内壁」、「内膜」**5. **be(are) fed with ~: 「feed ~ with... (〜に…を与える)」の受動態**6. **bleeding: 「出血」**6. **in the first place: 「そもそも」、「最初に」**6. **side effect(s): 「副作用」**6. **given ~: 「〜を考えると」、「〜を考慮すると」(接続詞)**6. **administered: 「投与された」**11. **translate ~ into...: 「〜を…で利用する」、「〜を…に結びつける」**11. **clinical setting: 「臨床現場」、「臨床」**11. **zoo: 「混沌としている集団」**

WORDS AND PHRASES

タイトル **slug: 「スラッグ弾」** 弾丸の一種。

リード **therapeutic protein: 「治療用タンパク質」**

リード **gut: 「腸」**

1. **genetically engineered: 「遺伝子操作された」**
リードの engineered も同義で使用されている。

1. **on demand: 「必要に応じて」**

3. **drug(s) taken orally: 「飲み薬」、「内服薬」**

3. **be (are) broken down into ~: 「〜に分解される」**

5. **crucial: 「極めて重要な」、「非常に重要な」。** crucially は副詞。

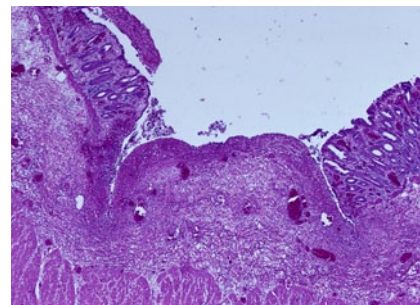
5. **intestinal: 「腸の」、** 名詞は intestine

参考訳

糖が腸内細菌の薬剤産生の 引き金となる

遺伝子組換え細菌にキシランを投与するという方法で、治療用タンパク質を腸に直接送達することができる。

ミコ・タタロビッチ



潰瘍性大腸炎を起こしているヒトの直腸。

- 腸内に生息するある細菌が、遺伝子操作により、必要に応じて治療用タンパク質を送達できるように改変された。
- この遺伝子組換え細菌は、宿主がキシランという多糖類を摂取すると、タンパク質の産生を開始する。この遺伝子組換え細菌のコロニーを腸内にもつマウスを使った実験では、発現したタンパク質によって、大腸炎の1つである炎症性腸疾患を治療することに成功した。
- この研究成果は、論文誌 *Gut*¹ に発表される予定であり、薬剤を大腸に送達する方法の1つとなる可能性がある。現在用いられている内服薬は、消化器管内の標的に到達する前に分解されて不活化してしまうことが多いのだ。
- 2000年に、当時ベルギーのアントワープ大学に所属していた Lothar Steidler らは、遺伝子操作によりマウスの抗炎症タンパク質であるインターロイキン-10を分泌するようになった乳酸連鎖球菌 *Lactococcus lactis* が、マウスの大腸炎を効果的に治療することを明らかにした²。しかし、この細菌にはマウスのインターロイキン-10の産生量を調節する能力がないため、継続的に産生し続けてしまった。
- 今回、食品研究所（英国、ノリッジ）の微生物学者 Simon Carding らは、腸内細菌 *Bacteroides ovatus* の遺伝子を操作して、セラチノサイト増殖因子-2をコードする遺伝子を組み込んだ。セラチノサイト増殖因子-2は、腸の内壁の維持と修復に非常に重要な役割を果たす治療用タンパク質である。ここで重要なのは、この細菌にキシランを投与した時のみ、治療用タンパク質が発現する点である。
- 研究チームは、この治療用タンパク質を発現する細菌によって、マウスの直腸出血が減り、腸の内壁の治癒が早まり、腸炎が減ることを明らかにした。そしてこのタンパク質には、そもそも、こうした疾患を予防する効果があることも確認された。「副作用は全くありませんでした。投与された細菌の量が少なかったのに、その高い効果には驚きました」と Carding は話す。
- B. ovatus* は大腸粘液に共生している細菌であることから、この治療用タンパク質は、損傷した腸の内壁の細胞に特異的に送達される、と Carding の研究チームは考えている。「疾患活動性が認められる部位を狙い撃ちして体内での薬物濃度を制御することは、あらゆる疾患の薬物療法の主要な目標となっています」と Carding は説明する。
- 「我々が開発したシステムは、治療用タンパク質を大腸に送り込むための手段ですが、このシステムを利用して、ワクチン抗原を含むさまざまなタンパク質をいろいろな目的で送達することができるかもしれません」と Carding は付け加える。現在、彼の研究チームは、異なるタンパク質を発現する10数種の細菌株を使って実験を行っている。その中には、血管新生を抑制して腫瘍の増殖を制限するタンパク質も含まれている。
- パスツール研究所（フランス、パリ）の微生物学者 Gérard Eberl は、「ヒトとマウスの腸内細菌叢は非常によく似ているので、この方法はたぶんヒトでもうまくいくでしょう」という。
- バルデブロン大学病院（スペイン、バルセロナ）に所属する腸の研究者 Francisco Guarner は、もっと慎重だ。2000年に Steidler の研究が発表されて以降、彼のアイデアには強い関心が寄せられてきたが、期待されていたほどこの分野の研究は急速に進展していない、と彼はいう。
- 治療薬を送達できるように遺伝子操作された *L. lactis* が人体に安全である可能性については、いくつかの有望な研究で明らかになっている。しかし Guarner は、ヒトの腸内で「場所取り合戦」を繰り広げている他の細菌集団からの未知の影響などを考えると、マウスの腸での研究成果をヒトに臨床応用するのは難しい可能性がある、と話している。

（菊川要 訳）