

出生後早期の腸内細菌叢は骨髄由来免疫抑制細胞を介した大腸発がんを抑制する

Early-life Microbiota Exposure Restricts Myeloid-Derived Suppressor Cell-Driven Colonic Tumorigenesis.

Harusato A, Viennois E, Etienne-Mesmin L, et al. Cancer Immunol Res. 2019 ; 7 : 544-51.

■背景

これまでの疫学的研究により、乳幼児期までの過剰な衛生的環境が、最近のアレルギー疾患や自己免疫疾患の急激な増加に影響するとされてきた（衛生仮説）。たとえば、帝王切開により生まれた子供や母乳哺育を受けていない子供は、母親から常在細菌を引き継ぐことができず、そういった環境が気管支喘息や肥満といった疾患の発症に関わる可能性も示唆されている。一方、近年の研究で、消化管には多数の常在細菌が存在し、ヒトの免疫系に影響を与えて疾患の発症や病態に深く関わることが明らかとなってきたが、これまで、乳幼児期の消化管常在細菌と悪性腫瘍の発症に関する関連性については報告されていなかった。大腸がんは日本人のがんによる死亡のうち、女性で第1位、男性で第3位を占め、その罹患者数も増加の一途を辿っているが、本論文で著者らは出生直後の消化管常在細菌と大腸がんの関係を明らかにするため研究を行った。

■研究方法

著者らは、腸管や皮膚に常在細菌が存在する SPF (specific pathogen-free) マウスと、無菌環境で出生・飼育したマウスを離乳期以降になってから一緒に飼育し、常在細菌を獲得した元無菌マウス (図1) の腸内細菌叢、腸管遺伝子発現をそれぞれ16S rRNA および mRNA sequencing により解析した。また、Azoxymethane および Dextran Sodium Sulfate (AOM-DSS) 大腸がんモデルを用いた実験を施行した。さらに、大腸がんを合

併した潰瘍性大腸炎患者検体のマイクロアレイ解析を行った。

■結果

16S rRNA sequencing の解析で、元無菌マウスは成体期において、SPF マウスと一緒に飼育したにもかかわらず SPF マウスと構成の大きく異なる腸内細菌叢を有していた。mRNA sequencing による腸管の遺伝子発現解析でも、成体期の元無菌マウスでは SPF マウスと比較してケモカイン伝達経路関連遺伝子の発現が上昇する一方、いくつかのがんを抑制する遺伝子の発現が低下していることが明らかとなった。この結果から著者らは、幼少期に腸管の常在菌が欠損することで大腸がんが発生しやすくなる腸内環境を形成するのではないかと推測し、研究を進めた。

AOM-DSS 大腸がんモデルを用いた実験では、元無菌マウスでは SPF マウスに比べて有意に腫瘍の発生が亢進し (図2 A)、CXCL ケモカインの遺伝子発現が上昇していた。フローサイトメトリーを用いた解析では、SPF マウスに比べて元無菌マウスでは抗腫瘍免疫を抑制する顆粒球系の骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の細胞群が有意に増加していた (図2 B)。

さらに、CXCL ケモカインが元無菌マウスでの大腸腫瘍形成に影響しているかを確認するため、CXCL ケモカインが結合する CXCR2 受容体の中和抗体を大腸がんモデルマウスに投与したところ、元無菌マウスで MDSC の誘導および大腸腫瘍発生が著明に抑制された。また、