

2025年7月2日

報道関係者 各位

ヒト腸管環境を再現した実験系でプロバイオティクスの真の  
効果を解明！健康食品・医薬品開発に新たな指針  
-従来の細胞モデルとの違いを的確にし、より生体に迫る評価系の有用性を示唆-

## 発表のポイント

- ・ ヒト検体由来大腸オルガノイド<sup>(注1)</sup>（ヒト腸管モデル）とプロバイオティクス<sup>(注2)</sup>を嫌気条件下で安定的に共培養する評価系を確立
- ・ 従来の細胞モデル（がん細胞株）では正確に評価できなかった、プロバイオティクスの「腸管バリア<sup>(注3)</sup>機能向上」効果を初めて確認
- ・ より生体に近い環境で、腸内細菌やプロバイオティクスの効果を正確に評価する道を開拓

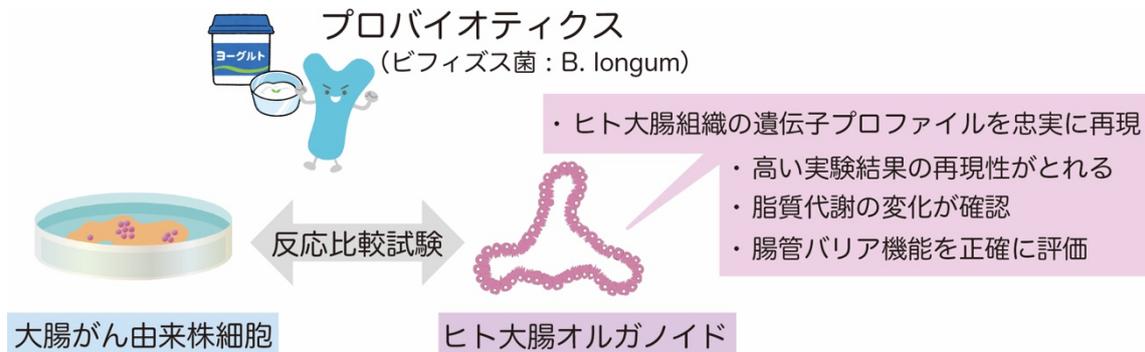


図1：プロバイオティクスに反応するヒト大腸オルガノイドの特徴

## 研究内容の詳細

## 【概要】

群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム制御分野の佐々木伸雄 教授、宣旭 外部共同研究員、今井淳稀 研究員（研究当時）らの研究グループは、群馬大学総合外科学講座消化管外科学分野、群馬大学未来先端研究機構、森永乳業株式会社との共同研究により、健康成人由来の「大腸オルガノイド」とプロバイオティクスとして知られるビフィズス菌の一種 (*Bifidobacterium longum*) を共培養し、その生理機能を詳細に解析しました (図1)。

これまでのビフィズス菌や乳酸菌などのプロバイオティクスの研究では、がん細胞由来の細

胞株が用いられてきましたが、本研究では「正常なヒト腸管」に近い大腸オルガノイドを用いることで、ビフィズス菌のより生理的な反応を確認することに成功しました。この成果は、プロバイオティクスや腸内細菌が私達の健康に与える影響をより正確に理解するための、画期的な評価系の有用性を示すものであり、今後の健康食品や医療分野における機能性評価の新しい指針となると期待されます。

本研究成果は、2025年7月に国際科学雑誌「Scientific Reports」オンライン版（7月1日付）に掲載されました。

### 【研究の背景】

ヒトの腸管には数十兆個を超える細菌が生息しており、消化吸収、免疫調整、代謝制御など多くの生命活動に関与しています。中でもビフィズス菌は、整腸作用や炎症抑制などの働きがあることから、プロバイオティクスとして広く産業応用されています。しかし、こうした腸内細菌が健康なヒトの腸管上皮細胞に具体的にどのような影響を与えているのか、これまで十分に解明されていませんでした。

その主な理由の一つが、これまでの研究で用いられてきたのが、大腸がん由来の細胞株（Caco-2など）だったことです。これらの細胞は、実際の生体組織の遺伝子発現プロファイルと比較すると大きく異なっていたり、培養しているうちに小腸の性質に変換されてしまったりする、といった問題がありました。

そこで近年注目されているのが「ヒト腸管オルガノイド技術」です。これは健康なヒトから採取された組織幹細胞から作られた、生体の腸管に近い機能を持つ“ミニチュア臓器”であり、より生体に近い反応を再現できると期待されています。しかし、多くの腸内細菌は酸素がない環境（嫌気性）でしか生きられないため、オルガノイドと嫌気性細菌を一緒に培養することは非常に困難でした。本研究グループは、以前に開発した半嫌気性共培養系（iHACS）を用いて、この課題を克服し、嫌気性細菌<sup>(注4)</sup>であるビフィズス菌と腸管上皮細胞の安定的な共培養を可能にしました。

### 【研究手法と成果】

本研究では、iHACSを用いて、従来の腸内細菌研究で用いられていきた大腸がん細胞株（Caco-2）と、単層培養化した健康成人由来の大腸オルガノイド（monolayered human colonic organoid: MHCO）を低酸素環境で培養しました。遺伝子変動を網羅的に解析した結果、MHCOでは、実際の健康な大腸組織に観察される機能性分化細胞（杯細胞、腸内分泌細胞など）の遺伝子が多く発現していることが分かりました。一方で、Caco-2細胞ではこれらの遺伝子発現が著しく低く、代わりに小腸組織に関連する遺伝子が高発現していることが示され、Caco-2細胞が大腸のモデルとしては限界があることが明らかになりました。

次に、これらの細胞とビフィズス菌（*B. longum*）を一緒に培養し、細胞の遺伝子応答の違いを調べました。iHACSを用いることで、ビフィズス菌はどちらの細胞でもよく育ちました。

が、宿主細胞側の遺伝子の反応には大きな違いが見られ、Caco-2 細胞では MHCO と比べ、顕著に遺伝子発現変動が起きていることが分かりました (図 2)。炎症に関連する遺伝子群は、*B. longum* との共培養により両細胞で共通して発現上昇していたが、Caco-2 細胞ではより強い誘導が観察され、MHCO では比較的緩やかな上昇であることが分かりました。また、脂質代謝<sup>(註5)</sup>に関連する PPAR シグナルの応答に関しては、両細胞において顕著な違いが確認され、Caco-2 細胞では抑制傾向が見られていたのですが、MHCO では反対に活性化していました。さらに注目すべき点として、腸管バリア機能に関する顕著な遺伝子発現変化がみられました。

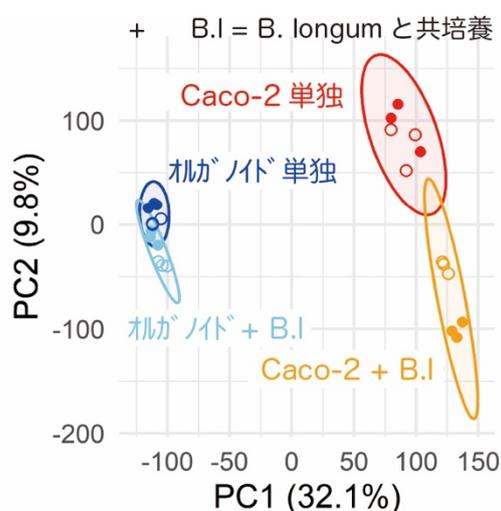


図 2. オルガノイドと Caco-2 の遺伝子発現解析

それぞれの“○”は各細胞の遺伝子発現パターンを示す。また、塗りつぶし/白抜きは独立した実験を示す。近い場所にあることは、再現性の高さを示唆する。

【結果①】

- (1) オルガノイドと Caco-2 の遺伝子発現は大きく異なる
- (2) プロバイオティクスと共培養すると、Caco-2 のほうが大きく遺伝子発現が変動する。

軸：PCA(主成分分析)の数値はデータの持つ情報量の割合(%)を説明しているのかを寄与率を示した。

両方の細胞でバリア機能に関連する遺伝子群の発現上昇が観察されましたが、実際に細胞のバリア機能の強さを示す「経上皮電気抵抗 (Trans-Epithelial Electrical Resistance: TEER)」という指標で評価したところ、MHCO のみ、その機能が実際に強化されていることが確認されました (図 3)。大腸上皮細胞は腸内細菌などが宿主に侵入して炎症を起こさないようにバリア機能としての役割を有しており、ビフィズス菌はその機能維持や向上に働くことが知られています。そのため、本研究結果は MHCO が生体内における現象をより正確に反映できたと考えられます。

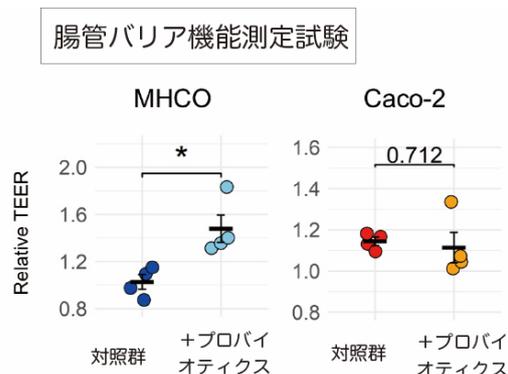


図 3. オルガノイドと Caco-2 におけるプロバイオティクス依存的なバリア機能測定

腸管のバリア機能は電気抵抗値 (TEER) によって測定される。バリア機能が強い=通電率の低下 (TEER 値の上昇)。

ビフィズス菌 (プロバイオティクス) によるバリア強化機能はオルガノイド (MHCO) でのみ観察される。

グラフ上の数値、および記号はウェルチの T 検定による p 値を示している。\*: 有意水準 0.5% での有意差あり。

## 【社会的意義・今後の展望】

本研究成果は、プロバイオティクスが宿主の大腸上皮細胞に与える影響を評価する上で、健常なヒト由来腸管オルガノイドが非常に有用であることを初めて明確に示しました。これにより、今後、機能性食品や医薬品の研究開発において、よりヒトの生体反応を忠実に再現できる評価系として、本技術が大いに活用されることが期待されます。

また本技術を用いることで、ビフィズス菌をはじめとする様々な腸内細菌が、健康な消化管粘膜の維持や病気の予防にどのような役割を果たしているのか、さらなる詳細な研究が進むと考えられます。

## 用語解説

### (注1) オルガノイド (organoid)

我々の体内組織に存在する幹細胞を採取し、それを試験管内で培養することで、元のミニチュア臓器のような立体構造体を作り出す技術。例えば、大腸オルガノイドは大腸幹細胞を培養することで作成でき、これらは大腸組織を構成する細胞（吸収細胞、杯細胞、腸内分泌細胞など）を含み、バリア機能など大腸組織がもつ一部の生理機能を再現する。

### (注2) プロバイオティクス (probiotics)

FAO (国連食糧農業機構) /WHO (世界保健機関)で「適切な量を接種したときに、宿主に有益な効果をもたらす生きて微生物」と、定義されている。

### (注3) 腸管バリア (intestinal barrier)

消化管粘膜が持つ、病原菌や毒性物質の体内侵入を防ぐ防御機構。腸管を構成する上皮細胞は、細胞同士が密接して隙間を閉じることでバリア機能として働く。これが正常に機能せず、接着がゆるむと細胞の間に隙間が空いてしまい、体内に細菌などが入り込み、多くの疾患の原因になる。

### (注4) 嫌気性細菌 (anaerobic bacteria)

酸素がない環境でしか生存できない、または酸素があると生育しにくい微生物の総称。我々の大腸の管腔内は低酸素条件であり、ビフィズス菌など一部の腸内細菌は大腸でのみ生息することが可能であることが知られている。

### (注5) 脂質代謝 (lipid metabolism)

我々のカラダの中で脂質 (脂肪) がどのように作られ、分解・使用され、そして貯蔵されるのか、といった一連の化学反応の総称。脂質は、生命活動に欠かせない栄養素であり、エネルギー源、ホルモンの材料などの役割を担う一方で、この代謝異常は、動脈硬化や心筋梗塞などの生活習慣病のリスクを高める可能性がある。

## 論文詳細

掲載誌：Scientific Reports

論文タイトル：Comprehensive gene expression analysis of organoid-derived healthy human colonic epithelium and cancer cell line by stimulated with live probiotic bacteria

(日本語略) 生きたプロバイオティクス細菌で刺激した際に観察されるオルガノイド由来の腸管上皮細胞と大腸癌株細胞における包括的遺伝子発現解析

論文著者：Akira Sen<sup>1,2,#</sup>, Atsuki Imai<sup>1,#</sup>, Eiji Miyauchi<sup>1</sup>, Kota Yanagisawa<sup>1</sup>, Tsukasa Oda<sup>1</sup>, Fuki Sasaki<sup>1</sup>, Shintaro Uchida<sup>3</sup>, Takuhisa Okada<sup>3</sup>, Takehiko Yokobori<sup>4</sup>, Hiroshi Saeki<sup>3</sup>, Toshitaka Odamaki<sup>2</sup>, Nobuo Sasaki<sup>1,\*</sup>

(1・群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム制御分野, 2・森永乳業株式会社研究本部バイオティクス研究所, 3・群馬大学総合外科学講座消化管外科学分野, 4・群馬大学未来先端研究機構)

公開日：2025年7月1日

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、国立研究開発法人科学技術振興機構創発的研究支援事業、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、公益財団法人ロッテ財団の助成を受けて行われました。

## 関連リンク

群馬大学：<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学生体調節研究所：<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

## 本件に関する問い合わせ先

群馬大学 生体調節研究所 粘膜エコシステム制御分野 教授 佐々木 伸雄

TEL：027-220-8830 E-MAIL：nosasaki@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係 係長 溝田 哲也

TEL：027-220-8822 E-MAIL：kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp