



2025年8月20日

報道関係者 各位

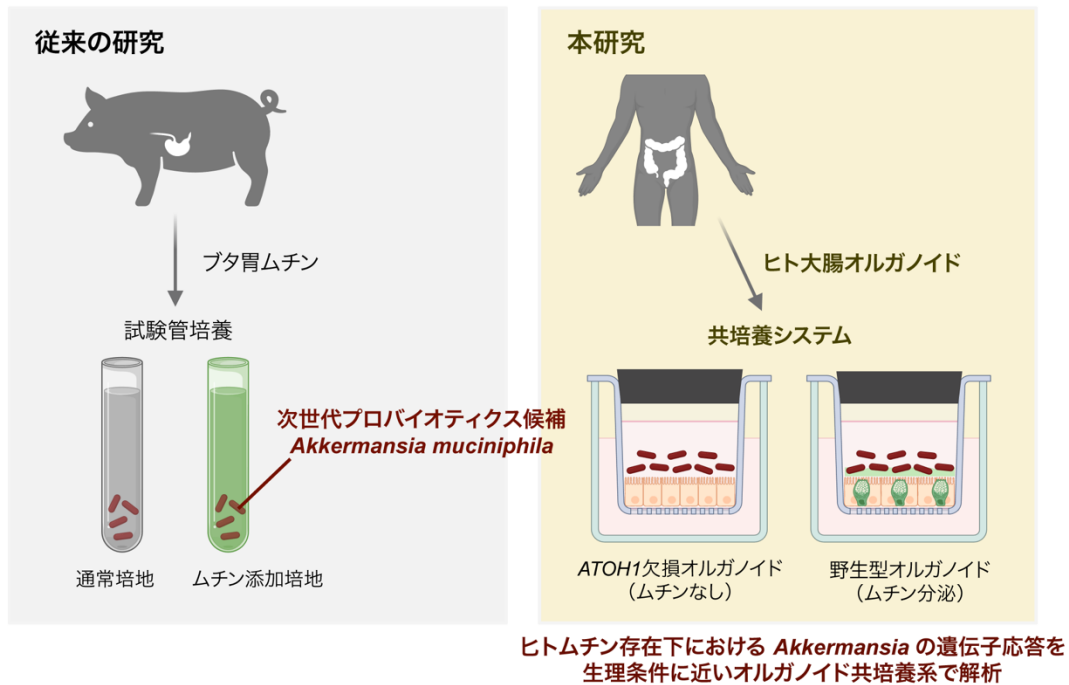
次世代プロバイオティクスのヒトムチン応答性の解明

～腸管オルガノイドと共培養した*Akkermansia*の遺伝子発現変化～

群馬大学生体調節研究所(群馬県前橋市) 粘膜エコシステム制御分野の松崎萌笑 本学協力研究員(前橋工科大学大学院工学研究科生物工学専攻博士前期課程)、佐々木伸雄 教授、宮内栄治 准教授らの研究グループは、ヒト正常大腸オルガノイド^{注1)}と、次世代プロバイオティクス候補である*Akkermansia muciniphila* (以下*A. muciniphila*)^{注2)}との共培養系を構築し、ヒトムチン^{注3)}に応答する菌の遺伝子発現変化を明らかにしました。

A. muciniphila は、腸内に生息するムチン資化性の細菌で、腸管のバリア機能や免疫調節に関与することから、肥満や糖尿病などの現代病との関連でも注目されています。これまで、*A. muciniphila* のムチン応答性は主にブタ胃由来ムチンを使った試験管内実験で評価されてきましたが、ヒトの腸内環境における応答性については十分に解明されていませんでした。本研究では、腸管のムチン分泌を担う杯細胞を欠く *ATOH1*^{注4)} 欠損オルガノイドと、正常な野生型オルガノイドをそれぞれ *A. muciniphila* と共培養し、RNAシーケンシングにより菌側の遺伝子発現を網羅的に解析しました。その結果、ヒトムチンの有無に応じて *A. muciniphila* の転写プロファイルが変化することが確認され、特にムチン分解酵素の発現は限定的だった一方で、ムチンの取り込みや宿主との相互作用に関与する遺伝子(例: *Amuc_1100*)は野生型オルガノイドとの共培養で発現が上昇していました。*Amuc_1100* は腸管上皮への接着やバリア機能の強化に関与するとされる外膜タンパク質であり、本研究はその発現がヒトムチン依存的に誘導されることを初めて示しました。本研究は、*A. muciniphila* の宿主応答研究において新たなヒトモデル系を提供するものであり、ヒト腸内での作用メカニズムの理解や次世代プロバイオティクス開発への応用が期待されます。

本研究の成果は2025年8月8日(日本時間)に **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry** に公開されました。



1. 本件のポイント

- *Akkermansia muciniphila* はムチンを資化する次世代プロバイオティクス候補
- 従来はブタ胃ムチンに依存した研究が主で、ヒト腸管での応答は未解明だった
- ヒト大腸オルガノイドとの共培養系を確立し、ヒトムチン依存的な転写応答を解析
- ムチン分解酵素の発現は限定的で、ブタムチンとの応答性の違いが明確に
- ヒトムチン依存的にムチン取込みや繊毛形成に関わる遺伝子が発現上昇

2. 本件の概要

A. muciniphila は、哺乳類の腸に生息し、腸粘液層の主成分であるムチンを栄養源として分解するグラム陰性細菌の偏性嫌気性菌です。近年、宿主の粘膜バリアを強化し、免疫応答を調節する機能が注目されており、腸管恒常性を維持する菌として関心が高まっています。さらに、肥満、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患など、いわゆる"現代病"ともされる代謝疾患の予防・改善に関与することが報告されており、次世代プロバイオティクスの有力候補として期待されています。

しかし、*A. muciniphila* のムチン応答性に関する従来の研究の多くは、主にブタ胃ムチンを用いた試験管内実験に依存しており、ヒト腸内での応答や宿主との相互作用の詳細については明らかにされていませんでした。

この課題に対し、研究グループはヒト大腸オルガノイドと *A. muciniphila* の共培養系を構築し、ヒト腸の微小環境を模倣した実験系を確立しました。さらに、腸管の分泌系細胞への分化を司る *ATOH1* 遺伝子をノックアウトすることで、ムチンを産生する杯細胞を欠くオルガノイド (*ATOH1* 欠損

オルガノイド）を樹立し、野生型との比較解析を可能にしました。大腸主要ムチンであるMUC2の発現を比較したところ、*ATOH1*欠損オルガノイドではMUC2発現が顕著に減少しており、ムチン分泌が著しく低下していることが確認されました。

次に研究グループは、それぞれのオルガノイドと共培養した*A. muciniphila*のRNAシーケンシングを行い、ヒトムチンの有無に応じた転写応答プロファイルを解析しました。その結果、ヒトムチンに対するムチン分解酵素群の発現増加は限定的であり、これまでのブタ胃ムチンを用いた研究との応答性の違いが明らかになりました。一方で、ムチンの取り込みや外膜タンパク質（*Amuc_1100*）など、宿主との相互作用に関与する遺伝子群は、野生型オルガノイドとの共培養で発現が上昇しており、ヒトムチン特異的な応答が示唆されました。*Amuc_1100*は、腸管上皮への接着やバリア機能の強化に関与することが報告されており、本研究はその発現がヒトムチン依存的に誘導されることを始めて示しました。

これらの結果は、より生理的条件に近いヒトモデルを用いた解析の重要性を強調するものであり、今後、*A. muciniphila*のヒト腸内における生態学的特性や、宿主の健康への寄与の解明につながることを期待されます。

<用語解説>

注1) オルガノイド

幹細胞や組織由来の細胞から作製される立体的なミニ臓器モデル。体内の臓器に類似した多様な細胞構成や構造（細胞極性など）を持ち、実際の器官に近い機能を示すことが特徴である。従来の培養細胞などに比べて、より生体に近い環境を再現できる技術として注目されている。

注2) *Akkermansia muciniphila*

2004年にDerrienらによって発見されたグラム陰性の偏性嫌気性菌。ムチンを単一の窒素・炭素源として利用可能な特性を持ち、ヒトの腸内に広く生息している。肥満や糖尿病などの代謝疾患、炎症性腸疾患との関連が示唆されており、動物実験では症状の改善効果も報告されている。ビフィズス菌や乳酸菌に代わる次世代プロバイオティクスの有望株として注目され、海外ではサプリメントとしても販売されている。

注3) ムチン

粘液の主成分を構成する高分子の糖タンパク質。腸管、呼吸器、唾液など、さまざまな粘膜に存在し、組織の潤滑や保護、病原体の侵入防御などを担っている。腸内では、主に杯細胞が分泌し、粘膜バリアの主要な役割を担っている。ブタ胃ムチンとヒト大腸ムチンでは、糖鎖構造や

修飾のされ方が大きく異なる。この違いは、腸内細菌による利用のされ方や応答性にも影響を与えていると考えられている。

注4) *ATOH1*

ATOH1(Atonal BHLH Transcription Factor 1)は、神経や感覚組織における細胞の運命を決定する塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス転写因子。腸管では、分泌系細胞（杯細胞など）への分化を誘導するマスター遺伝子として機能する。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学生体調節研究所 粘膜エコシステム制御分野

<https://sites.google.com/gunma-u.ac.jp/nob-sasaki-lab/?pli=1>

4. 論文詳細

論文名: **Mucin-dependent transcriptional dynamics of *Akkermansia muciniphila* in co-culture with human colonic organoids**

掲載誌: ***Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*** (日本) ,

公開日: **2025年8月8日 (日本時間)**

著者: Moemi Matsuzaki^{1,2}, Atsuki Imai¹, Kota Yanagisawa¹, Tsukasa Oda¹, Hideo Satsu^{2,3}, Nobuo Sasaki^{1*}, Eiji Miyauchi^{1*}

(1. Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Maebashi, Gunma, Japan

2. Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Maebashi Institute of Technology, Maebashi, Gunma, Japan

3Graduate School of Food and Population Health Sciences, Gunma University, Kiryu, Gunma, Japan, *責任著者)

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 粘膜エコシステム制御分野 准教授 宮内 栄治

TEL : 027-220-8832

E-MAIL : eiji.miyauchi@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