

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2025年4月29日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 農学研究科

職 名 教授

氏 名 橋本 渉

助 成 の 種 類	令和6年度 ・ 研究活動推進助成		
申請時の科研費 研究 課 題 名	常在菌によるヒト組織内優占化機構の解明		
上記以外で助成金 を 充 当 し た 研 究 内 容			
助成金充当に関 わる 共 同 研 究 者	(所属・職名・氏名) 京都大学農学研究科・准教授・小倉康平 京都大学生存圏研究所・研究員・三上文三		
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) Tomoya Kumon, Sayoko Oiki, and Wataru Hashimoto. Molecular identification of hyaluronate lyase, not hyaluronidase, as an intrinsic hyaluronan- degrading enzyme in <i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124. Sci. Rep., 14(1), 24266 (2024).		
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、 添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,500,000 円	
	使用した助成金額	1,500,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額
		消耗品	1,047,619
		修理(機器・器具)	56,408
		英文校正	19,200
		委託	375,023
宅配便		1,750	
当財団の助成につ いて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 上記課題に関して、科研費が不採択となりました令和6年度に本助成金を賜り、課題を継続して研究することができました。お陰様で令和7年度に科研費を採択いただきました。厚くお礼申し上げます。		

成果の概要/橋本 渉

【研究内容】 ヒトには、ヒトの体細胞（37 兆）を数的に凌ぐ細菌（40-100 兆）が常在し、健康と疾患に密接に関わっている。腸内をはじめ各組織で菌叢が解析されており、各組織での優占菌の種類は一定に保たれている。我々は、腸内優占菌によるヒト由来粘液物質（ムチンやグリコサミノグリカン）の資化性と必須アミノ酸・短鎖脂肪酸の分泌生産性を見だし、その腸内優占性の要因を解析するとともにヒトと優占菌との相利共生関係を提唱している。本研究では、腸内、膣・子宮内に優占する細菌を対象に、その優占性を示す要因を解析し、組織内優占化機構を明らかにすることを目指した。

【研究成果】腸内優占ウェルシュ菌はグリコサミノグリカンの一種であるヒアルロン酸を栄養源として増殖する。そこで、グリコサミノグリカンの分解・輸送・代謝に関わるウェルシュ菌の遺伝子クラスターが機能的に発現しているかを明らかにするため、遺伝子クラスターにコードされているヒアルロン酸分解酵素ホモログ（CpeHysA）を遺伝子組換え大腸菌で発現させ、精製した。組換え CpeHysA は β -脱離反応によりヒアルロン酸分解活性を示すことから、本酵素はヒアルロン酸リアーゼであることが判明した。CpeHysA は一次構造に基づいて多糖リアーゼファミリー8（PL-8）に分類される。CpeHysA の立体構造を AlphaFold2 を用いてモデリングしたところ、本酵素は既知の PL-8 酵素（ヒアルロン酸リアーゼやキサンタンリアーゼ）と類似の構造と活性部位をもつことが示唆された。ウェルシュ菌が実際に CpeHysA によりヒアルロン酸を分解しているかどうかを調べるため、ヒアルロン酸存在下で生育したウェルシュ菌の細胞外と細胞内の各画分を調製し、酵素活性測定ならびに組換え CpeHysA とともにネイティブゲル電気泳動による活性染色を行った。その結果、主に細胞外画分に、ヒアルロン酸リアーゼ活性が検出され、組換え CpeHysA と同じ位置にヒアルロン酸分解活性を示すバンドが確認できた。ヒアルロン酸は腸管内に恒常的に存在することから、ウェルシュ菌は CpeHysA によりヒアルロン酸を分解し、腸内に優占することが示唆された。

ヒト膣内の細菌叢に関して乳酸桿菌が 90%以上を占めるが、膣上部に位置する子宮では基本的には無菌であるが、例外的に B 群レンサ球菌が存在することが知られている。そこで、乳酸桿菌と B 群レンサ球菌について調べたところ、両者はムチンを含む膣内再現培地で良好に生育するが、共培養系では乳酸桿菌が乳酸分泌による pH 低下により B 群レンサ球菌を死滅させることが判明した。一方、乳酸桿菌と異なり、B 群レンサ球菌は膣・子宮に存在するヒアルロン酸を資化した。

【今後の見通し】以上の結果から、ヒト各組織に優占する細菌の要因の一つとして、ヒト組織から分泌される粘液物質（ムチンやグリコサミノグリカン）の資化性と特異な代謝物質の分泌生産が挙げられた。今後、膣内優占菌の特性を解析することにより、B 群レンサ球菌のみが膣から子宮へ上方移動できる仕組み、および優占菌とヒトとの相利共生に関わる分子機構が明らかになると期待される。