

真菌在人類腸道菌叢的規則與重要性

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所 陳盈之 曾國鑒 周怡君 羅秀容 摘評】

人類腸道菌叢是錯綜複雜的集合，包含細菌、古細菌、病毒、單細胞生物和真菌，然而真菌的鑑定方式較細菌困難，但透過多位研究員長年分析發現真菌在人類身上的分佈仍有著多樣性。例如，2010年由 Ghannoum 等人發表自健康人口腔液中可分離出的真菌涵蓋 85 屬 101 種。又例如 2015 年由 Hallen-Adems 等人發表自 45 位健康自願者糞便檢體中，共分離出 72 個操作分類單元 (Operational taxonomic unit, OTU)，依據生物分類層級可分成 2 門 10 綱。2017 年 Nash 等人發表了更大量數據的分析報告，來自 147 位人體糞便檢體中，共分離出 701 個 OUTs 包含 247 屬的真菌。

綜觀分離自糞便的真菌，酵母屬 (*Saccharomyces*)、馬拉色菌屬 (*Malassezia*) 與念珠菌屬 (*Candida*) 為糞便中的優勢菌種。幾種念珠菌普遍被認為是人類腸道中的共生菌，而白色念珠菌 (*Candida albicans*) 被視為腸道菌叢中最普遍的真菌。腸道微生物菌叢中的真菌藉由抑制或促進發炎

反應進一步影響免疫系統反應，最重要的例子為白色念珠菌為人類輔助型 T17 (Th17) 細胞的調節中心。當白色念珠菌移生於腸道時可誘導 Th17 細胞表現，Th17 主要在腸道的屏障處控制防護性免疫系統，在自我平衡的調控機制下將大部分的危害侷限於此；然而當 Th17 表現失控時則會造成局部發炎失調，例如腸炎症。

目前至少有三項證據顯示腸道共生真菌與腸道發炎疾病相關。第一、克隆氏症 (Crohn's disease) 患者腸道中含有高量的抗體用來抵抗真菌細胞壁表面醣類。第二、已知數個在腸道辨識真菌的接受器或下游參與訊息傳遞的基因發生單核苷多型性 (nucleotide polymorphisms, SNPs)，進一步影響了細胞識別真菌的能力導致腸炎反應的發生。例如，CLEC7A (C-type lectin domain-containing 7A) 主要轉譯成 Dectin-1，Dectin-1 為一種 C 型凝集素受體 (CLR) 負責識別真菌細胞壁表面之 β -葡聚醣 (β -glucan)，Dectin-1 識別真菌後，接著透過 CARD9 傳遞訊號誘導發

炎反應與 Th1、Th7 細胞的分化。當小鼠 Dectin-1 缺乏時會造成嚴重的結腸炎，而當 CLEC7A 產生 SNP 時則會導致潰瘍性結腸炎的發生。又如 CX3CR1，當受到腸道真菌刺激時 CX3CR1 作為引發免疫反應的吹哨者。研究人員在克隆氏症患者體內發現 CX3CR1 的突變與抗真菌免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 表現下降有關。第三、在經由葡萄糖聚糖硫酸鈉 (dextran sodium sulfate, DSS) 誘導結腸炎的小鼠試驗中，腸道菌叢組成和共生，顯示對於調節病情嚴重程度和免疫反應有其關聯性。

白色念珠菌與其他數百種甚至數千種微生物共同棲息在胃腸道中，因此，腸道菌叢的組成與真菌的繁殖息息相關。早在 1960 年代就已經觀察到，因競爭細菌被抗生素抑制，而導致念珠菌的過度生長。最近的研究證實，抗生素治療可廣泛改變真菌的組成，目標細菌的消失會間接導致真菌菌叢失衡，反之亦然。例如，白色念珠菌藉由提高 IL-17 的表現，可預防鼠科動物被困難梭狀芽孢桿菌感染；另一方面的數據顯示數種擬桿菌屬和梭菌類纖毛蟲可拮抗小鼠腸道中的白色念珠菌。

儘管越來越多的證據顯示哺乳動物胃腸道中真菌和細菌之間存在顯著的相互依存關係，然而探討兩者在生物體內交互作用的潛在實際分子機制的進展仍受限於缺乏模擬真實腸道環境的動物模型。於是限制小鼠體內菌叢技術 (gnotobiotic mice) 被開發出做

為腸道微生物研究的動物模式。經實驗證實，在此系統下對小鼠進行餵食三周定時定量的白色念珠菌，白色念珠菌可移生在小鼠腸道內且並不會對小鼠健康產生影響，且觀察結果與使用無菌小鼠建立腸道中白色念珠菌長期移生的報告相符。使用此技術觀察真菌在腸道中的分佈，顯示結腸中，細菌存在與否會影響白色念珠菌的分佈位置，當腸道中無細菌時，白色念珠菌存在於腸腔中；當白色念珠菌與細菌共存時，約 50% 的真菌會存在於外粘液層。表示念珠菌與細菌共生時會改變念珠菌的某些基因表現而影響其分佈位置同時影響自體免疫反應。

【譯者評】白色念珠菌對人體具有雙重身分：作為病原體侵入腸道與內臟組織造成危害生命的嚴重感染；同時，在腸道內作為共生菌藉由調節 Th17 的表現，保護宿主免受細菌病原體侵害。然而腸道菌叢的消長間接決定白色念珠菌在腸道中的分佈與角色，腸道內細菌與真菌的交互作用與引發人類自體免疫反應等機制尚需更多模擬真實腸道實驗佐證。

參考文獻

1. Pérez JC: Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance. *Int J. Med Microbiol* 2021;311:151490.
2. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, et al: Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:497-511.