

# 腸道免疫系統與共生真菌： 守護腸道健康的隱形夥伴

文·圖／江皓森

在我們的體內，有一個極為重要卻常被忽視的小宇宙-腸道。不僅僅是食物消化的場所，腸道還承擔著防禦外來病菌、調控免疫反應以及維持整體健康的重要工作。近年來，科學家發現腸道內除了數以萬計的細菌，還有一群鮮為人知的居民：共生真菌。根據最新研究，這些共生真菌與腸道免疫系統密切互動，對減緩腸道發炎具有不可忽視的作用。接下來，就讓我們一同走進這個充滿奇妙互動的微觀世界，看看它們如何共同維護我們的腸道健康。

## 腸道免疫系統：精密而動態的防線

腸道不僅是消化吸收的場所，更是一座充滿免疫活性的堡壘。這裡集結了各種免疫細胞，例如T細胞、B細胞、巨噬細胞和樹突狀細胞，它們不僅能夠識別和摧毀外來病原體，還能對腸道內的共生微生物保持一定的寬容，確保雙方的和諧共存。

在健康狀態下，腸道免疫系統能夠分辨哪些微生物是「朋友」，哪些是「敵人」。當外來的病原體入侵時，免疫細胞會迅速發起攻勢，釋放細胞激素（如IL-1, IL-6、TNF- $\alpha$ 等），從而引發發炎反應以清除入侵者。但若這種反應過於激烈或長期失控，就可能引

發腸道發炎，如克隆氏症或潰瘍性結腸炎等發炎性腸道疾病（IBD, Inflammatory bowel diseases）。因此，如何在抵抗外來入侵的同時，避免對自身組織造成傷害，就成了腸道免疫系統必須面臨的重要課題。

## 共生真菌：腸道中的隱形盟友

大多數人提到腸道微生物時，往往只想到細菌，卻忽略了另一個同樣重要的組成部分-真菌（圖1）。

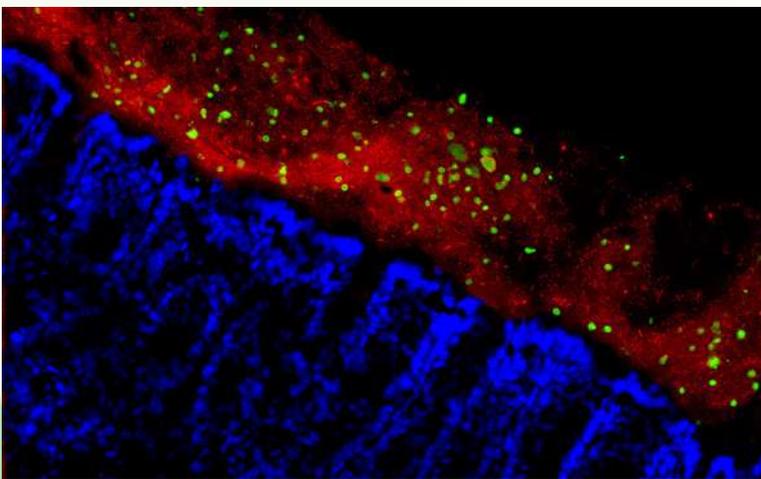


圖1：腸道（藍色螢光）中同時存在著許多共生細菌（紅色螢光）與共生真菌（綠色螢光）。

[節錄於<https://news.cornell.edu/stories/2016/06/intestinal-fungi-may-aid-relief-inflammatory-disease>]

腸道內的共生真菌種類繁多，其中既有常見的酵母菌，如Saccharomyces屬，也有其他低豐度卻功能顯著的真菌成員。儘管它們的數量不及細菌，但研究已證實，共生真菌在維持腸道生態平衡和調控免疫反應上扮演著不可替代的角色。

在健康狀態下，宿主和共生真菌之間形成了一種互惠互利的平衡關係：一方面，真菌能夠刺激和調節免疫細胞的功能；另一方面，宿主的免疫系統則對真菌進行必要的監控，防止它們過度增殖，從而保持整個微生物相的穩定。這種平衡對於維護腸道屏障功能、防止病原入侵和減少發炎反應具有重要意義。

## 真菌與免疫系統的互動：如何調控腸道發炎？

先前研究指出，共生真菌與腸道免疫系統之間存在著雙向調控的互動機制，這對減緩腸道發炎具有重要意義。研究人員發現，腸道內某些共生真菌能夠透過其細胞壁成分（例如  $\beta$ -葡聚糖）與宿主免疫細胞上的特定受體（如 Dectin-1）結合，從而觸發一系列細胞內苟息傳遞途徑。

這些訊息傳遞在適度活化的情況下，能夠誘導免疫細胞分泌抗發炎細胞激素，如 IL-10 和 TGF- $\beta$ ，從而抑制過度的發炎反應。換句話說，共生真菌在一定程度上「教導」免疫系統如何區分危險與安全，避免因免疫反應過度而損傷自身組織。實驗數據顯示，在動物模型中，當共生真菌的數量或活性受到適當調控時，腸道發炎的症狀顯著減輕，這為治療發炎症性腸道疾病提供了全新的思路。

## 共生真菌的代謝產物：免疫調控的秘密武器

除了直接與免疫細胞互動外，腸道共生真菌還能通過產生各種代謝產物來調控免疫反應，進一步抵抗腸道發炎。譬如，最新的研究中提到的熱帶念珠菌MYA-3404，就是一個生動的例子（圖2）。

### 1. 調控維生素 B3代謝

熱帶念珠菌MYA-3404具有獨特的nicotinamidase酵素活性，能夠影響維生素 B3（Vitamin B3）的代謝過程。這種酵素促進了菸鹼酸（nicotinic acid）生成，使得腸道中菸鹼酸的濃度顯著增加。菸鹼酸本身在免疫調控中具有重要作用，它能夠影響多種類型的免疫細胞的功能。

### 2. 影響免疫細胞：調控Th17與ILC3

進一步的研究發現，菸鹼酸能夠調節Th17細胞與第三型先天性淋巴細胞（ILC3）的

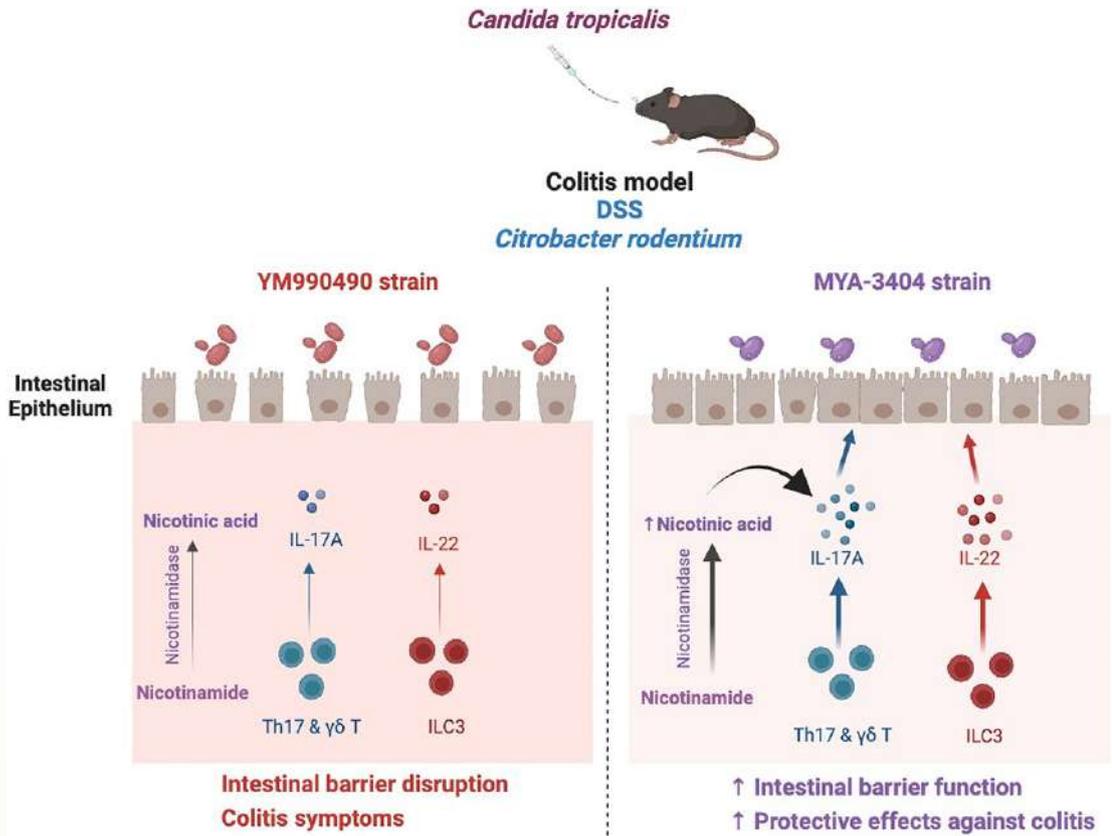


圖2：腸道共生熱帶念珠菌MYA-3404藉由調節代謝產物菸鹼酸的生成，使得腸道免疫細胞分泌能夠促使腸道上皮細胞修復與增生的細胞激素。[Doan HT *et al.* (2024)]

活性。這兩種免疫細胞在腸道免疫中扮演著關鍵角色：

- **Th17細胞**：屬於一類促發炎性免疫細胞，其分泌的細胞激素IL-17A在抵抗病原體的同時，也有助於調控免疫平衡。
- **ILC3細胞**：這類細胞能夠分泌IL-22，該細胞激素對維護腸道上皮細胞的完整性和促進受損組織修復有重要作用。

研究數據顯示，熱帶念珠菌MYA-3404通過增加菸鹼酸代謝產物，能夠進一步促進Th17細胞與ILC3細胞分泌IL-17A與IL-22。

### 3. 促進腸道上皮細胞修復

IL-17A和IL-22不僅在調控免疫反應中發揮作用，更直接影響腸道上皮細胞。當腸道發炎導致上皮細胞受損時，這兩種激素能夠促使上皮細胞增生，加速修補受損部位，恢復腸道屏障功能。這種機制不僅有助於抵抗進一步的病原入侵，同時也為發炎性腸道疾病的治療提供了新策略，即利用腸道共生真菌產生的代謝產物來促進組織修復與免疫平衡。

## 腸道微生物群的平衡：從飲食到生活方式的全方位調控

儘管共生真菌在腸道健康中扮演著舉足輕重的角色，但它們並非獨自戰鬥。腸道是一個生態系統，各類微生物（包括細菌、真菌、病毒等）之間相互依賴、相互影響，共同維持著整個系統的平衡。如何達到這種平衡呢？

首先，均衡的飲食對腸道微生物群的健康至關重要。富含膳食纖維以及多樣化食物的攝入，有助於促進有益菌群（包括有益真菌）的繁殖。其次，避免長期濫用抗生素和抗真菌藥物也十分重要，因為這些藥物可能破壞微生物群的平衡，導致「菌相失調」，進而引發發炎反應。此外，適度的運動、良好的睡眠以及減壓措施也有助於維持免疫系統的正常運作。

## 未來展望：以調控腸道微生物代謝產物為基礎的新療法

傳統上，治療發炎性腸道疾病主要依賴於抑制免疫反應的藥物，例如皮質類固醇或免疫抑制劑。儘管這些藥物在控制發炎方面有一定效果，但其副作用和對全身免疫功能的影響，讓科學家們一直在尋找更為溫和與精準的治療策略。

隨著對腸道共生微生物認識的深入，越來越多的研究開始關注通過調控共生微生物群來實現治療效果。例如，開發針對特定有益真菌（如熱帶念珠菌MYA-3404）的益生菌，或設計能夠促進其酵素活性的小分子藥物，從而提高菸鹼酸的生成，調節Th17與ILC3細胞功能，最終促進腸道上皮細胞修復。這樣的策略不僅能夠減輕發炎，還能從根本上促進腸道屏障的恢復，預防疾病復發。

此外，未來的臨床研究還需要解答如何在不破壞腸道整體微生態平衡的前提下，精準調控某一類微生物或其代謝產物的數量與活性。這些挑戰需要結合基礎研究與臨床實驗的不斷探索，但從目前的研究成果看，利用腸道共生真菌產生的代謝產物調節免疫反應，已展現出極大的應用潛力。

## 結語

腸道是我們與外界交流的一道重要屏障，其健康狀態直接關係到整體免疫功能與身體健康。腸道免疫系統與共生真菌之間精妙的互動，既保護我們免受病原體侵襲，又通過多種途徑抑制過度發炎反應。

腸道內那個微小而複雜的生態系統，其平衡與協同作用對於維持我們的健康有著至關重要的影響。從日常飲食、生活方式到未來可能出現的基於微生物代謝產物調控的新療法，每一個細節都值得我們關注和重視。

展望未來，隨著相關研究的深入，我們有望看到更多利用腸道微生物代謝產物調控免疫反應、促進組織修復的創新治療手段，從根本上改善發炎性腸道疾病患者的生活品質。讓我們一起期待，這些微小的菌群能夠帶來巨大的健康變革，守護我們每一位的腸道健康。（本專題策畫／生命科學院鄭貽生副院長 & 物理治療學系鄭素芳教授）

### 參考文獻：

- [1] Limon JJ, Skalski JH, Underhill DM. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2017 Aug 9;22(2):156-165.
- [2] Ost, K.S., Round, J.L. Commensal fungi in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul 21;20(11):723-734.
- [3] Doan HT, Cheng LC, Chiu YL, Cheng YK, Hsu CC, Chen YC, Lo HJ, Chiang HS. Candida tropicalis-derived vitamin B3 exerts protective effects against intestinal inflammation by promoting IL-17A/IL-22-dependent epithelial barrier function. *Gut Microbes*. 2024 Oct 27;16(1):2416922.



### 江皓森 小檔案

臺灣大學生命科學院生命科學系副教授。美國喬治城大學醫學中心微生物與免疫學博士，曾於美國哈佛大學醫學院麻省總醫院發炎性腸道疾病研究中心從事博士後研究。研究專長涵蓋腸道免疫學、發炎生物學及宿主與微生物的交互作用，專注探討腸道免疫在健康與疾病中的關鍵角色。除了研究，亦熱衷於教學創新，致力於提升教學方法與學習體驗，曾獲臺灣大學教學傑出獎，現兼任教務處教學發展中心教師發展組組長，推動教師與教學助理的教學知能精進。