

第43回 シスメックス学術セミナー
セミナー講演の説明資料

マイクロバイオーム微生物叢
のゲノムの
ミラクルワールド
—微生物と医療・ヘルスケア—

2021年6月5日(土)開催

企画趣旨

ヒトの細胞数は約37兆個に対して、常在細菌数は数十～百兆個と言われる。特に腸内細菌は数百兆個あり、種類は1000以上、重さは1kgくらいにもなると言われる。昔は培養して検出していたため、培養が困難な微生物についての情報が得られなかったが、次世代シークエンサーで一挙に調べることができるようになり、新しい知見も増えてきた。そして、この細菌以外の微生物も含めた常在微生物叢は、ヒトの疾患や健康状態と関連することや、治療法としても活用できることがわかって、近年のこの領域の研究には目を見張るものがある。テレビなどのメディアでもご覧になったことがあるかもしれないが、真に学術的でまとった話を聞く機会は多くはないと思われる。そこで本セミナーでは、日本を代表する4名の演者に、最先端の情報を提供していただく。今回のセミナーを通じて、誰もが宿すマイクロバイオームのミラクルなパワーに興味を持っていただければ幸いである。医療関係者に加えて、多くの研究者に聴いていただきたいと願っている。

企画ご担当：前川 真人 先生

シスメックス学術セミナー企画委員会

企画委員長

矢富 裕 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

企画委員

小川 誠司 (京都大学大学院医学研究科 教授)

清井 仁 (名古屋大学大学院医学系研究科 教授)

熊ノ郷 淳 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

平田 健一 (神戸大学医学部附属病院 病院長／神戸大学大学院医学研究科 教授)

前川 真人 (浜松医科大学医学部 教授)

宮崎 泰司 (長崎大学原爆後障害医療研究所 教授)

村田 満 (慶應義塾大学医学部 教授)

顧問

池田 康夫 (早稲田大学 特命教授)

熊谷 俊一 (社会医療法人神鋼記念会 総合医学研究センター センター長)

朝長 万左男 (日本赤十字社長崎原爆病院 名誉院長)

直江 知樹 (独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長)

中原 一彦 (東京大学 名誉教授)

西川 伸一 (NPO法人 オール・アバウト・サイエンス・ジャパン 代表)

（敬称略）

プログラム (各講演には15分の質疑応答時間を含みます)

座長

神戸会場：浜松医科大学医学部 臨床検査医学 教授 **前川 真人** 先生

東京会場：独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長 **直江 知樹** 先生

神戸

10:00

▼

10:05

はじめのことば

システムズ学術セミナー企画委員会 委員長 **矢富 裕** 先生

東京

10:05

▼

11:10

メタゲノム科学によるヒトマイクロバイオームの 生物学・医学的インパクト

東京大学 名誉教授 **服部 正平** 先生

神戸

11:10

▼

12:15

皮膚マイクロバイオームと病原微生物の 皮膚炎症性疾患への関与

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 皮膚免疫学 特任准教授 **松岡 悠美** 先生

12:15 – 13:30 昼休憩

東京

13:30

▼

14:35

消化器系疾患と腸内細菌 －研究の進歩と治療への応用－

順天堂大学大学院 腸内フローラ研究講座 特任教授 **大草 敏史** 先生

14:35 – 14:55 休憩

神戸

14:55

▼

16:00

腸内細菌叢と循環器疾患 －動脈硬化性疾患を予防する腸内常在細菌－

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野 准教授 **山下 智也** 先生

神戸

16:00

おわりのことば

システムズ学術セミナー企画委員会 第43回セミナー企画担当 **前川 真人** 先生

メタゲノム科学によるヒトマイクロバイオームの生物学・医学的インパクト

東京大学 名誉教授 服部 正平 先生



【講演要旨】

人体には約1,000種、数十兆個の微生物が生息している。近年、メタゲノム科学（細菌を分離・培養せずに生息する微生物群・叢のゲノム・遺伝子配列を丸ごと取得する方法）と超高速な次世代シーケンサー（NGS）を組み合わせることで、ヒトの腸内、口腔、皮膚等の微生物叢（ヒトマイクロバイオーム）のゲノム情報を網羅的に収集することが可能になり、その情報学的解析からヒトマイクロバイオームの生態学的・生物学的な全体像が遺伝子・ゲノムレベルで明らかになってきた。その結果、例えば、これまでの想像を超えて腸内細菌叢が消化器系、代謝系、神経系等の全身的な疾患と密接な関係にあること等が明らかになってきた。さらに、その生態的・機能的な多様性は食事、投薬、年齢、宿主の遺伝的背景等の様々な内的・外的要因が影響することも分かってきた。本セミナーでは、ヒト=超生命体という概念のもとヒトマイクロバイオームの生態と機能について解説する。

〈説明資料〉

マイクロバイオーム

人体には約1,000種、数百兆個の微生物群が常在しており、これら常在微生物は一過的に体内に侵入して感染症を起こす病原菌と区別されます。これら常在微生物群（叢）の主な構成生命体は真正細菌（バクテリア）であり、それ以外にバクテリオファージとカビ類も存在します。これら微生物叢のゲノム、遺伝子とその産物、代謝物などの総体をマイクロバイオームと定義します。特に近年における世界的な研究から、腸内に生息する腸内マイクロバイオームがヒトの疾患と従来の想像を超えて密接な関係にあることが明らかになってきています。

ヒトマイクロバイオームの解析法の推移

ヒト腸内マイクロバイオームの体系的な研究は1960年代に開始され、当初では糞便中の細菌類の分離培養をベースとした細菌学的研究が行われました。その後、1980年代には分子生物学技術を用いたDNA・遺伝子情報（16S rRNA遺伝子）を指標とした菌種特定などの生態学的研究が進みました。この培養を介さない16S解

析から多くの未知菌が同定され、ヒト腸内細菌の多くが培養困難な菌であることがわかりました。一方で、16S解析では、菌種はわからてもそれらが持つ機能の情報を入手できないという欠点が残りました。しかしその欠点を克服するメタゲノム解析が2004年に開発されました。メタゲノム解析はマイクロバイオームの全DNA配列を網羅的に収集・解析する方法をいい、そのDNA配列から系統組成解析（どのような種類の細菌がいるか？）と機能解析（遺伝子配列からどのような機能を有する細菌がいるか？）を情報学的に解析することが可能になりました。さらに2010年頃からは次世代シーケンサー（NGS；従来のシーケンサーの1,000万倍以上の配列決定能力を持つ）を用いてさらに膨大数の菌と遺伝子を収集することが可能になり、マイクロバイオームの全貌を短時間で解明するアプローチが確立されました。より最近ではNMR（核磁気共鳴装置）や質量分析器を用いたタンパク質群（プロテオーム）や代謝物群（メタボローム）の網羅的な解析技術も開発され、ゲノム、遺伝子、タンパク質、代謝物を統合したオーミクス手法による

研究も開始されています。

ヒトマイクロバイオームの生理作用 (健康と疾患との関係)

今日におけるヒトマイクロバイオーム研究の世界的な大展開は、2009年における米国ジェフ・ゴードンによる肥満の被験者からの腸内微生物叢が肥満を誘発すること、さらには2013年における健常者からの腸内微生物叢がある難治性腸炎の患者を完治するいわゆる便微生物移植(FMT:Fecal Microbiota Transplant)の報告に端を発していると考えられます。これらの報告は腸内微生物叢が健康の維持と疾患の発症の要因であることを示唆しており、またNGSを用いた多くの研究からも、腸内微生物叢が消化器系だけでなく、免疫系、神経系、代謝系、がんなど、ほぼすべての全身的な生活習慣病の

発症との関連が示唆されました。この腸内微生物叢の様々な生理作用は微生物—宿主(ヒト)細胞間の相互作用であり、その分子機構の解明が今日進んでいます。

今後の展望

ヒト腸内微生物叢が疾患の要因であることがわかり、また各疾患に関与する菌種やその生産物の特定が進められることで、菌を利用したあるいは菌をターゲットとした新たな診断や治療法の開発、予防を目的とした日常における生活・食習慣レシピの開発なども世界的に進められると期待されます。また、腸内以外の口腔や皮膚微生物叢に関する研究も今後さらに進むと考えられます。即ち、ヒトをヒトゲノムとマイクロバイオームからなる超生命体であるという概念によるヒトマイクロバイオーム研究はさらに新たな発見を進展させるでしょう。

【参考文献またはWeb】2020年6月30日現在

- 1) 服部正平(監修):「ヒトマイクロバイオーム研究最前線」(エヌ・ティー・エス出版 2016. 3. 10) ISBN 9784860434496.
- 2) 服部正平:「第2章 微生物が超生命体をデザインする」小川(西秋)葉子・太田邦史編著 生命デザイン学入門(岩波ジュニア新書)pp33-65 (岩波書店 2016. 3. 18) 共著 ISBN 9784005008261.
- 3) Nishijima S, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.* 2016; 23(2): 125-133
- 4) Costea PI, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. *Nat Biotechnol.* 2017; 35(11): 1069-1076
- 5) Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013; 500: 232-236

皮膚マイクロバイオームと病原微生物の皮膚炎症性疾患への関与



大阪大学免疫学フロンティア研究センター 皮膚免疫学 特任准教授 松岡 悠美 先生

【講演要旨】

皮膚は、物理的、免疫的に外界から宿主を区別し防御する。皮膚表面には、宿主の細胞を遙かに凌駕する数の細菌、真菌、ウイルスなどの微生物が共存し、これらの微生物が宿主免疫の成り立ちに重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。しかし、普段害なく存在している微生物の中には、特定の条件下で病原性を発現する微生物が存在し、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)などは病原性片利共生菌と称され、善玉菌と区別される。近年の細菌叢研究の成果などから、常在微生物を適切なバランスで保つことができれば、感染症のみならず、アトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患の発症や増悪を、ある程度防ぐことができるのではないかと考えられている。本講演では、我々が取り組んできたアトピー性皮膚炎における*S. aureus*の役割解析を中心とし、皮膚におけるマイクロバイオーム研究の最近の進歩を概説する。

〈説明資料〉

皮膚微生物叢(皮膚マイクロバイオーム)

皮膚には、腸管、口腔などの粘膜と同様に微生物叢が存在し、多くの種類の微生物が共生しています。皮膚微生物叢を構成する細菌は、コリネバクテリウム属菌、クチバクテリウム属菌、スタフィロコッカス属菌、ミクロコッカス属菌などが多く生息する他、一部の真菌(カンジダ属真菌や皮膚糸状菌など)やウイルスなども生息しています。また、ヒトの皮膚は、その場所によって紫外線曝露、pH、温度、水分、皮脂含量、トポグラフィーが異なることから、部位によって微生物叢の構成が変化することが最近明らかになっています。

皮膚微生物叢に関する研究は細菌を中心に古くから行われ、主に滅菌綿棒を皮膚に擦過させることにより採取したサンプルを寒天培地などによって培養し、そこで増殖した細菌についてその種別や性状を検討していました。しかし、培地による方法はその成長条件で増殖する細菌のみに選択されるため、細菌叢全体の多様性が過小評価される傾向にあります。そのため、細菌叢の多様性を反映させるべく、各微生物の有する特有の遺伝子配列を用いて存在する細菌の検索を行うことが一般的で

す。この方法はシーケンステクノロジーの進化によって近年実現されたものであり、現在では、細菌のみならず真菌やウイルスまで応用され、真の意味での皮膚微生物叢の解析が可能となっています。

皮膚微生物叢研究におけるシーケンステクノロジー

皮膚微生物叢に限らず、現在の各部位における微生物叢の構成の解析は、個々の微生物の遺伝子配列の特異性に基づいたシーケンス法によって行なうことが一般的です。細菌叢を構成する微生物種数は膨大であり、ひと昔前のサンガー法によるシーケンス解析では不可能でしたが、21世紀に入って遺伝子の塩基配列を高速に読み出すことができる「次世代シーケンサー(NGS)」の出現により、微生物叢の構成を短時間で解析することが可能になりました。微生物叢の構成解析に使われているNGS解析は、つい最近までアンプリコンシーケンス法が主流でした。この方法では、微生物叢を細菌、真菌などの界別に分けたうえで、それぞれの構成を属レベルまで解析することが可能でした。しかし、その後、細菌、真菌、ウイルス、古細菌、宿主(ヒト)などサンプル中のすべての遺伝物質

を同時に解析し、しかもアンブリコンシーケンス法ではほとんどの不可能とされたサンプル中の微生物の種レベルまでの解析を行うことができるショットガンメタシーケンス法が開発され、微生物叢構成の情報量とその精度が飛躍的に向上しています。

皮膚微生物叢と疾患

健常成人の皮膚微生物叢の構成は、環境の変化にもかかわらず長期にわたって一定であることが明らかにされています。そして、その皮膚微生物叢の役割について、外部からの病原体の侵入を防ぐことや、宿主の免疫応答に関与することが考えられています。その一方で、様々な皮膚疾患の発症に皮膚微生物叢の変化との関連性が考えられています。例えば、10代の若者に多くみられる尋常性ざ瘡(にきび)の発症に、ある特定の遺伝子発現のプロ

ファイルを有するアクネ菌(*Cutibacterium acnes*)が関与する可能性が示唆されています。また、原発性免疫不全状態にある患者の皮膚微生物叢が健常成人の微生物叢にはあまり見られないカンジダ属、アスペルギルス属真菌やセラチア属菌、アシネットバクター属菌などの日和見感染症の原因微生物の比率が増大していることも報告されています。これらの微生物叢の構成の変化は、これらの微生物による直接的な皮膚感染症の発症に関与するのみならず、宿主の皮膚における生理学的変化や免疫能の変化を誘導し、様々な皮膚疾患の発症や増悪を誘導することが考えられます。その中でも、アトピー性皮膚炎発症や再燃における黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)の関与とそのメカニズムについては、多くの研究者の間で研究が進められその一端が明らかにされつつあります。

〈用語解説〉

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*):

通性嫌気性のグラム陽性球菌の一種で *Staphylococcus* 属の中でも最も高い病原性を示す細菌とされています。健常成人の皮膚や鼻腔に常在し、時に化膿性疾患(蜂窩織炎、膿瘍など)や食中毒を引き起こす他、重症の場合、肺炎、骨髄炎、関節炎、心内膜炎、敗血症、毒素性ショック症候群(TSS)などを引き起こすこともあります。黄色ブドウ球菌は、

表皮剥離毒素、Toxic Shock Syndrome(毒素性ショック症候群毒素-1:TSS-1)、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン(SEs)など多くの種類の外毒素を産生し、その病原性発現の一因となっています。また、多くの抗菌薬に対して耐性化しており、その代表的なものとしてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)がよく知られています。

【参考文献またはWeb】2020年6月30日現在

- 1) Y's Square 病院感染、院内感染対策学術情報 | 皮膚常在菌について(吉田製薬ホームページ) (<http://www.yoshida-pharm.com/2003/letter17/>)
- 2) 松本哲哉 編. 最新臨床検査学講座 臨床微生物学. 2017; 72-79
- 3) The human skin microbiome | Nature Reviews Microbiology (<https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.157>)
- 4) 微生物研究を促進する細菌叢解析 - イルミナ株式会社 (<https://jp.illumina.com/landing/s/metagenome.html>)
- 5) 皮膚細菌叢も免疫応答に重要|Natureダイジェスト | Nature research (<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v9/n10/皮膚細菌叢も免疫応答に重要/39041>)

消化器系疾患と腸内細菌 —研究の進歩と治療への応用—

順天堂大学大学院 腸内フローラ研究講座 特任教授 **大草 敏史** 先生



【講演要旨】

腸内細菌は、病原体の侵入抑制や短鎖脂肪酸の産生、ビタミン類の生成、免疫系の制御などの働きがあり、ヒトと共生しているとされ、その研究は長年、培養法により培養可能な菌種を対象に行われていた。ところが、1990年代から細菌の遺伝子のメタゲノム解析が可能となり、腸内には培養できない細菌が多数を占めており、その腸内細菌叢(Gut microbiota)には約1,000種、40兆個の腸内細菌が存在することが明らかとなった。さらに、健常者と比べ各種疾患でmicrobiotaの構成が異なり(dysbiosis)、疾患の原因として、そのdysbiosisが注目されてきている。消化器系疾患についてはdysbiosisが炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎に関与していることが報告され、最近では大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、食道癌などにも関係しているともいわれてきている。本講演では腸内細菌叢と消化管疾患とのかかわりを概説するとともに腸内細菌を標的とした新たな治療法についても述べたい。

〈説明資料〉

消化器系疾患の診断と主要疾患の変化

ピロリ菌の発見により胃がんや胃・十二指腸潰瘍などの原因が特定され、同菌に対する除菌療法の開発によって、日本人の胃・十二指腸潰瘍、胃がんの罹患率は確実に減少してきている^{1,2)}。それに反比例して、炎症性腸疾患、逆流性食道炎や大腸がんといった疾患が増加してきている。また肝臓疾患についても、C型肝炎ウイルスの発見により非A非B肝炎の原因が特定され、抗ウイルス薬の開発により、そのC型肝炎も治癒する時代になってきている。B型肝炎についても抗ウイルス薬が開発されて、肝炎の進行の抑制ができるようになり、B、C型肝炎とそれに伴う肝がんの撲滅が可能となってきている。一方、栄養過多に伴って非アルコール性脂肪性肝炎が増加してきている。また、高齢化に伴って胆石、胆道がん、膵がんなどの胆道・膵疾患が増加してきている。日本人の遺伝的背景がほぼ変化していないことを考えると、この消化器主要疾患の変化は環境因子によるところが大きく、その中でも、特に食の欧米化といった食習慣の変化に伴う腸内細菌叢の変化が注目されている。

炎症性腸疾患(IBD)と腸内細菌との関係

1. 炎症性腸疾患(IBD)の腸管粘膜はleaky gutで防御能が低下

炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease: 以下、IBD)、特に潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis: 以下、UC)では粘膜透過性が亢進しleaky gut(腸管壁侵漏)になっていることが注目されている。英国の多施設研究³⁾によると、UCではタイト結合、アドヘレンス結合をはじめとする細胞-細胞接合部に関与するHNF4Aや細胞と細胞の接着の形成と維持に関わるE-カドヘリンをコードするCDH1、さらに腸の基底膜で発現され、单層上皮の固定に重要な役割を果たすラミニン β 1サブユニットをコードするLAMB1などの遺伝子のSNPが認められ、上皮バリア機能が低下しleaky gutとなっている。また、高脂肪食が粘膜透過性亢進をもたらしているといった報告も多く⁴⁾、近年、我が国でのIBD増加に高脂肪食によるleaky gutが関与していることも否定できない。即ち、leaky gutにより共生していた腸内細菌が粘膜内に侵入して炎症や潰瘍を形成しIBDが発症するといったことが推測される。

2. 炎症性腸疾患の原因は腸内細菌？！

IBDでは腸内細菌叢のバランスが崩れdysbiosisになり、抗炎症性の細菌が減少し、炎症を引き起こす細菌の増殖をゆるすことによって、粘膜の炎症や潰瘍が発生するのではないかと考えられてきている⁵⁾。UCの原因として推測されている腸内細菌としては、硫酸還元細菌群(sulphate-reducing bacteria)⁶⁾や我々の発見した *Fusobacterium varium*⁷⁾、さらに、*Bacteroides vulgatus*⁸⁾や*E. coli*⁹⁾などが挙げられる。また、CDの原因細菌として *Mycobacterium paratuberculosis* (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*)¹⁰⁾や粘膜接着性侵入性*E. coli*¹¹⁾、さらに、最近の報告では *Fusobacterium nucleatum*¹²⁾や *Klebsiella pneumoniae*¹³⁾が候補に挙げられている。もちろん、原因はこれらの単一の菌種だけではなく、これらの菌種の組み合わせや同菌種属の菌群が原因となっているとも考えられる。

腸内細菌をターゲットとした消化器系疾患の新治療法

IBD以外にも過敏性腸症候群、慢性便秘症、非ステロイド抗炎症薬による小腸潰瘍、非アルコール性脂肪性肝炎をはじめとした肝疾患、食道がん、肺がん、大腸がんといった消化器疾患については、いずれも共通して粘膜透過性亢進のleaky gutと腸内細菌叢のdysbiosisが関与しているということが明らかになってきている。これに呼応して、腸内細菌をターゲットにした新治療法が開発されてき

ている¹⁴⁾。即ち、抗菌薬Antibiotics、乳酸菌やビフィズス菌といった生菌のProbiotics、オリゴ糖などの乳酸菌やビフィズス菌を増やすPrebiotics、ProbioticsとPrebioticsを併用するSynbiotics療法、さらに糞便移植療法(FMT: Fecal Microbiota Transplant)といった治療法が挙げられる。これらの治療法は昔から伝統的に行われてきたが、前述したように各疾患の原因が腸内細菌叢のdysbiosisであることが認識されるようになってから再評価され、現在は原因菌群の除菌やgut dysbiosisを是正するという目的で施行されてきている。これらの新治療法は従来の治療では改善しなかった症例に施行され一定の成果を得ているが、無効例や少ないながらも副作用もあり、まだ試験的な治療の段階である。しかし、従来の対症療法の枠を破る画期的な原因治療として大いに期待されている。

今後の展望

種々の疾患においてmicrobiotaの多様性が失われ、dysbiosisによって起こるといわれてきているが、どちらにしても、増加する菌と減少する菌があり、増加する菌種や菌群に原因菌がある可能性が高いわけである。単にdysbiosisですませることなく、原因菌や菌群の追及を行うべきである。現状はmicrobiotaの解析も属のレベルであり、種のレベルまでには迫っていない。したがって、原因治療は未だしと思われる。今後さらに研究が進み種のレベルになり、その結果、上記疾患の革命的治療法が出現することを期待する。ゴールは近い。

【参考文献またはWeb】2020年6月30日現在

- 1) 国立がん研究センター サイト「がん情報サービス がん登録・統計」(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html)
- 2) 日本消化器病学会ガイドラインサイト「消化性潰瘍ガイドQ & A」(<https://www.jsge.or.jp/guideline/disease/kaiyou.html>)
- 3) Khor B, et al. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011; 474: 307-317
- 4) Wu GD, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334(6052): 105-108
- 5) Ohkusa T, et al. Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *J Infect Chemother*. 2015; 21(11): 761-768
- 6) Roediger WE, et al. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1993; 104(3): 802-809
- 7) Ohkusa T, et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17(8): 849-853
- 8) Matsuda H, et al. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2000; 15(1): 61-68
- 9) Swidsinski A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002; 122(1): 44-54
- 10) Chiodini RJ, et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. An unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984; 29: 1073-1079
- 11) Darfeuille-Michaud A, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998; 115(6): 1405-1413
- 12) Strauss J, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(9): 1971-1978
- 13) Atarashi K, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives Th1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017; 358(6361): 359-365
- 14) Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2020 Jan 31. doi:10.1007/s10620-020-06090-z

腸内細菌叢と循環器疾患 —動脈硬化性疾患を予防する腸内常在細菌—



神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野 准教授 山下 智也 先生

【講演要旨】

近年、腸内常在細菌叢が、様々な疾患の発症や増悪に関連することが示され、腸内細菌を疾患の発症予測や治療標的として利用しようとする研究が世界中で進められている。循環器領域でも、腸内細菌研究がなされ、コリンの腸内細菌代謝産物トリメチルアミンNオキシド(TMAO)の血中濃度が高い人は、心血管イベントの発生が多いことが報告されている。

我々は、臨床研究にて、生活習慣病コントロール患者に比較して冠動脈疾患患者で有意に減少している *Bacteroides vulgatus* と *Bacteroides dorei* という2菌種を見出した。この2菌種を動脈硬化モデルマウスに経口投与すると、血中・糞便中のグラム陰性桿菌の毒素リポポリサッカライド(LPS)の活性が低下し、抗炎症作用を示すとともに動脈硬化が抑制できた。ヒトでも、この *Bacteroides* 2菌種の存在比率が高い患者は、糞便中LPS活性が低いことがわかった。本2菌種に着目した動脈硬化性疾患予防法の可能性を検証しており、紹介したい。

〈説明資料〉

循環器疾患の現状と問題点

「心臓病」は、日本人の死亡原因の第2位です(第1位は「がん」です)¹⁾。日本は超高齢社会となり、心臓病としては加齢・老化が大きく関係する動脈硬化性疾患・弁膜症・心房細動、そしてそれらが原因となって起こる慢性心不全が増加しています。

動脈硬化は、喫煙と糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病が危険因子となって形成され、急性心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントの発生につながります。しかし再発予防のために、これらの危険因子をコントロールしても、心血管イベントを期待するほど効率的には予防できないことがわかっています。まだ解明されていない危険因子は『残余リスク』と呼ばれ、その治療によって心血管イベントを予防できるのではないか?との考えのもとに研究されています。腸内細菌は、動脈硬化や心血管イベントの発生に関係する残余リスクの一つ、または反対に予防因子ではないかと考えられるような研究成果が発表されています。

生活習慣病と腸内細菌との関係

糖尿病患者の腸内細菌叢を調査した研究では、非糖尿病者に比較してクロストリジウム(*Clostridium*)属菌やアッカーマンシア粘液分解菌(*Akkermansia muciniphila*)が減少するという報告が複数あります。クロストリジウム属菌は、短鎖脂肪酸の一つである酪酸の産生に関わり、免疫や代謝を介して宿主に影響を及ぼすことが知られています²⁾。アッカーマンシア菌は、その経口投与で糖尿病マウスの糖代謝異常が改善したり、動脈硬化も抑制することが報告されており、生活習慣病予防菌として注目されています³⁾。アッカーマンシア菌を肥満/糖代謝異常の患者に経口で投与する臨床試験の結果がベルギーから報告され、病態の改善効果が報告されました⁴⁾。

心血管イベントを増加させる腸内細菌代謝物

卵・乳製品・エビなどに含まれるコリンや、赤身の肉に多く含まれるカルニチンは、消化管内で腸内細菌の酵素

によりトリメチルアミン(TMA:Trimethylamine)に代謝されます。トリメチルアミンは腸管から吸収され、ヒトの肝臓の酵素によって代謝されてトリメチルアミンNオキシド(TMAO:Trimethylamine N-oxide)となります。このトリメチルアミンNオキシドの血中濃度が高いと、心血管イベントの発生が多いことが示されています⁵⁾。即ち腸内細菌が代謝物の産生を介して動脈硬化悪化につながり、心血管イベントの発症に関与していることが示されました。そして、トリメチルアミン産生に関わる腸内細菌酵素を阻害する動脈硬化予防薬が開発されようとしています⁶⁾。

炎症を増悪させる細菌成分

グラム陰性菌の菌体毒素であるリポ多糖(LPS:Lipopolysaccharide)は、Toll様受容体(TLR:Toll-like receptor)を介して免疫細胞を活性化することにより生体内で非常に強い炎症を起こし、敗血症などの感染症の増悪に関わると考えられています。グラム陰性菌は、感染症の原因になることが多く、悪いイメージが先行しますが、その毒素リポ多糖にも菌によって炎症惹起性の強弱があるようです。さらに、リポ多糖は腸管から血中への移行などの生体内動態が完全には明らかにされておらず、まだ謎が多いのが現状です。

バクテロイデス(*Bacteroides*)属菌

バクテロイデス属菌は肥満の人で減少する菌と報告されました。日本や中国からの報告でも、冠動脈疾患者で減少していることがわかりました^{7,8)}。最近、日本人のデータで認知症患者でも減少していると報告されており、注目されています。冠動脈疾患を発症していない人でバクテロイデス菌が多いという事実に加え動脈硬化を予防する菌であるという動物実験の結果⁹⁾も出ており、動脈硬化を予防する腸内細菌製剤としての可能性を検証しています。

今後の展望

腸内細菌叢と様々な疾患発症との関係が報告されており、疾患の新しい治療標的になる可能性があります。ヒトは各人で異なる腸内細菌叢を持っているため、遺伝子と同じく個人の「体質」を決める一要素である可能性があります。したがって治療を行う際にも「個別化医療」となる可能性が高いと考えられます。個人で、健康診断の一項目として腸内細菌叢を検査して、その結果に応じて追加検査が必要になったり、疾患予防に対するアドバイスが変わってくるような時代がやってくるかもしれません。

【参考文献またはWeb】2020年6月30日現在

- 厚生労働省サイト「平成30年(2018)人口動態統計月報年計(概数)の概況「主な死因の死亡数・死亡率(人口10万対)、都道府県(特別区-指定都市再掲)別」」(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/h10.pdf>)
- Atarashi K, et al. Induction of Colonic Regulatory T cells by Indigenous Clostridium species. *Science*. 2011; 331(6015): 337-341
- Plovier H, et al. A Purified Membrane Protein from Akkermansia Muciniphila or the Pasteurized Bacterium Improves Metabolism in Obese and Diabetic Mice. *Nat Med*. 2017; 23(1): 107-113
- Depommier C, et al. Supplementation with Akkermansia Muciniphila in Overweight and Obese Human Volunteers: A Proof-of-concept Exploratory Study. *Nat Med*. 2019; 25(7): 1096-1103
- Wang Z, et al. Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*. 2011; 472(7341): 57-63
- Wang Z, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015; 163(7): 1585-1595
- Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The Gut Microbiome in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Nat Commun*. 2017; 8(1): 845
- 山下智也. 腸から動脈硬化を予防する—腸内細菌叢と動脈硬化性疾患との関わり—. 日本医科大学医学会雑誌. 2017; 13(4): 205-209
- Yoshida N, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation*. 2018; 138(22): 2486-2498

お申し込み、詳細はこちら！

シスメックス学術セミナー
Webサイトからお申し込みください。
※各会場とも定員になり次第締め切らせていただきます。

シスメックス学術セミナー

検索

<https://scientific-seminar.sysmex.co.jp>

お問い合わせ先

シスメックス学術セミナー事務局 〒650-0034 神戸市中央区京町83 Tel 078-945-7320(ダイヤルイン)

