

プレスリリース

報道関係各位

2024年11月29日

東京医科大学 (Tokyo Medical University)

筑波大学 (University of Tsukuba)

国立国際医療研究センター (National Center for Global Health and Medicine)

炎症性腸疾患のヒト腸内細菌・ファージ・真菌の同定と世界共通性を発見

【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）消化器内視鏡学分野の永田尚義 准教授、河合隆 主任教授、筑波大学（学長：永田恭介／茨城県つくば市）医学医療系消化器内科の秋山慎太郎 講師（筑波大学附属病院 IBD センター副部長）、土屋輝一郎 教授（筑波大学附属病院 IBD センター部長）、および国立国際医療研究センター（理事長：國土典宏／東京都新宿区）消化器内科の小島康志 医長、大杉満 糖尿病情報センター長、植木浩二郎 糖尿病研究センター長、上村直実 国府台病院名誉院長らの研究グループは、潰瘍性大腸炎およびクローン病患者に特有の腸内細菌叢、機能代謝遺伝子叢、抗生剤耐性遺伝子叢、腸内ファージ叢、腸内真菌叢（これらを総称してマルチバイオームと呼ぶ）を同定しました。また、世界4カ国のショットガンメタゲノムデータを解析し、日本人 IBD 患者に特有のマルチバイオームの特徴が、世界のデータにも共通して確認できることを発見しました。この研究成果は「Nature Communications」オンライン版に掲載されました（現地時間 2024 年 11 月 27 日公開）。

【研究のポイント】

- 本研究では、Japanese 4D (Disease Drug Diet Daily life) コホートと呼ばれる大規模マイクロバイオームデータを用いて、UC と CD のマルチバイオームの全貌を解明しました。
- また、これら疾患に特徴的な細菌の機能代謝遺伝子叢や抗生剤耐性遺伝子叢を明らかにしました。
- さらに、海外4か国の IBD ショットガンメタゲノムデータを解析し、我々が発見した日本人 IBD マルチバイオームの特徴が、世界でも共通して認められることを明らかにしました。
- これら発見は、IBD 病態解明の研究を加速させるだけでなく、腸内の微生物種をターゲット

トとした診断や治療法の開発が、国や地域に依存せず広く適用できる可能性を示唆しており、重要な基盤知見になると期待されます。

【研究の背景】

炎症性腸疾患（IBD）は、腸に慢性の炎症が生じる厚生労働省指定難病のひとつであり、潰瘍性大腸炎（UC）^{*1} とクローン病（CD）^{*2} に分類されます。若年層に発症することが多く、一生に渡り生活の質に影響を及ぼすだけでなく、患者数の増加による医療経済の圧迫も問題となっています。原因が不明なため完治は困難であり、手術による腸管切除を余儀なくされる患者が多数存在します。

ヒトの腸内には、細菌だけでなく、ウイルス（バクテリオファージ：以下ファージ）、真菌などの微生物も生息しており、これらを総称してマルチバイオームと呼びます。従来の IBD 研究では、腸内細菌叢に着目した解析が中心的であり、IBD 患者では、腸内細菌叢の乱れや特定の腸内細菌種の変化が確認されております。しかし、腸内細菌種以外の微生物やそれらが有する機能代謝遺伝子がどのように相互作用（クロストーク）し、IBD の病態形成に関与しているかは分かっておりません。これら微生物や遺伝子を網羅的に調べることで、IBD の新たな疾患メカニズムの解明、IBD の新たなバイオマーカーの同定、そして、微生物制御を介した治療法の開発につながる新知見が創出される可能性があります。

【本研究で得られた結果・知見】

1. UC と CD における腸内細菌叢の変化は異なることを発見

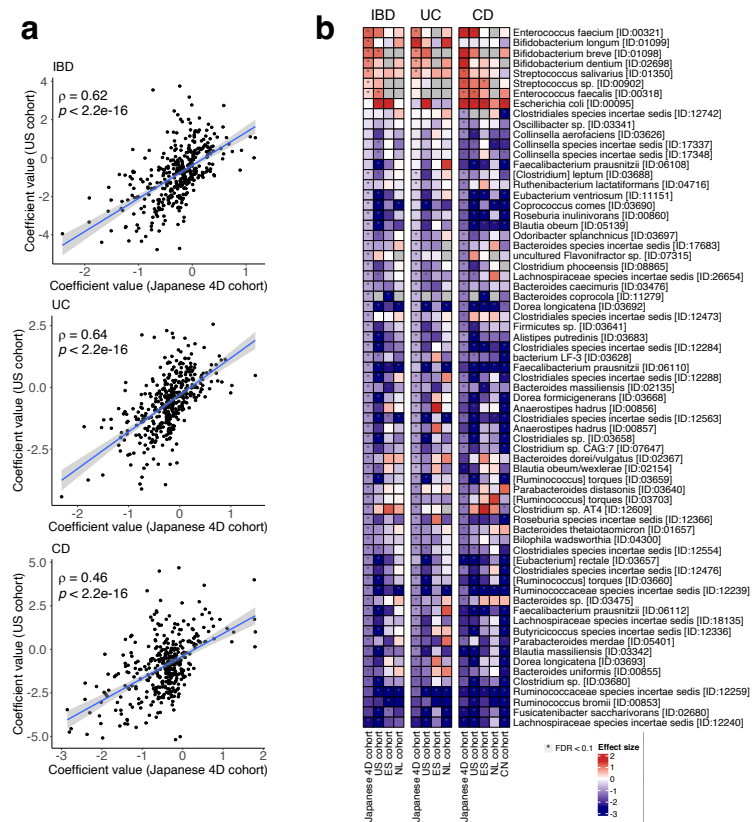


図 1 (a) Japanese 4D コホート (x 軸) と米国コホート (y 軸) において、IBD、UC、CD 患者で変化した腸内細菌種の回帰係数 (MaAsLin2 と呼ばれる線形回帰モデルで計算) を散布図で描出し、日本と米国の IBD 腸内細菌叢の類似性を比較した。

(b) ヒートマップは、Japanese 4D コホート、米国 (US)、スペイン (ES)、オランダ (NL)、中国 (CN) コホートにおける IBD、UC、CD での腸内細菌種の変動を示す。健常者と比較して、疾患で細菌種が増加するほどより赤く、低下するほどより青く表示される。アスタリスクは偽発見率 (FDR) < 0.1 を表す。

Japanese 4D コホート*³ より、UC 患者 111 人、CD 患者 31 人、健常者 540 人を抽出し、糞便ショットガンメタゲノムシーケンス解析を実施しました。その結果、腸内細菌 4,364 種 (種レベル)、機能代謝遺伝子 (KEGG) 10,689 個、抗生剤耐性遺伝子 403 個、ファージ 1,347 種、真菌 90 種を同定しました。健常者と比較して、日本人 IBD 患者では、*Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*)、*Enterococcus* (*E. faecium*, *E. faecalis*)、*Sterprococcus salivarius* などが増加し、*Faecalibacterium prausnitzii* などの短鎖脂肪酸産生菌の低下が確認されました。一方、CD 患者では、*Escherichia coli* が増加しており、この菌種が抗生剤耐性遺伝子や接着性浸潤性大腸菌 (AIEC) の病原性遺伝子を複数獲得していることも示しました。UC 患者では、これらの所見は認められないため、CD に特異的な腸内細菌叢の変化と考えられました。さらに、重要な点として日本人 IBD 患者における腸内細菌叢の変動は、米国 (図 1a)、スペイン、オランダ、中国の IBD 患者と類似しており、特に、全ての CD コホートに共通して、*Escherichia coli* が増加していることを発見しました (図 1b)。このことから、腸内細菌種の変動は UC と CD で異なることがわかりました。そして、特に CD で増加する *Escherichia coli* は AIEC の特徴を有し、抗生剤耐性遺伝子を複数獲得していたことから、CD 患者の薬剤耐性菌感染症リスクが示唆されました。

2. IBD の細菌叢変化に応じてファージ種が変動し、病原因子を有する新規ファージを発見

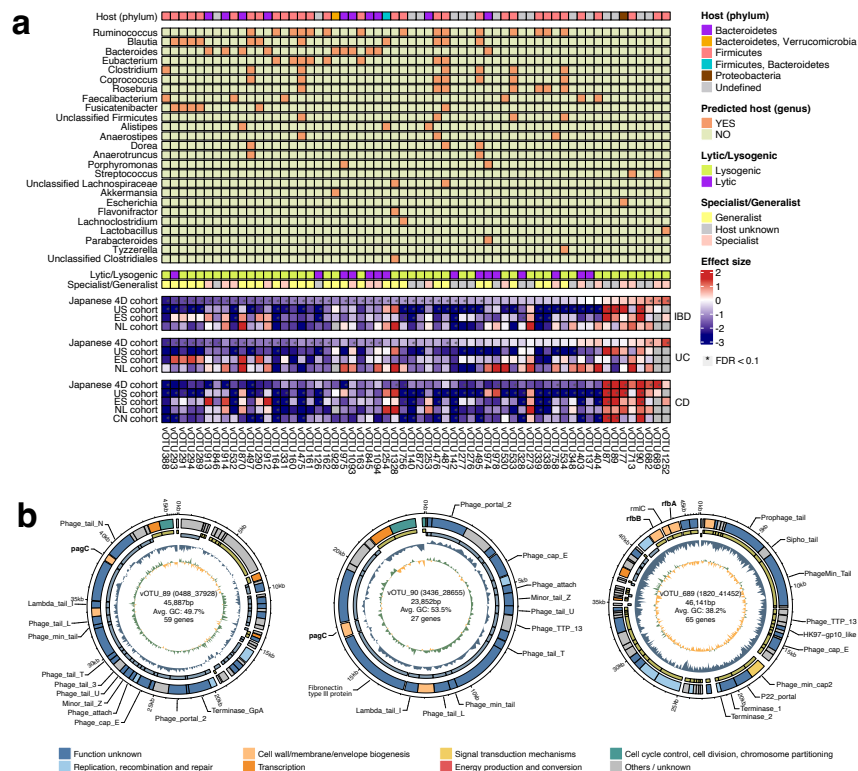


図 2 (a) ヒートマップは、Japanese 4D コホート、米国 (US)、スペイン (ES)、オランダ (NL)、中国 (CN) コホートにおける IBD、UC、CD でのファージの変動を示す。健常者と比較して、疾患でファージ種が増加するほどより赤く、低下

するほどより青く表示される。アスタリスクは偽発見率 (FDR) < 0.1 を表す。予測されるファージの宿主 (属) はオレンジで示され、頻度の高い順に上から列挙されている。(b) 潜在的病原性遺伝子を持つ代表的ファージ (vOTU 89 と vOTU 90) のゲノム構造。内側から外側に向かって、GC スキュー、GC 含量、コードされている遺伝子、遺伝子の機能アノテーションが示されている。Pfam データベースでアノテーションされた潜在的病原性遺伝子とファージのホールマーク遺伝子は円の外側に示されている。

次に、IBD 患者の腸内に生息するファージを評価しました。その結果、UC、CD で減少することが確認された短鎖脂肪酸産生菌に感染するファージが減少していました。また、CD 患者で増加することが確認された *Escherichia* に感染するファージ種 (vOTU77、vOTU89、vOTU90) が、CD で顕著に増加することも確認されました (図 2a)。vOTU89 と vOTU99 は、これまでに報告のない新規ファージであり、これらのゲノムには、炎症を惹起する可能性がある遺伝子である *pagC* (図 2b) がコードされていることがわかり、CD 病態との関連が示唆されました。さらに、日本人 IBD 患者で同定されたこれらのファージの変化は、世界データでも再現できることを発見しました。これらの結果より、IBD 患者では腸内細菌種の変化に応じて、それに感染するファージ種も変化すること、さらに、潜在的な病原因子を有するファージの IBD 病態への関連も示されました。我々の発見は、CD 患者で確認された抗生剤に耐性を有する *Escherichia coli* を排除するためのファージ療法の開発などに役立つ重要な情報を提供すると考えます。

3. UC と CD では増加する真菌種も異なることを発見

腸内の真菌叢についても網羅的解析を行いました。その結果、UC 患者において、*Saccharomyces paradoxus* と *Saccharomyces kudriavzevii* が増加し、CD 患者では、*Saccharomyces cerevisiae* と *Debaryomyces hansenii* が増加することを発見しました。世界データにおいても、米国、スペインの UC 患者で、*Saccharomyces paradoxus* または *Saccharomyces kudriavzevii* の上昇が確認されました。また、米国、スペインの CD 患者のデータにおいて、*Saccharomyces cerevisiae* が増加していることを確認しました (図 3)。以上より、我々は、腸内細菌やファージだけでなく、真菌も含むマルチバイオームの特徴が UC と CD で異なること、そして、それが世界データでも共通に確認されることを発見しました。

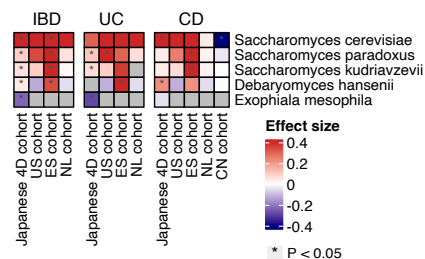


図 3 ヒートマップは、Japanese 4D コホート、米国 (US)、スペイン (ES)、オランダ (NL)、中国 (CN) コホートにおける IBD、UC、CD での真菌の変動を示す。健康者と比較して、疾患で真菌が増加するほどより赤く、低下するほどより青く表示される。アスタリスクは P 値 < 0.05 を表す。

4. UC と CD にユニークな細菌、ファージ、真菌のクロストークを発見

最後に、細菌、ファージ、真菌間の相互作用を調査するため、細菌、ウイルス、真菌種の相関ネットワークを構築しました(下記図 4a, b)。その結果、UC、CD とともに、短鎖脂肪酸産生菌がクラスターを形成していることを明らかにしました。また、UC 患者では *Ruminococcus bromii* や *Fusicatenibacter saccharivorans*、CD 患者では *Escherichia coli*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Anaerostipes hadrus* などの細菌が、それらに感染するファージと正の相関することが確認されました。一方、CD 患者での増加が確認されている *Escherichia coli* と *Saccharomyces cerevisiae* は、*Eubacterium ventriosum*、*Anaerostipes hadrus*、*Blautia obeum* などの短鎖脂肪酸産生菌と負の相関を示しました。そして、この我々の発見は、米国、スペイン、オランダ、中国のコホートでも同様に確認されました(図 4c, d)。このことから、CD 患者において、細菌と真菌、あるいは細菌同士の競合関係が存在し、特に短鎖脂肪酸産生菌が、病原性を有する *Escherichia coli* などの細菌を排除する可能性が示唆されます。従って、IBD において、マルチバイオームの相互作用が新たな治療ターゲットとなると考えられ、今後の研究で、これらの菌種が相互排他的か、あるいは共生的に相互作用するかを明らかにすることが重要です。

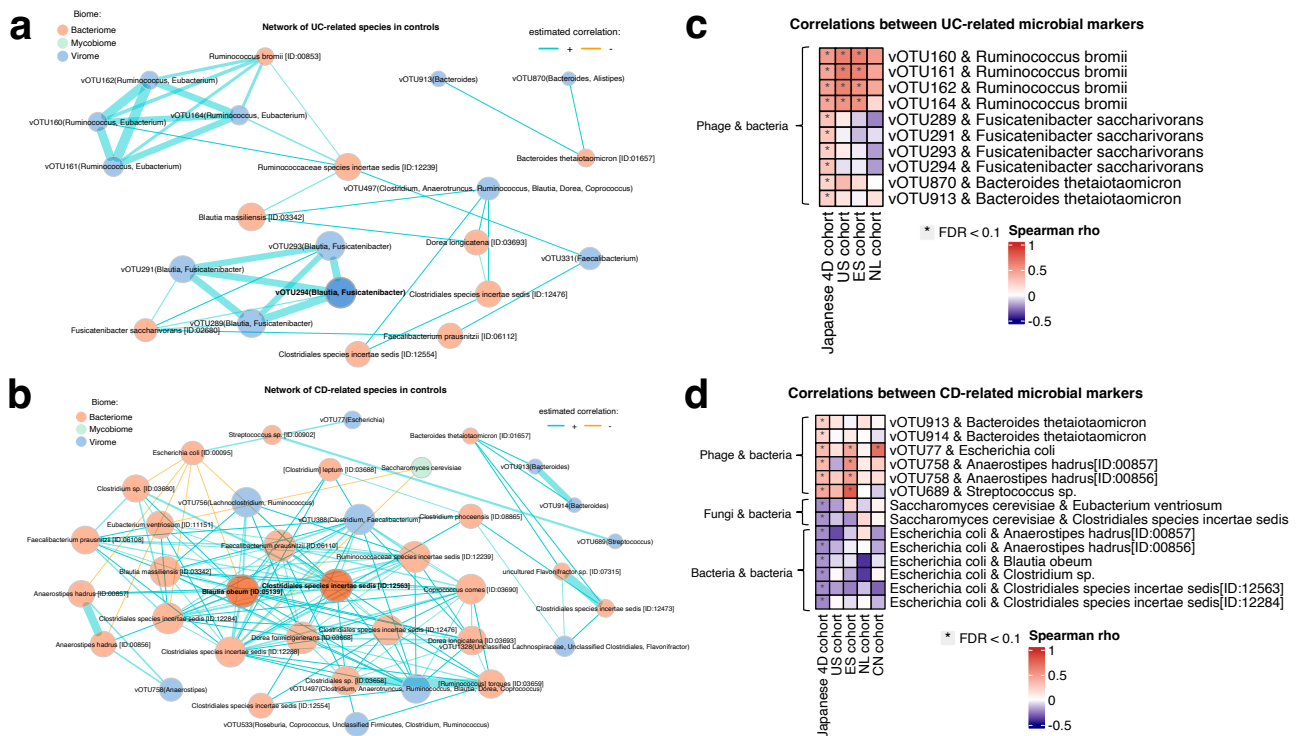


図 4 (a) は UC、(b) は CD で有意に変動する細菌 (Bacteriome)、ファージ (Virome)、真菌 (Mycobiome) の相関関係を示したネットワーク図であり、Spearman の順位相関係数により評価した。(c) は UC、(d) は CD に関連する細菌 (Bacteria)、ファージ (Phage)、真菌 (Fungi) の相関関係を米国 (US)、スペイン (ES)、オランダ (NL)、中国 (CN) コホートでも評価した。微生物間の相関が上昇するほどより赤く、低下するほどより青く表示される。アスタリスクは偽発見率 (FDR) < 0.1 を表す。

【今後の展開】

この結果から、我々が同定した潰瘍性大腸炎 (UC) およびクローン病 (CD) に関連する腸内

細菌、ファージ、真菌の特徴は、日本人に限らず、世界の炎症性腸疾患（IBD）患者に共通するものでした。すなわち、日本と世界で共通する IBD 関連のヒト微生物種を同定したことになります。この結果は、微生物種を介した病態解明の研究を加速させるだけでなく、微生物種とそれらの相互作用をターゲットとした診断や治療法の開発が、国や地域に依存せず広く適用できる可能性を示唆しており、重要な基盤知見を提供したと言えます。

【論文情報】

タイトル：Multi-biome analysis identifies distinct gut microbial signatures and their crosstalk in ulcerative colitis and Crohn' s Disease

著者：Akiyama S, Nishijima S*, Kojima Y, Kimura M, Ohsugi M, Ueki K, Mizokami M, Hattori M, Tsuchiya K, Uemura N, Kawai T, Bork. P, Nagata N*.

（アンダーライン：Equal Contribution / *：責任著者）

掲載誌名：Nature Communications

DOI：doi.org/10.1038/s41467-024-54797-8

【用語の解説】

*1 潰瘍性大腸炎 (UC: ulcerative colitis)

炎症性腸疾患に分類される原因不明の慢性腸炎。食事や喫煙などの環境因子や遺伝的因子などの複数の要因が関連し、治癒が困難であり、難病に指定されている。近年、本邦では急激に患者数が増加し、22 万人を超えると推定されている。

*2 クローン病 (CD: Crohn' s disease)

炎症性腸疾患に分類される原因不明の慢性腸炎であり、UC とは対照的に大腸だけでなく小腸を含む全消化管に病変が出現する病態である。難病に指定されており、UC と同様に本邦では急激に患者数が増加しており、7 万人を超えると推定されている。

*3 Japanese 4D コホート

Japanese 4D (Disease, Drug, Diet, Daily life) マイクロバイオームコホートは、東京医科大学の永田尚義准教授らが中心となって進めている大規模な進行中プロジェクトである。本プロジェクトでは、日本人の腸内細菌叢、口腔細菌叢、代謝物質、宿主遺伝子、サイトカイン・ケモカインなどの膨大なオミクス情報と詳細な生活習慣や臨床情報を統合したデータを構築している。このオミクス情報を基に、健康や個々の疾患を予測するバイオマーカーの同定、生活習慣や微生物叢からみた疾患予防や健康長寿の実現、さらに微生物をターゲットとした新しい疾患治療法の開発に取り組んでいる。

https://www.tokyo-med.ac.jp/news/2022/0720_140210003017.html

【主な競争的研究資金】

本研究は、AMED Research Program on HIV/AIDS JP22fk0410051 (代表：永田尚義)、AMED Emerging and Re-emerging Infectious Diseases: JP22fk0108538 (代表：永田尚義)、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究(C) JP17K09365 (代表：永田尚義)、COCKPI-T Funding (代表：永田尚義)、武田科学振興財団研究助成 (代表：永田尚義)、喫煙財団研究助成 (代表：永田尚義)、ダノン学術研究助成 (代表：永田尚義)、J-milk 学術研究助成 (代

表：永田尚義)、上原記念生命科学財団研究助成(代表：永田尚義)、武田化学振興財団(代表：永田尚義)、東京医科大学学長裁量経費(代表：永田尚義)、基盤研究(C) JP 20K08366(代表：河合隆)、国際医療研究開発費 19A1011、24A1010(代表：小島康志)、国際医療研究開発費 28-2401(代表：永田尚義、上村直実)の支援を受け実施しました。

○研究内容に関するお問い合わせ先

東京医科大学 消化器内視鏡学分野
准教授 永田 尚義
TEL : 03-3342-6111 (病院代表)
E-mail : n-nagata@tokyo-med. ac. jp

○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室
TEL : 03-3351-6141 (大学代表)
E-mail : d-koho@tokyo-med. ac. jp

国立大学法人筑波大学 広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un. tsukuba. ac. jp

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター (NCGM) 企画戦略局 広報企画室

TEL : 03-3202-7181 (代表)

E-mail : press@hosp. ncg. go. jp