

# 第156回日本医学会シンポジウム

腸内細菌は健康と疾患の根源か？

期日 2019年11月16日（土）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

# 第156回日本医学会シンポジウム

## 腸内細菌は健康と疾患の根源か？

日 時：2019年11月16日（土）13：00～17：05

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121（代） FAX 03-3942-6517

- 13：00 開会の挨拶 門 田 守 人（日本医学会長）
- 13：05 序論—概説 金 井 隆 典（慶應義塾大学医学部教授・消化器内科学）

### I 腸内細菌叢研究の最近の展開

（座長）金 井 隆 典（慶應義塾大学医学部教授・消化器内科学）

- 13：15 1. メタゲノム解析から読み解くマイクロバイオームの生態と機能  
服 部 正 平  
（早稲田大学理工学術院先進理工学研究科教授）
- 13：45 2. 宿主—腸内細菌相互作用と疾患  
大 野 博 司  
（理化学研究所生命医科学研究センターチームリーダー・腸管免疫学）
- 14：15 3. IgA抗体を飲んで腸内細菌を整える  
新 藏 礼 子  
（東京大学定量生命科学研究センター教授・免疫・感染制御研究分野）

### II 腸内細菌叢と臨床的意義

（座長）大 野 博 司（理化学研究所生命医科学研究センター  
チームリーダー・腸管免疫学）

- 14：45 4. 腸内細菌がつなく腸管—肝臓の連関  
中 本 伸 宏  
（慶應義塾大学医学部准教授・消化器内科学）
- 15：15 5. 炎症性腸疾患の病態と腸内細菌  
安 藤 朗  
（滋賀医科大学医学部教授・消化器内科学）

15：45 休憩  
16：00 総合討論 (司会) 大野博司  
金井隆典  
17：00 閉会の挨拶 飯野正光 (日本医学会副会長)  
17：05 終了

---

第156回日本医学会シンポジウム組織委員

大野博司 金井隆典

# I. 腸内細菌叢研究の最近の展開

## 1. メタゲノム解析から読み解く

### マイクロバイオームの生態と機能

服 部 正 平

早稲田大学理工学術院先進理工学研究科教授

人体には約1,000種、100兆個の微生物（その多くは真正細菌）が生息している。これらは「常在菌」と呼ばれ、一過的に体内に侵入して感染症を起こす「病原菌」と区別される。

近年、メタゲノム解析手法（個々の細菌を分離・培養せずに生息する微生物群にコードされているゲノム・遺伝子配列を丸ごと取得する方法）と超高速なDNAシーケンシング技術（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、皮膚などに常在する微生物叢（ヒトマイクロバイオームあるいはヒトメタゲノム）のDNA配列情報を網羅的に収集することが可能になり、その情報解析からヒトマイクロバイオームの全体像が遺伝子・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、神経系など全身的な疾患と密接な関係にあることなどが明らかとなってきた。さらに、その生態的・機能的な多様性は個人間のみな

らず、国・地域間でも観察されることや、その多様性に食事、投薬、年齢、宿主の遺伝的背景や日内変動などのさまざまな内的・外的要因が影響することも分かってきた。

これらのことは、食・生活環境—腸内微生物叢—宿主間の複雑かつ密接な相互作用がヒトの生理状態の決定に重要な役割をもつことを示唆する。すなわち、「ヒトはヒトゲノムとマイクロバイオームから成り立つ（ヒト＝超生命体）」という新たな概念が確立されつつある。約10年前に出現したマイクロバイオーム研究は今や医薬系の生命科学分野のみならず食品などの産業界にも注目されており、その関連研究が世界中に拡大している。

本シンポジウムでは、収集したメタゲノムデータを読み解くことで腸内微生物叢を含めたヒトマイクロバイオームの生態と機能、老化を含めた各種病態との関連などを解説する。

## 2. 宿主—腸内細菌相互作用と疾患

大野博司

理化学研究所生命医科学研究センターチームリーダー・腸管免疫学

ヒトを含む動物の腸内には、腸内細菌叢と称される膨大な数の細菌群が棲息している。特にヒトの大腸では総数約40兆個と、23~30兆個と試算されるヒト個体を形成する体細胞数を超えるとされる。この腸内に共生する膨大な数の腸内細菌叢は、宿主との相互作用によりその健康や疾患と密接に関わっていることが、メタゲノム解析や無菌マウスなどの技術を用いて近年明らかになりつつある。

大腸がんや炎症性腸疾患などの腸疾患への関与は想像に難くないが、最近の研究から、アレルギーや自己免疫疾患、臓器移植や移植片対宿主病（GVHD）などの免疫関連疾患、病低肥満や糖尿病、動脈硬化症などの生活習慣病、さらには多発性硬化症や自閉症スペクトラム、パーキンソン病などの神経疾患など種々の疾患で、腸内細菌叢のバランスの異常、すなわち dysbiosis が認められることが明らかとなってきた。さらに、dysbiosis は疾患の結果ではなく、むしろ発症や増悪の原因となり、逆に dysbiosis

を是正してバランスを正常（symbiosis）に戻してやることで疾患の治療や予防に繋がることも明らかとなりつつある。

メタゲノム解析は遺伝子のカタログ作りであり、それだけでは十分ではない。演者らは、メタゲノム解析に加え、網羅的遺伝子発現定量解析（トランスクリプトーム）、網羅的代謝物定量解析（メタボローム）など、異なる階層の網羅的解析を組み合わせた統合オミクス手法を提唱し、本手法が宿主—腸内細菌叢相互作用の分子メカニズムを理解するうえで有用な手法であることを示してきた。

近年、寄生虫や細菌感染症の減少といった環境の変化に伴うアレルギーや自己免疫疾患などの増加の説明として「衛生仮説」がある。大きな環境要因のひとつが腸内細菌叢である。演者らは1型糖尿病や多発性硬化症といった自己免疫疾患と腸内細菌との関わりについて研究しており、その成果を紹介する。

### 3. IgA抗体を飲んで腸内細菌を整える

新 藏 礼 子

東京大学定量生命科学研究所教授・免疫・感染制御研究分野

腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) が炎症性腸疾患だけではなく多くの疾患の発症に関連すると報告されており、腸内細菌叢を改善することは健康維持に重要であると考えられる。腸内細菌叢改善を目的として細菌製剤投与や便移植などが行われており、一定の効果があると報告されている。

私たちは腸内細菌叢制御のために腸管IgA抗体の利用を目指している。宿主は腸管に分泌されるIgA抗体によって腸内細菌を認識し制御していることが分かってきた。腸管IgA抗体の中には細菌を識別して結合した細菌を腸管腔から排除する方向に働くもの、また細菌を識別して結合し結合細菌を腸管粘膜層に保持することで腸内細菌叢の多様性を維持するために働くものがあることが分かってきた。このように腸管IgA抗体は、宿主を利する細菌は保持する方向に、一方で宿主を害する細菌は排除する方向に、腸内細菌と複雑に相互作用しながら全体の細菌叢構成を制御しているよう

だ。

しかし、各IgA抗体が各腸内細菌の何を識別して作用するのか、そのすべては明らかではない。私たちはマウス小腸由来IgA産生細胞からモノクローナルIgA抗体を多数クローニングし、各IgAクローンが認識する細菌由来分子を探索している。本講演では一つの例として大腸菌など腸炎惹起菌の増殖を抑制するIgA抗体について紹介する。このIgA抗体は多くの細菌が持つ代謝酵素の特定のアミノ酸配列を認識して結合することで細菌を識別する。腸炎モデルマウスへ抗体の経口投与を行ったところ、このIgA抗体は良い菌の増殖を妨げないため、全体として良い菌が優位になる方向に腸内細菌叢が変化する効果がみられ、その結果腸炎が抑制された。

私たちの結果は一例であり、経口投与製剤としてのIgA抗体の将来性について議論する。

## II. 腸内細菌叢と臨床的意義

### 4. 腸内細菌がつなぐ腸管—肝臓の連関

中 本 伸 宏

慶應義塾大学医学部准教授・消化器内科学

近年腸内細菌の解析技術が飛躍的に進み、特定の腸内細菌がTh1, Th17, 制御性T細胞など種々の免疫細胞の分化、維持に密接に関わっていることが明らかになってきた。さらに、消化管疾患のみならず、肥満、糖尿病、慢性関節リウマチ、多発性硬化症などさまざまな消化管外免疫疾患の病態進展に腸内細菌が寄与する可能性が報告されている。

肝臓は門脈や胆管を介して腸管と直接的な交通があり、消化管由来の腸内細菌、胆汁酸、およびその代謝産物に常に暴露されており、生体の1st barrierとしてその制御に重要な役割を果たしている。

一方で上記に対する過剰な免疫応答は自己免疫疾患を惹起することから、腸内細菌の質的、および量的変化が種々の肝臓疾患の病態に寄与することは容易に想像でき

る。実際、脂肪性肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変、肝細胞がんなど種々の肝疾患の患者、およびモデルマウスの糞便サンプルを用いた検討において、病気と関連する特定の腸内細菌叢が報告されている。一方でこれらの腸内細菌叢の変化が病気の原因であるのか結果であるのか、その直接的な関与については明らかにされていない。

本シンポジウムにおいて肝臓疾患と腸内細菌の最新の知見についてオーバービューを行う。さらに、肝臓自己免疫疾患の一つである原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis : PSC）病態への腸内細菌の関与について、PSC患者の糞便中の腸内細菌のメタゲノム解析、および患者由来糞便微生物を無菌マウスに移入し作製したヒトフローラ化マウスを用いた検討から得られた最新の知見を報告する。

## 5. 炎症性腸疾患の病態と腸内細菌

安藤 朗

滋賀医科大学医学部教授・消化器内科学

わが国においてUC (ulcerative colitis : 潰瘍性大腸炎) とCD (Crohn's disease : クロhn病) に代表されるIBD (inflammatory bowel disease : 炎症性腸疾患) は1980年代から爆発的に増加し, 現在UCが180,000人, CDが40,000人を超え両疾患で20万人以上の患者が存在する。

これまでの報告からIBDの病態形成には腸内細菌が重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。たとえば, さまざまな免疫関連遺伝子のノックアウトマウス (IL-10欠損マウス, IL-2欠損マウスなど) やトランスジェニックマウス (HLA-B27トランスジェニックラット) に自然発症的にヒトIBD類似の慢性腸炎が生じるが, これらのモデルの多くは無菌環境下では発症しない。また, IBDの病変は腸内細菌の豊富に存在する回腸末端から大腸に好発する。これらの知見が腸内細菌叢に対する免疫応答の異常が慢性腸炎の発症において重要な役割を担っていると考えられる根拠となっている。

IBDにおける腸内細菌叢の構成の変化

(dysbiosis) については, さまざまな分子生物学的手法を用いた報告がなされている。UCとCDを比較すると, dysbiosisに関する報告の多くがCDに関するものである。

注意すべきは, 活動期のIBD腸管局所では下痢, 出血に伴う抗菌活性を持つ血清蛋白の漏出, 抗菌ペプチドの産生増強などの影響を受け腸内細菌叢の構成が大きく変化している可能性があることである。血液中には酸素が含まれるため, 炎症に伴う出血は管腔内の嫌気度の低下を招き偏性嫌気性菌の減少につながる。すなわち, IBDの病態と関連した腸内細菌叢の変化は寛解期に評価されるべきと考えられる。多くの糞便細菌叢検討では, UCの寛解期の腸内細菌叢は健常人に近かったが, CDは寛解期でも健常人や寛解期UCとは異なるパターンを取る結果であった。さらに粘膜関連細菌叢についても同様の結果が明らかとなっている。

今回の発表では, IBDにおける腸内細菌叢さらに真菌叢の変化とその意味についてお示ししたい。



# 総合討論

(司会) 大野博司

理化学研究所生命医科学研究センターチームリーダー・腸管免疫学

金井隆典

慶應義塾大学医学部教授・消化器内科学