

潰瘍性大腸炎術後腸内細菌叢の機能解析

研究分担者 安藤 朗 滋賀医科大学消化器内科 教授

研究要旨：

大腸全摘後の潰瘍性大腸炎患者の便中腸内細菌叢を次世代シーケンサーで解析し、その結果をもとにソフト PICRUST を用いて機能変化を推測した。その結果、健常人と比較して大腸全摘後の便中細菌叢では、アルギニン/プロリン代謝の有意な減少と免疫不全、病原性大腸菌の感染に結びつくパスウェイの有意な増加を認めた。

共同研究者

西田淳史（滋賀医科大学消化器内科）

井上 亮（京都府立大学大学院生命環境科学研究科）

内藤裕二（京都府立医科大学消化器内科）

A. 研究目的

大腸全摘後の潰瘍性大腸炎患者腸内細菌叢の変化を明らかにする。

B. 研究方法

糞便より DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子を Miseq 次世代シーケンサーを用いて解析する。その結果を、さらに PICRUST ソフトを用いて、機能変化を推定した。

C. 研究結果

健常人と比較して大腸全摘後の便中細菌叢では、アルギニン/プロリン代謝の有意な減少と免疫不全、病原性大腸菌の感染に結びつくパスウェイの有意な増加を認めた。

D. 考察

大腸全摘後の回腸囊では、細菌叢の構成と機能の変化の存在が明らかになった。特に、免疫不全傾向と感染に対するポテンシャルが上昇していることから、回腸囊炎の発症への関与が推測された。

E. 結論

大腸全摘後の回腸囊では、腸内細菌叢の構成、機能の変化が起こっている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Yoshino T, Nakase H, Takagi T, Bamba S, Okuyama Y, Kawamura T, Oki T, Obata H, Kawanami C, Katsushima S, Kusaka T, Tsujikawa T, Naito Y, Andoh A, Kogawa T. Risk factors for developing colorectal cancer in Japanese patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study-CAPITAL (Cohort and Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study I. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016 Nov 24;3(1):e000122. PubMed PMID: 27933204.

2: Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to

- moderately active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2016 Oct 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27730312.
- 3: Asada A, Bamba S, Morita Y, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Sugimoto M, Sasaki M, Andoh A. The effect of CYP3A5 genetic polymorphisms on adverse events in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus. *Dig Liver Dis*. 2016 Sep 21. pii: S1590-8658(16)30738-1. doi:10.1016/j.dld.2016.09.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27717793.
- 4: Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Kobayashi T. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *J Clin Biochem Nutr*. 2016 Jul;59(1):65-70. doi: 10.3164/jcbn.15-152. PubMed PMID: 27499582; PubMed Central PMCID: PMC4933688.
- 5: Ban H, Bamba S, Nishida A, Inatomi O, Shioya M, Takahashi KI, Imaeda H, Murata M, Sasaki M, Tsujikawa T, Andoh A. Prognostic factors affecting early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors. *Exp Ther Med*. 2016 Aug;12(2):829-834. PubMed PMID: 27446283; PubMed Central PMCID: PMC4950154.
- 6: Kanda T, Nishida A, Ohno M, Imaeda H, Shimada T, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. *Enterococcus durans* TN-3 Induces Regulatory T Cells and Suppresses the Development of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Experimental Colitis. *PLoS One*. 2016 Jul 20;11(7):e0159705. doi: 10.1371/journal.pone.0159705. PubMed PMID: 27438072; PubMed Central PMCID: PMC4954729.
- 7: Morita Y, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A. Association between serum adalimumab concentrations and endoscopic disease activity in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;31(11):1831-1836. doi: 10.1111/jgh.13400. PubMed PMID: 27043158.
- 8: Morita Y, Bamba S, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Aug;51(8):934-41. doi: 10.3109/00365521.2016.1144781. PubMed PMID: 26888161.
- 9: Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176-81. doi: 10.1159/000444066. PubMed PMID: 26859303.
- 10: Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion*. 2016;93(1):59-65. doi: 10.1159/000441768. Erratum in: *Digestion*. 2016;93(2):174. PubMed PMID: 26789999.
- 11: Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Kitoh K, Sugimoto M, Andoh A. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-

1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Feb;22(2):303-14. doi: 10.1097/MIB.0000000000000654. PubMed PMID: 26752465.

12: Ohno M, Koyama S, Ohara M, Shimamoto K, Kobayashi Y, Nakamura F, Mitsuru K, Andoh A. Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis Successfully Treated by the Combination of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis and Corticosteroids. *Intern Med.* 2016;55(1):25-30. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5422. PubMed PMID: 26726081.

13: Asada A, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Andoh A. NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2016 Jan;51(1):22-9. doi: 10.1007/s00535-015-1142-4. PubMed PMID: 26590936.

2. 学会発表

1. 森田幸弘、馬場重樹、安藤 朗 パネルディスカッション「IBDモニタリングツールをいかに使いこなすか？」潰瘍性大腸炎におけるUCEISを用いた内視鏡的活動度評価と抗TNF- α トラフ濃度との関連 第102回 日本消化器病学会総会(東京)、平成28年4月23日
2. 浅田歩美潰瘍性大腸炎患者におけるCYP3A5遺伝子多型がタクロリムス投与例の経過に与える影響について第102回 日本消化器病学会総会(東京)、平成28年4月22日
3. Takahashi K., H.Imaeda, A.Andoh High butyrate-producing bacteria species are reduced in the fecal microbial community in Crohn's diseaseThe 4th Annual Meeti

ng of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 9, 2016

4. Imaeda H., Y.Morita, T.Fujimoto, K.Takahashi, A.Nishida, O.Inatomi, S.Bamba, M.Sasaki, T.Tsujikawa, M.Sugimoto, A.Andoh Serum adalimumab trough levels required for mucosal healing during maintenance therapy of Crohn's diseaseThe 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 9, 2016
5. Morita Y., S.Bamba, K.Takahashi, H.Imaeda, A.Nishida, O.Inatomi, M.Sasaki, T.Tsujikawa, M.Sugimoto, A.Andoh Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitisThe 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 8-9, 2016
6. Ohno M., A.Nishida, S.Sakai, K.Nishino, M.Fujii, Y.Morita, H.Imaeda, A.Andoh Highly bioavailable curcumin ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 8-9, 2016
7. Kanda T., A.Nishida, K.Takahashi, K.Hidaka, H.Imaeda, O.Inatomi, S.Bamba, M.Sugimoto, A.Andoh Interleukin(IL)-36 and IL-36 induce proinflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 8-9, 2016
8. Fujii M., A.Nishida, K.Takahashi, S.Bamba, A.Andoh The role of Interleukin-26 in Inflammatory Bowel Disease The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 8-9, 2016
9. Nishida A., M.Shioya, H.Imaeda, O.Inatom

- i, S. Bamba, M. Sugimoto, A. Andoh NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (Kyoto), July 8-9, 2016
10. 森田幸弘、馬場重樹、大野将司、藤井 誠、高橋憲一郎、今枝広丞、西田淳史、稲富 理；來住優輝(彦根市立病院)；駒井康伸(長浜赤十字病院)；杉本光繁(滋医大・光診)；辻川知之(同・総内/東近江総合医療セ)；佐々木雅也(滋医大・栄)；安藤 朗 Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity(UC EIS)を用いた抗TNF- 抗体製剤の有効性予測と粘膜治癒と血清トラフ濃度との関連性について 第7回 日本炎症性腸疾患学会学術集会(京都)、平成28年7月10日
 11. 馬場重樹、高橋憲一郎、森田幸弘、今枝広丞、西田淳史、稲富 理；佐々木雅也(滋医大・栄)；杉本光繁(同・光診)；安藤 朗 チオプリン製剤の代謝産物である 6-methylmercaptopyrimidine/6-thioguanine nucleotide比に影響を与える因子について 第7回 日本炎症性腸疾患学会学術集会(京都)、平成28年7月10日
 12. 西田淳史、浅田歩美、高橋憲一郎、今枝広丞、馬場重樹；杉本光繁(滋医大・光診)；安藤 朗 チオプリン誘発性白血球減少とNUDT15 遺伝子多型との関連についての検討 第7回 日本炎症性腸疾患学会学術集会(京都)、平成28年7月10日
 13. 西田淳史、浅田歩美、安藤 朗 ワークショップ1「炎症性腸疾患の診断と治療の最前線」チオプリン誘発性白血球減少の予測因子としてのNUDT15 遺伝子多型の有用性 第105回 日本消化器病学会近畿支部例会(大阪)、平成28年9月17日
 14. 今枝広丞、森田幸弘、安藤 朗 パネルディスカッション2「粘膜治癒を目指したIBDの治療戦略」クローン病内視鏡的粘膜治癒に必要なアダリムマブ血清トラフ値に関する検討 第92回 日本消化器内視鏡学会総会、第58回 日本消化器病学会大会、第14回 日本消化器外科学会大会 合同(神戸)、平成28年11月3日
 15. Imaeda H. Comparison of the Gut Microbial Community Between Obese and Lean Peoples Using 16S Gene Sequencing in Japanese Population Asian Pacific Digestive Week 2016 (Kobe), Nov 3, 2016
 16. 森田幸弘、馬場重樹、西田淳史 パネルディスカッション8「生物製剤抵抗性炎症性腸疾患の治療方針をめぐって」クローン病における抗TNF 抗体製剤の治療戦略について～累積投与と継続率を向上させるには～ 第58回 日本消化器病学会大会、第92回 日本消化器内視鏡学会総会、第14回 日本消化器外科学会大会 合同(神戸)、平成28年11月4日
 17. 西田淳史、馬場重樹、今枝広丞；杉本光繁(滋医大・光診)；安藤 朗 当科における潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の効果の検討 第58回 日本消化器病学会大会(神戸)、平成28年11月5日
 18. 西田淳史、浅田歩美、安藤 朗 NUDT15 遺伝子多型とチオプリン関連早期、晩期白血球減少との関連 第58回 日本消化器病学会大会(神戸)、平成28年11月5日
 19. Imaeda H. Serum Adalimumab trough Levels Required for Mucosal Healing During Crohn's Disease Maintenance Therapy Asian Pacific Digestive Week 2016(Kobe), Nov 5, 2016
 20. 西田淳史、今枝広丞、馬場重樹、安藤 朗 ワークショップ2「大腸疾患とプロバイオティクス、便移植」当科での潰瘍性大腸炎に対する糞便微生物移植法の検討 第71回 日本大腸肛門病学会学術集会(三重)、平成

28年11月18日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし