厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総合研究報告書（平成 29 年度～令和元年度）

腸内細菌の関与の追究と治療応用

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：炎症性腸疾患患者の腸内微生物叢の変化を明らかにし、新たな治療法の開発に結びつけることを目的とした。大腸内視鏡下に挿入したブラシ付き鉗子を用いて大腸粘膜に定着している粘膜関連細菌叢を次世代シークエンサーを用いて解析する方法を開発した。その結果、炎症性腸疾患、特にクローン病で粘膜関連細菌叢に有意な変化（多様性の低下、酪酸産生菌の減少）が起きていることが明らかになった。また、クローン病では便中に存在する真菌叢にも変化が起こり、細菌と真菌の炎症性腸疾患における変化には相関があることが明らかとなった。

共同研究者
井上　亮（京都府立大学 動物機能学研究室）
内藤 裕二（京都府立医科大学消化器内科

A．研究目的

炎症性腸疾患患者の腸内微生物叢の変化を明らかにし新たな治療法の開発に結びつける。

B．研究方法

大腸内視鏡を通してブラシ付き鉗子を挿入し、大腸粘膜表面を出血しないように擦過し粘液を得た。この粘液より得た DNA を用いて１６S rDNA を増幅し次世代シークエンサーで解析した。また、患者糞便より得た DNA サンプルを用いて真菌の ITS 領域を増幅、次世代シークエンサーで解析した。

（倫理面への配慮）

滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと、患者個人から直接同意書を得たうえで研究に当たった。

C．研究結果

1．IBD 患者の粘膜関連細菌叢解析の結果、クローン病で統計学的に有意なα多様性、β多様性の変化が認められた。β多様性の変化は、さまざまな酪酸高産生菌の低下とプロテオバクテリア（大腸菌など）の増加に特徴づけられた。

2．便中真菌叢の比較では、クローン病で統計学的に有意な真菌叢の変化が認めたられ、この変化は特定の真菌と細菌の相関を持った変化に特徴づけられていた。

D．考察

健常人と比較して、IBD 特にクローン病では粘膜関連細菌叢および便中真菌叢に統計学的に有意な変化が認められらた。特定の細菌と真菌に有意な相関が認められ、IBD の大腸では細菌、真菌を含めた微生物叢としての変化が生じ病態形成に関与している可能性が示唆された。

E．結論

IBD では細菌、真菌を含めた微生物叢全体の dysbiosis が生じている。

F．研究発表

1.論文発表

(1) Ng SC, Andoh A et al . Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). Gut 69: 83-91, 2020.

(2) Morita Y, Andoh A et al. Clinical relevance of innovative immunoassays for serum ustekinumab and anti-ustekinumab antibody levels in Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol (in press).

(3) Tastumi G, Andoh A et al. Thiopurine-mediated impairment of hematopoietic stem and leukemia cells in Nudt15R138C knock-in mice. Leukemia 34;882-894, 2020.

(4) Nishino K, Andoh A et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. J Gastroenterol. 53:95-106, 2018.

(5) Imai T, Andoh A et al. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 54:149-159, 2019.

2.学会発表

(1) 高橋憲一郎；馬場重樹（滋医大・栄）；村田雅樹、西田淳史、稲富理；佐々木雅也（同・栄）；杉本光繁（同・光診）；安藤　朗※当院クローン病患者の粘膜治癒達成と長期経過※第105回　日本消化器病学会総会（金沢）、令和1年5月9日

(2) 杉谷義彦（滋医大・消内／草津総合病院・消内）；西田淳史、森田康大、米倉伸彦、今井隆行、酒井滋企、西野恭平、大野将司、稲富　理；馬場重樹（滋医大・栄）；杉本光繁（同・光診）；安藤　朗　プレナリーセッション「IBD」　炎症性腸疾患におけるプロスタシン（PRSS8）の機能解析※第105回　日本消化器病学会総会（金沢）、令和1年5月11日

(3) 安藤　朗　ポストグラデュエイトコースⅠ　基礎研究　炎症性腸疾患の病態と腸内細菌の関わり※第105回　日本消化器病学会総会（金沢）、令和1年5月11日

(4) 高橋憲一郎；馬場重樹（滋医大・栄）；村田雅樹、大野将司、杉本光繁；佐々木雅也（同・栄）；辻川知之（東近江総医セ）；安藤　朗 クローン病患者の粘膜治癒の臨床的意義について 第 57 回日本小腸学会学術集会（大阪）、令和1年11月9日

(5) 大野将司（滋医大・消内／ミシガン大・病理）、安藤　朗；猪原直弘（ミシガン大・病理）※遺伝子組み換え大腸菌のプロバイオティクスへの応用※第10回　日本炎症性腸疾患学会学術集会（福岡）、令和1年11月29日

G. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）

1．特許取得
なし

2．実用新案登録
なし

3．その他
なし