

腸管外現象に影響を及ぼす特定の乳酸菌

金井隆典

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）

職歴及び研究歴：

- 平成4年4月 慶應義塾大学医学部内科学（助手）
 - 平成4年6月 清水市立総合病院内科（医員）
 - 平成7年4月 清水市立総合病院内科（医長）
 - 平成7年9月 ハーバード大学Beth Israel Medical Center（リサーチフェロー）
 - 平成9年9月 慶応がんセンター内科（助手）
 - 平成12年8月 東京医科歯科大学医学部付属病院第一内科学（助手）
 - 平成13年4月 東京医科歯科大学医学部付属病院消化器内科学（助手）
 - 平成16年6月 東京医科歯科大学医学部付属病院消化器内科学（講師）
 - 平成20年4月 慶應義塾大学医学部消化器内科(准教授)東京医科歯科大学医学部(臨床教授)
 - 平成25年8月 慶應義塾大学医学部消化器内科（教授）
 - 平成26年4月 AMED（難治性疾患実用化研究事業；OCHプロジェクト）（統括班長）
 - 平成26年10月 慶應義塾大学免疫統括医療センター（センター長、兼任）
 - 平成28年8月 IBD（炎症性腸疾患）センター（センター長、兼任）
 - 平成29年10月 慶應義塾大学医学部学部長補佐
 - 平成30年7月 慶應義塾大学病院消化器センター（センター長、兼任）
- 主な研究テーマ：消化管疾患、炎症性腸疾患、腸内細菌学、粘膜免疫

要約：産業革命以降、近代化した衛生環境や医療の進歩によって、これまで人類を苦しめてきた致死性の感染症の大部分が克服出来るようになった。しかし、近代化した先進国を中心に、炎症性腸疾患といった腸の免疫難病ばかりではなく、腸管外の疾患である、喘息、花粉症、アトピー性疾患、肥満、糖尿病、動脈硬化、自閉症（20世紀病）なども増えてきている。日本では東京オリンピック開催のころから増えている。なぜ、人類誕生から20万年のうち直近100年という短期間に先進国を中心に増えてきたのか？ その原因として、ヒトの共生微生物‘腸内細菌’が注目されている。抗生物質の過剰使用、帝王切開、過衛生、食事の欧米化（高脂肪低繊維食）、発酵食品の衰退化、ストレス、運動不足、家畜や土壌からの隔絶など、さまざまな近代化生活様式によってヒトの共生微生物である“腸内細菌”は単純化し、細菌の構成パターンが乱れること（ディスバイオーシス）が原因ではないかと考えられている。しかし、腸に棲息する腸内細菌がなぜ、腸管以外の臓器の疾患にも影響するのかについてはいまだに不明であり、近

年やっと研究が始まったばかりである。我々のグループは炎症性腸疾患を研究するグループであるが、ラクトバシラス属の腸内細菌がさまざまな臓器（皮膚、肝臓）に影響を及ぼす事例を見出した。第一の話題は、Lactobacillus murinusがビオチンを独占的に消費し脱毛を誘導する。第二の話題Lactobacillus johnsoniiが肝臓においてIL-10/TGF- β 産生樹状細胞を増加させ、肝臓免疫寛容を誘導する。偶然、ラクトバシラス属の腸内細菌の話であるが、本セミナーでは詳細に紹介したい。

参考文献

- 1) Intestinal lamina propria retaining CD4+CD25+ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation.
Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, Watanabe M.
J Immunol. 2007 Apr 15 ; 178 (8) : 4937-46.
- 2) A single strain of Clostridium butyricum induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice.
Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T.
Cell Host Microbe. 2013 Jun 12 ; 13 (6) : 711-22.
- 3) Commensal Lactobacillus Controls Immune Tolerance during Acute Liver Injury in Mice.
Nakamoto N, Amiya T, Aoki R, Taniki N, Koda Y, Miyamoto K, Teratani T, Suzuki T, Chiba S, Chu PS, Hayashi A, Yamaguchi A, Shiba S, Miyake R, Katayama T, Suda W, Mikami Y, Kamada N, Ebinuma H, Saito H, Hattori M, Kanai T.
Cell Rep. 2017 Oct 31 ; 21 (5) : 1215-1226.

Selected lactobacilli-dependent extraintestinal immune responses

Takanori Kanai

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of
Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Brief curriculum vitae :

1989-1998 Instructor of Medicine, Keio University School of Medicine

1998-2000 Instructor of Medicine, Keio Cancer Center

2000- Instructor of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

2003- Assistant Professor of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

2005- Committee of Harvard Medical Institute Educational Program, TMDU

2006- Inflammatory Bowel Diseases. Section Editor

2007- Associate Professor of Medicine, Keio University School of Medicine

2008- Clinical Professor of Medicine (Visiting), Tokyo Medical and Dental University

2009- J Gastroenterology, Associate Editor

2011- Am J Physiol Gasrointest & Liver Physiol, Editorial Board member

2013- Professor of Medicine, Keio University School of Medicine

2017- Vice Dean, Keio University School of Medicine

Abstract : Since the Industrial Revolution, the modernized hygiene environment and medical advances have made it possible to overcome most of the fatal infectious diseases that have been afflicted with humanity so far. However, in advanced countries, not only intestinal immune diseases such as inflammatory bowel disease but also extraintestinal diseases such as asthma, hay fever, atopic disease, obesity, diabetes, arteriosclerosis, and autism (21st century diseases) are dramatically increasing. These diseases have been increasing since Japan began the first Tokyo Olympic Games. Why has it increased mainly from developed countries in the short term of the most recent 100 years from the birth of humanity to 200,000 years? As a cause, a human symbiotic microorganism ‘intestinal microbiota’ has attracted attention. Various modern lifestyles such as excessive use of antibiotics, caesarean section, hygiene environment, Westernization of meals (high fat and low fiber diet), decline of fermented foods, stress, lack of exercise, isolation from livestock and soil are believed to be causes of these diseases. It is thought that modern “intestinal microbiota” which should be a symbiotic microorganism is simplified and dysregulated by disturbance of

the constitution pattern of bacteria (dysbiosis). However, it is still unknown why intestinal bacteria living in the intestine affect diseases of organs other than the intestinal tract, and the research has only just begun at last. Our group is a group to study inflammatory bowel disease, but we coincidentally found cases in which *Lactobacillus* enteric bacteria affect various organs (skin, liver). The first topic, *Lactobacillus murinus* exclusively consumes biotin (Vitamin B7) and induces alopecia in mice. The second topic *Lactobacillus johnsonii* increases IL-10/TGF- β -producing dendritic cells in the liver and induces liver immune tolerance. It is a story about the intestinal bacteria of *Lactobacillus* by chance, but I would like to introduce it in detail at this seminar.

References

- 1) Intestinal lamina propria retaining CD4+CD25+ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation.
Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, Watanabe M.
J Immunol. 2007 Apr 15 ; 178 (8) : 4937-46.
- 2) A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice.
Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T.
Cell Host Microbe. 2013 Jun 12 ; 13 (6) : 711-22.
- 3) Commensal *Lactobacillus* Controls Immune Tolerance during Acute Liver Injury in Mice.
Nakamoto N, Amiya T, Aoki R, Taniki N, Koda Y, Miyamoto K, Teratani T, Suzuki T, Chiba S, Chu PS, Hayashi A, Yamaguchi A, Shiba S, Miyake R, Katayama T, Suda W, Mikami Y, Kamada N, Ebinuma H, Saito H, Hattori M, Kanai T.
Cell Rep. 2017 Oct 31 ; 21 (5) : 1215-1226.