

HIV 感染者における腸内細菌叢の変化

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野

略歴

昭和 35 年 東京都生まれ
昭和 61 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
昭和 61 年 6 月 東京大学医学部附属病院 研修医
昭和 63 年 6 月 東京大学医学部第一内科入局
平成 5 年 5 月 東京大学医学部第一内科助手
平成 10 年 4 月 聖マリアンナ医科大学内科学講師
(平成 13 年から 14 年にかけて米国ジョージタウン大学客員研究員)
平成 16 年 12 月 東京大学医学部附属病院感染制御部特任講師
平成 20 年 2 月 東京大学医学部生体防御感染症学 (感染症内科) 准教授
平成 28 年 7 月 東京大学医科学研究所先端医療センター感染症分野教授
平成 30 年 4 月 東京大学医科学研究所附属病院副病院長
令和 3 年 4 月 東京大学医科学研究所附属病院病院長
現在に至る

主な研究テーマ

感染症内科学・ウイルス学 (HIV・肝炎ウイルスなど)
感染制御学
肝臓病学

受賞歴

日本肝臓学会奨励賞 (2006 年)

要約

HIV に感染すると急性期に CD4+ T リンパ球の多くが失われ、腸管粘膜面での影響が最も大きいことが知られている。これにより腸管透過性が亢進し (Leaky Gut)、腸内から血液に移動した微生物は慢性炎症の原因となる。この現象が抗 HIV 療法によってどう変化するか、HIV 非感染者と違いがあるかどうかには私たちは関心を持って検討を続けている。

われわれは、HIV 感染患者における腸内細菌叢の組成変化と慢性炎症におけるその役割について検討した。その結果、CD4 数が低い患者の腸内細菌叢は、感染していない対照群と比較して α 多様性が減少していることが観察された。CD4 が回復すると、 α 多様性は回復したが、細菌組成のグループ間非類似性は患者と非感染対照の間で変化しなかった。HIV 感染者では、グラム陰性菌、真菌、コリオバクテリウム (通性嫌気性細菌) 存在量が高く、クロストリジウム (通性嫌気性細菌) のクラスは減少していた。通性嫌気性細菌の相対量は炎症性サイトカインと正の相関を示すこともわかった。

今回はこうした点を含め、HIV 感染者における腸内細菌の特徴、その意義について皆様と一緒に考えてみたい。

Microbiota changes in HIV-infected individuals

Hiroshi Yotsuyanagi

Institute of Medical Sciences, University of Tokyo Advanced Clinical Research
Center, Department of Infectious Diseases, Tokyo

Brief curriculum vitae

Born:

September, 1960

Current office address:

Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center,

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo,

4-6-1, Shirokanedai, Minato-ward, Tokyo 108-8639, Japan

E-mail: yotsudid@ims.u-tokyo.ac.jp

Present Position:

1. Professor, Chairman, Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.
2. Director of the hospital, Head, Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, IMSUT Hospital

Education:

1980/1986 the University of Tokyo Undergraduate Program

Post Graduate Training:

1986/1998: the University of Tokyo Postgraduate Program

1998/1990: Toshiba General Hospital Gastroenterology Program

Certifications:

1995 M.D. (molecular virology of hepatitis A virus)

Professional Appointments:

1995 Assistant Professor (the University of Tokyo Hospital)

1998 Associate Professor (St. Marianna University School of Medicine)

2004 Associate Professor (the University of Tokyo Hospital, Dept. of Infection Control and Prevention)

2008 Associate Professor (the University of Tokyo, Dept. of Infectious Diseases)

2010 Chief of the Department (the University of Tokyo, Dept. of Infectious Diseases)

2016 Professor (Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)

Recent major publication

- 1) Eisuke Adachi, Kazuhiko Ikeuchi, Hiroshi Yotsuyanagi. et al. Mpox associated with Panton-Valentin leucocidin-producing methicillin-resistant Staphylococcus aureus among

- people with HIV. *J Infect Chemother*. 2023 Jul;29(7):710-712. doi: 10.1016/j.jiac.2023.03.020. Epub 2023 Apr 1.
- 2) Ikeuchi K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H et al. Modulation of duodenal and jejunal microbiota by rifaximin in mice with CCl₄-induced liver fibrosis. *Gut Pathog*. 2023 Mar 21;15(1):14. doi: 10.1186/s13099-023-00541-4.
 - 3) Ryuta Uraki, Mutsumi Ito, Hiroshi Yotsuyanagi, et al. Efficacy of antivirals and bivalent mRNA vaccines against SARS-CoV-2 isolate CH.1.1. *Lancet Infect Dis*. 2023 May;23(5):525-526. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00132-9. Epub 2023 Mar 7.
 - 4) Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi et al. A phase 2/3 study of S-217622 in participants with SARS-CoV-2 infection (Phase 3 part). *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e33024. doi: 10.1097/MD.00000000000033024.
 - 5) Uraki R, Ito M, Yotsuyanagi H, et al. Antiviral and bivalent vaccine efficacy against an omicron XBB.1.5 isolate. *Lancet Infect Dis*. 2023 Apr;23(4):402-403. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00070-1. Epub 2023 Feb 8.
 - 6) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, et al. Efficacy and safety of ensitrelvir in patients with mild-to-moderate COVID-19: the phase 2b part of a randomized, placebo-controlled, phase 2/3 study. *Clin Infect Dis*. 2023 Apr 17;76(8):1403-1411. doi: 10.1093/cid/ciac933.
 - 7) Adachi E, Ikeuchi K, Koga M, Yotsuyanagi H. Changes in inflammatory biomarkers when switching from from 3-drug regimens to dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022 Dec;38(12):881-883. doi: 10.1089/AID.2022.0115. Epub 2022 Nov 17.
 - 8) Koga M, Iwatsuki-Horimoto K, Yotsuyanagi H et al. Previous omicron infection may be protective against reinfection with omicron variant BA.5 for at least 5 months. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Sep 29:S1198-743X(22)00495-5.
 - 9) Okuda M, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Adachi E, Lim LA, Yamamoto S, Yotsuyanagi H, Negishi K, Jubishi D, Yamayoshi S, Kawaoka Y. Immunological correlates of prevention of the onset of seasonal H3N2 influenza. *J Infect Dis*. 2022 Nov 11;226(10):1800-1808. doi: 10.1093/infdis/jiac152.
 - 10) Taketoshi Mizutani, Aya Ishizaka, Hiroshi Yotsuyanagi, et al. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0168921. doi: 10.1128/spectrum.01689-21. Epub 2022 Mar 7.

Abstract

HIV infection is known to result in the loss of many CD4⁺ T lymphocytes during the acute phase, with the greatest impact on the intestinal mucosal surface. The loss of many CD4⁺ T lymphocytes increases intestinal permeability (Leaky Gut), and microorganisms move from the gut to the bloodstream may cause chronic inflammation. We are interested in examining how this phenomenon is altered by anti-HIV therapy and whether the intestinal microorganism composition differs in HIV-uninfected individuals.

We investigated the composition of the gut microbiota in HIV-infected patients and its role in chronic inflammation. The gut microbiota of patients with low CD4 counts had reduced alpha diversity compared to uninfected controls; when CD4 was restored, alpha diversity recovered, but intergroup dissimilarity in bacterial composition did not change between patients and uninfected controls. The composition of intestinal microbiota in HIV-infected individuals had higher gram-negative bacteria, fungal, and *Corynebacterium* and lower *Clostridium* class. The relative abundance of facultative anaerobes was also positively correlated with inflammatory cytokines.

In this lecture, we would like to discuss with you the characteristics and significance of intestinal bacteria in HIV-infected patients.