

第31回腸内フローラシンポジウム
The 31st Symposium on Intestinal Microbiota, Tokyo, 2023

腸内フローラと感染症制御
Intestinal Microbiota and Control
of Infectious diseases

講演要旨集
Abstracts

日時 令和5年10月27日(金) 午前10時～午後5時30分
Date : Friday, October 27, 2023 Time :10:00 ~ 17:30
場所 ニューピアホール (東京都港区海岸 1-11-1)
Venue : New Pier Hall (1-11-1 Kaigan, Minato-ku, Tokyo)
主催 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団
Organizer : Yakult Bio-Science Foundation
後援 文部科学省
Support : Ministry of Education, Culture, Sports, Science and
Technology-Japan

プ ロ グ ラ ム

午 前 の 部 10:00~12:00

主 催 者 挨 拶 石 川 文 保 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団 理事長
来 賓 挨 拶 文 部 科 学 省
は じ め に 神 谷 茂 (杏林大学 総合座長)

[座長：神 谷 茂 (杏林大学)]

特別講演 1 「ウイルス性呼吸器感染症における腸内細菌叢とその代謝産物の役割」 …………… 3
Ana Paula Duarte de Souza (リオグランデ・ド・スル・カトリック大学 ブラジル)

[座長：伊 藤 喜久治 (東京大学)]

特別講演 2 「エマージングウイルス感染症の制圧を目指して」 …………… 7
河 岡 義 裕 (国立国際医療研究センター、東京大学、ウイスコンシン大学)

午 後 の 部 13:15~17:30

[座長：尾 崎 博 (東京大学)]

講 演 1 「腸内細菌と食が作り出す腸内環境の理解と健康科学への展開」 …………… 12
國 澤 純 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

[座長：五十君 静 信 (東京農業大学)]

講 演 2 「腸内細菌叢と腸管感染症」 …………… 18
金 倫 基 (慶応義塾大学薬学部創薬研究センター)

[座長：松 本 敏 (ヤクルト本社中央研究所)]

講 演 3 「重症病態の腸内細菌叢とシンバイオティクス治療」 …………… 22
清 水 健太郎 (大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター)

— 休 憩 15:10~15:30 —

[座長：八 村 敏 志 (東京大学)]

講 演 4 「腸内細菌叢とロタウイルスワクチン有効性との関係性、相関から因果関係へ」 …… 28
Vanessa C Harris (アムステルダム大学メディカルセンター オランダ)

[座長：大 草 敏 史 (順天堂大学)]

講 演 5 「HIV 感染者における腸内細菌叢の変化」 …………… 30
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)

総 合 討 論 [座長：神 谷 茂 (杏林大学)]

P R O G R A M

10:00 ~ 12:00

Welcome Address : Fumiyasu Ishikawa (President, Yakult Bio-Science Foundation, Tokyo)

Guest Address : Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

Introduction : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)

Keynote Lecture :

[Chair : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)]

1. **“Role of microbiota and its metabolites during viral respiratory infections”** 5
Ana Paula Duarte de Souza (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul - PUCRS, Brazil)

[Chair : Kikuji Itoh (The University of Tokyo, Tokyo)]

2. **“Addressing the threat of emerging viral infections”** 9
Yoshihiro Kawaoka (National Center for Global Health and Medicine, University of Tokyo,
University of Wisconsin)

13:15 ~ 17:30

Lecture :

[Chair : Hiroshi Ozaki (The University of Tokyo, Tokyo)]

1. **“Establishment of gut environment by commensal bacteria and diet for the control of health and disease”** 15
Jun Kunisawa (National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Osaka)

[Chair : Shizunobu Igimi (Tokyo University of Agriculture, Tokyo)]

2. **“Gut microbiota and enteric infection”** 20
Yun-Gi Kim (Research Center for Drug Discovery, Faculty of Pharmacy, Keio University, Tokyo)

[Chair : Satoshi Matsumoto (Yakult Central Institute, Tokyo)]

3. **“Gut microbiota and synbiotic therapy in critically ill patients”** 25
Kentaro Shimizu (Osaka University Hospital, Trauma and Acute Critical Care Center, Osaka)

— 15:10 ~ 15:30 Break —

[Chair : Satoshi Hachimura (The University of Tokyo, Tokyo)]

4. **“The interaction of the intestinal microbiota and rotavirus vaccine performance, from correlation to causation”** 29
Vanessa C Harris (Amsterdam University Medical Center, Netherlands)

[Chair : Toshifumi Ohkusa (Juntendo University School of Medicine, Tokyo)]

5. **“Microbiota changes in HIV-infected individuals”** 32
Hiroshi Yotsuyanagi (Institute of Medical Sciences,
University of Tokyo Advanced Clinical Research Center, Department of Infectious Diseases, Tokyo)

Discussion [Chair : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)]

ウイルス性呼吸器感染症における腸内細菌叢とその代謝産物の役割

Ana Paula Duarte de Souza

リオグランデ・ド・スル・カトリック大学 ブラジル

略歴

2003年、ブラジル・サンタマリアのサンタマリア連邦大学を卒業、薬剤師の資格を取得。2006年、ブラジル・フロリアポリスのサンタカタリーナ連邦大学においてバイオテクノロジーの修士課程を修了。2009年、ブラジルのリオグランデ・ド・スル・カトリック大学 (PUCRS) において分子生物学の博士号を取得。2009年、オーストラリアのメルボルン大学において Willian Heath 教授のもとで研究員。2009-2012年、Renato Stein 教授のもとで小児呼吸器ウイルス感染症に関してポスドク研修。2013年から現在まで、PUCRS の助教。2020年、インペリアル・カレッジ・ロンドンの客員教授。

要約

我々は、高繊維食がマウスの RS ウイルス (Respiratory syncytial virus: RSV) 感染を防ぐことができ、その防御機構には腸内細菌叢の調節と短鎖脂肪酸 (SCFA) の生成が関与していることを報告した¹⁾。SCFA である酢酸の感染防御効果は、肺での 1 型インターフェロン産生が関与した¹⁾。さらに、RSV に感染した子供の腸内細菌叢と重症度との関連性を解析した²⁾。酢酸は、RSV 感染前の経口投与または感染後の経鼻投与により感染を防御する。酢酸ナトリウムも、経鼻投与によりマウスの RSV 再感染を防ぐ効果がある。我々は、RSV 感染小児および SARS-CoV-2 感染患者の鼻咽頭細胞に対する酢酸の効果を検討した²⁾。その結果、酢酸の RSV 感染に対する防御効果は RIG-I 依存的であったが、SARS-CoV-2 感染では異なることを明らかにした。インペリアル・カレッジ・ロンドンと共同で、ライノウイルス (Rhinovirus: RV) 感染に対する SCFA の効果をさらに評価した結果、酢酸が RV 感染時の抗ウイルス反応を高めることを見出した³⁾。細菌叢と免疫系の相互作用研究の流れに沿って、現在は気道投与により RSV 感染防御効果を発揮する免疫調節剤として細菌溶解物 (ポストバイオティック) の使用について検討している⁴⁾。自分の研究が、呼吸器感染症を予防・治療するための細菌叢に基づいた将来の手頃な免疫調節介入法に光をもたらすことができると信じている。

参考文献

1. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun.* 2019; 10: 3273. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11152-6>.
2. Antunes KH, Stein RT, Franceschina C, et al. Short-chain fatty acid acetate triggers antiviral response mediated by RIG-I in cells from infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *EBioMedicine.* 2022; 77: 103891. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103891. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35220042; PMCID: PMC8871125.
3. Antunes KH, Singanayagam A, Williams L, et. al. Airway-delivered short-chain fatty acid acetate

boosts antiviral immunity during rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151: 447-457. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.026. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36216081.

4. Antunes KH, Cassão G, Santos LD, Borges SG, Poppe J, Gonçalves JB, Nunes EDS, Recacho GF, Sousa VB, Da Silva GS, Mansur D, Stein RT, Pasquali C, De Souza APD. Airway Administration of Bacterial Lysate OM-85 Protects Mice Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol.* 2022; 13: 867022. doi: 10.3389/fimmu.2022.867022. PMID: 35603159; PMCID: PMC9118194.

Role of microbiota and its metabolites during viral respiratory infections

Ana Paula Duarte de Souza

Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul - PUCRS, Brazil

Brief curriculum vitae

Graduated Pharmacist from Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil (2003). Master in Biotechnology from Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil (2006). PhD in Molecular Biology from Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Brazil (2009). Research fellow at Melbourne University, Australia, under supervision of Prof. Willian Heath (2009). Postdoctoral training on Respiratory virus infection in children under de supervision of Prof. Renato Stein (2009-2012). Assistant Professor at PUCRS (2013-present). Visitor Professor at Imperial College London, UK (2020).

Abstract

We described that a high-fiber diet can protect against RSV infection in mice and the mechanism of protection is associated with microbiota modulation and the production of Short-Chain Fatty Acids (SCFA)¹. The mechanism of the SCFA acetate protection against infection was dependent on the production of type-1 interferon in the lung¹. We further analyzed the gut microbiota of children infected with RSV and associated with the severity status of the disease². Acetate protects against RSV infection when administered orally before infection and intranasally after infection. Intranasal administration of Sodium Acetate can also have an effect protecting mice from RSV reinfection. We tested the effect of the SCFA acetate on nasopharyngeal cells from RSV-infected children and SARS-CoV-2-infected patients². We found that acetate protects against RSV infection dependent on RIG-I but has a distinct effect during SARS-CoV-2 infection. We additional tested the effect of the SCFA during Rhinovirus infection in collaboration with the Imperial College London and we found that acetate can boost antiviral response during RV infection³. In agreement with the research line of the microbiota and immune system interaction, we are current investigating the use of a bacterial lysate (postbiotic) administered the airways, as an immunomodulator to protect against RSV infection⁴. I believe that my research focus can bring light to future affordable immunomodulatory interventions, based on microbiota, to prevent or treat the respiratory infection.

References

1. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun.* 2019; 10: 3273. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11152-6>.

2. Antunes KH, Stein RT, Franceschina C, et al. Short-chain fatty acid acetate triggers antiviral response mediated by RIG-I in cells from infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103891. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103891. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35220042; PMCID: PMC8871125.
3. Antunes KH, Singanayagam A, Williams L, et. al. Airway-delivered short-chain fatty acid acetate boosts antiviral immunity during rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151: 447-457. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.026. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36216081.
4. Antunes KH, Cassão G, Santos LD, Borges SG, Poppe J, Gonçalves JB, Nunes EDS, Recacho GF, Sousa VB, Da Silva GS, Mansur D, Stein RT, Pasquali C, De Souza APD. Airway Administration of Bacterial Lysate OM-85 Protects Mice Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol*. 2022; 13: 867022. doi: 10.3389/fimmu.2022.867022. PMID: 35603159; PMCID: PMC9118194.

エマージングウイルス感染症の制圧を目指して

河岡 義裕

国立国際医療研究センター、東京大学、ウイスコンシン大学

略歴

勤務先

国立国際医療研究センター・東京大学国際高等研究所新世代感染症センター・
東京大学医科学研究所

学歴・職歴

1978年 北海道大学獣医学部卒業 獣医師免許取得
1980年 同大学院修士課程修了
鳥取大学 農学部獣医微生物学講座助手
1983年 獣医学博士(北海道大学)取得
St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, Postdoctoral fellow
1996年 St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, Member (教授研究員)
1997年 ウイスコンシン大学 獣医学部教授
1999年 東京大学医科学研究所 細菌感染研究部教授
2000年 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野教授
2005年 東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター長
2021年 東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門 特任教授
2021年 国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
2022年 東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長

学位

1983年 獣医学博士(北海道大学)

受賞歴

1991年 日本獣医学会賞
「鳥類インフルエンザウイルスの病原性に関する分子生物学的研究」
2002年 野口英世記念医学賞
「エマージングウイルスの分子生物学的研究」
2006年 文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)
「インフルエンザウイルス人工合成の研究」
2006年 ロベルトコッホ賞
「Generation of influenza virus from cloned cDNA」
2007年 武田医学賞
「新型インフルエンザウイルスの制圧に関する研究」

- 2010年 日本農学賞・読売農学賞
「インフルエンザウイルスの人工合成法を用いた基礎ならびに応用研究」
- 2010年 高峰記念第一三共賞
「インフルエンザ制圧に関する研究」
- 2011年 内藤記念科学振興賞
「インフルエンザ制圧に関する研究」
- 2011年 紫綬褒章
- 2013年 米国科学アカデミー外国人会員
- 2015年 国連教育科学文化機関(ユネスコ) カルロス・フィンレイ賞
- 2016年 日本学士院賞
- 2016年 米国微生物学会会員
- 2022年 慶應医学賞

公職、その他

- 1994年－1998年 Virology Study Section Member, NIH (Grant reviewer)
- 2000年－2009年 国際ウイルス分類委員会オルソミクソ属委員長
- 2003年－2008年 国際ウイルス学会、理事
- 2008年－2011年 国際ウイルス学会、副会長
- 2011年－2014年 国際ウイルス学会、会長

要約

インフルエンザウイルスは、毎年、冬に流行し乳幼児や高齢者において死亡の原因となるとともに、数十年に一度新たなウイルスが出現し世界的な大流行（パンデミック）を起こします。2013年の暮れに、西アフリカにおいてエボラウイルスの流行が始まりました。これまでに3万人以上の感染が報告されています。また2019年の暮れには、中国武漢で新型コロナウイルスが出現し、これまで人類は未曾有の危機に晒されています。本講演では、現在私達の研究グループで行っているインフルエンザ、エボラウイルス、そして新型コロナウイルスの研究について御紹介させていただきます。

Addressing the threat of emerging viral infections

Yoshihiro Kawaoka

National Center for Global Health and Medicine,
University of Tokyo, University of Wisconsin

Brief curriculum vitae

ACADEMIC DEGREES:

- D.V.M. 1978 The Ministry of Agriculture and Fishery, Japan
B.S. 1978 Hokkaido University, Japan (Veterinary Medicine)
M.S. 1980 Hokkaido University, Japan (Microbiology)
Ph.D. 1983 Hokkaido University, Japan (Microbiology)

PROFESSIONAL APPOINTMENTS:

- 1980-83 Research Associate, Department of Veterinary Microbiology, Faculty of Agriculture,
Tottori University, Japan
1983-85 Postdoctoral Fellow, Department of Virology and Molecular Biology, St. Jude
Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
1985-89 Assistant Member, Department of Virology and Molecular Biology, St. Jude
Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
1989-95 Associate Member, Department of Virology and Molecular Biology, St. Jude
Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
1991-97 Associate Professor, Department of Pathology, University of Tennessee, Memphis,
Tennessee
1996-97 Member, Department of Virology and Molecular Biology, St. Jude Children's
Research Hospital, Memphis, Tennessee
1997 to Professor, Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine,
date University of Wisconsin-Madison
1999-2021 Professor, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical
Science, University of Tokyo, Japan
2004-08 Visiting Professor, Creative Research Initiative, "Sousei", Hokkaido University, Japan
2005 to Director, International Research Center for Infectious Diseases, Institute of Medical
date Science, University of Tokyo
2005 to Senior Visiting Scientist, Riken.
date
2007-12 Visiting Professor, Kobe University Graduate School of Medicine
2010 to Visiting Professor, Kyoto University
date

- 2021 to date Project Professor, Division of Virology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Japan
- 2021 to date Director, Research Center for Global Viral infections, National Center for Global Health and Medicine, Japan
- 2022 to date Director, Pandemic Preparedness, Infection and Advanced Research Center, University of Tokyo, Japan

PROFESSIONAL COMMITTEES:

- 1999 to 2006 International Committee on Taxonomy of Viruses, Chair, *Orthomyxoviridae* Study Group
- 2002 to date Influenza Sequence Database, Advisory Board Member
- 2002 to 2008 International Union of Microbiological Societies, Virology Division, Advisory Council Member
- 2008 to 2011 International Union of Microbiological Societies, Virology Division, Vice Chair
- 2011 to 2014 International Union of Microbiological Societies, Virology Division, Chair

AWARDS

- 1991 Veterinary Science Award
- 2002 The Hideo Noguchi Memorial Award for Medicine
- 2006 Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology
- 2006 Robert Koch Award
- 2007 The Takeda Prize for Medical Science
- 2010 Japan Prize of Agricultural Science
- 2011 The Naito Foundation Merit Award for Advancement of Science
- 2011 The 8th Takamine Memorial Daiich-Sankyo Prize
- 2011 Medal of Honor (Purple Ribbon) from the Emperor of Japan
- 2013 International Member of the United States National Academy of Sciences
- 2014 Excellence in Research Award, Association of American Veterinary Medical Colleges
- 2015 UNESCO Carlos J. Finlay Prize for Microbiology
- 2016 Fellow of the American Academy of Microbiology
- 2016 Japan Academy Prize
- 2022 Keio Medical Science Prize

Abstract

Every year, influenza epidemics occur, causing increased morbidity and mortality, particularly in vulnerable populations, such as the very young and very old. In addition, pandemics, such as the 1918 pandemic, occasionally occur. Consequently, influenza has an enormous impact on the global economy. By contrast, Ebola virus has only been recognized since 1976, and, until recently, outbreaks of this virus had caused relatively few deaths because they occurred in rural, isolated areas. However, the 2014 outbreak in West Africa occurred over a large, densely populated urban area and changed our understanding of what constitutes an Ebola virus outbreak. In December 2019 in China, SARS-CoV-2 emerged and spread globally, causing the fifth pandemic since the 1918 pandemic. I will discuss our recent research on these viruses.

腸内細菌と食が作り出す腸内環境の理解と健康科学への展開

國澤 純

医薬基盤・健康・栄養研究所

略歴

- a. 出生年・地：1974年 山口県生まれ
- b. 最終学歴：2001年 大阪大学大学院薬学研究科、博士(薬学)
- c. 主な職歴：2000年 日本学術振興会 特別研究員(DCならびにPD、大阪大学、カリフォルニア大学バークレー校)
- 2004年 東京大学医科学研究所 助手・助教
- 2007年 同上 講師
- 2012年 同上 准教授
- 2013年 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー
- 2019年 医薬基盤・健康・栄養研究所 センター長

d. 主な研究テーマ：

腸内環境の免疫学的理解と創薬・ワクチン・ヘルスケアへの展開

e. 主な受賞：

- 2001年 財団法人阪大微生物病研究会・研究奨励賞
- 2001年 大阪大学微生物病研究所・優秀学術賞
- 2001年 日本薬剤学会・最優秀発表者賞
- 2005年 国際粘膜免疫学会・Young Investigator Award
- 2008年 公益財団法人 花王芸術・科学財団 花王研究奨励賞
- 2008年 日本ビフィズス菌センター/腸内細菌学JBF研究奨励賞
- 2008年 日本免疫学会・研究奨励賞
- 2016年 公益財団法人 三島海雲記念財団・三島海雲学術賞
- 2016年 日本食品免疫学会賞
- 2018年 日本バイオインダストリー協会奨励賞
- 2018年 日本ワクチン学会高橋奨励賞
- 2020年 多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞

一般向け書籍として「一般向け書籍として「善玉酵素で腸内革命（主婦と生活社）」や「9000人を調べて分かった腸のすごい世界（日経 BP）」がある。

要約

はじめに

私たちの腸管には多種多様で多数の細菌が生息しており、様々な健康状態や身体機能、病気の発症などに関わっていることが明らかになっている。これまで菌そのものを主な対象とした研究が進められてきたが、近年の分析技術の発展に伴い、菌体成分や食品成分を材料に腸内細菌が作り出す代謝物にも注目が集まってきている。本発表では、腸内細菌と食が作り出す腸内環境について、実効分子を化合物レベルで捉えつつ、健康科学へと展開する私たちの研究を紹介したい。

1. 菌体成分による免疫制御

体の免疫細胞の半分以上は腸に存在するといわれ、腸だけでなく全身の免疫バランスに影響を及ぼしている。免疫細胞の発達には、腸内細菌が必須であることが以前より知られていたが、私たちのグループでは、腸管免疫の発達を促進する腸内細菌として、アルカリゲネス菌を同定している。多くの腸内細菌が腸管内腔に生息しているのに対して、アルカリゲネス菌は腸管リンパ組織であるパイエル板の組織内部に共生しているというユニークな特徴を持つ。アルカリゲネス菌が炎症を誘発することなくパイエル板において共生関係を構築できる理由として、主要菌体成分であるリポポリサッカライド (LPS) がユニークな構造を有していることを見出している。LPS は炎症を惹起するエンドトキシンとも呼ばれるが、アルカリゲネスの LPS は TLR4 に対し弱いアゴニスト活性を示すことで、樹状細胞などの免疫細胞を適度に活性化するが、過剰な炎症は惹起しない。さらに、LPS の活性中心であるリピド A を対象にした研究から、アルカリゲネス由来リピド A と大腸菌由来リピド A は、アシル基の位置や長さ、結合している官能基が異なることを明らかにしている。現在、アルカリゲネスリピド A は、安全かつ有用なアジュバントとして研究用試薬として販売されており、その他、ヒトへの実用化を目指した非臨床試験を進めている。

2. 免疫制御を担う脂質代謝物の同定と腸内細菌との関わり

私たちのグループでは、食用油に含まれる脂肪酸に着目し、免疫に及ぼす影響や疾患との関わりについて研究を進めている。特に、必須脂肪酸であるオメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸に着目した研究を進めている。例えば、オメガ3脂肪酸である α リノレン酸を多く含む亜麻仁油を与えて飼育したマウスでは、腸管や皮膚、呼吸器などでのアレルギーや炎症が予防・改善できることを、様々なモデルで明らかにしている。食事から摂取した脂肪酸は、腸から吸収された後、体内の酵素によって代謝され、免疫系などの生体機能に影響を与える様々な脂質代謝物へと変換される。メタボローム解析を用いた私たちの研究においても、亜麻仁油に多く含まれる α リノレン酸から多種類の脂質代謝物が産生されること、化学構造の微妙な違いにより、標的受容体や細胞が変化し、抗アレルギー、抗炎症効果のメカニズムが異なることを見出している。

これらの分析で見出した代謝物の多くは、体内で代謝・産生されたものであるが、最近の研究では、腸内細菌も脂質代謝物の産生に関与していることが分かっている。例えば、

10-oxo-cis-12-cis-15-octadecadienoic acid (*a* KetoA) は、亜麻仁油で飼育したマウスの糞便において増加するが、無菌マウスではほとんど産生されない。これは、*a* KetoA が腸内細菌の代謝に依存して産生される脂質代謝物であることを意味している。腸管で産生された *a* KetoA は、体内に吸収された後、炎症性マクロファージの機能を阻害することで、糖尿病や接触皮膚炎の抑制に働く。今後、腸内細菌が独自の代謝経路で産生する脂質代謝物がさらに見出されると期待される。

3. 医薬基盤・健康・栄養研究所の腸内環境研究から見出した体重増加をコントロールするブラウティア菌の発見とメカニズム解明

私たちが所属する医薬基盤・健康・栄養研究所においては、日本人の腸内環境と健康状態を解析するために、様々な解析拠点を日本各地に設け、データ取得を行うと共に、一部のデータを NIBIOHN JMD データベースとして公開している (<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>)。さらに、研究所において共同で開発した統合解析プラットフォームである MANTA を用いてデータを解析し、様々な健康状態との関連を解析している。

ヒトデータの解析の結果、肥満でない方や糖尿病患者でない方でブラウティア菌の割合が多いことが判明した。そこで、高脂肪食を与えたマウスにブラウティア菌を摂取させたところ、内臓脂肪の蓄積抑制を伴う体重の増加抑制が確認され、同時に糖尿病症状も軽減していた。次に、ブラウティア菌の抗肥満・抗糖尿病効果のメカニズムを解明するため、ゲノム情報やメタボローム、ラマン分析などを組み合わせた解析を行ったところ、ブラウティア菌は代謝促進効果があるオルニチン、アセチルコリン、S アデノシルメチオニンなどのユニークなアミノ酸代謝物を産生していることが判明した。さらに、ブラウティア菌は複数の有機酸を産生し、さらに難消化性デンプンであるアミロペクチンを菌体内に蓄積することにより、腸管での短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）を増加させ、腸内環境を改善することが判明した。ヒトにおける有効性や安全性は今後の課題であるが、ブラウティア菌は食事成分を代謝し、生体にとって有益な働きをもつ代謝物や物質を産生・蓄積することで、代謝促進と腸内環境改善という効果により、肥満および糖尿病を抑制していると考えられる。

4. 腸内細菌の違いに基づく食品成分の健康効果の予測

このように様々な知見が蓄積されることにより、腸内環境の「個人差」という課題に挑戦できるようになった。今後は、食品が個々人に与える影響を予測し、最適な食品を選択できる個別化栄養が重要になるが、私たちは、食品の健康効果の有無や実効代謝物の産生を指標に、大麦の健康効果やアマニポリフェノールの産生を予測する機械学習モデルを構築した。今後、対象食材を増やすと共に、実用化に向けた予測精度の向上やシステム化を進める予定であるが、腸内細菌のデータにより食品の健康効果を予測し、個別化栄養を実現できる可能性が示されたと考えている。

Establishment of gut environment by commensal bacteria and diet for the control of health and disease

Jun Kunisawa

National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Osaka

Brief curriculum vitae

Prof. Jun Kunisawa is Director of Microbial Research Center for Health and Medicine, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN) and also serves as Adjunct/Visiting Professor at Osaka University, Kobe University, The University of Tokyo, Hiroshima University and Waseda University. He was awarded his Ph.D. from Osaka University at 2001, and received postdoctoral training at University of California, Berkeley. In 2004, he was recruited by The University of Tokyo, where he spent 9 years as Assistant and Associate Professor before moving to NIBIOHN to establish a new laboratory in 2013. In 2019, he was promoted to his current position. His research has been focusing on the immune regulation by gut environment (e.g., diets and commensal bacteria) and its association with immune diseases and health. He is also doing translational research for the development of vaccines, medicines, and functional foods.

Abstract

Introduction

Intestine contains a wide variety and large number of bacteria, which have been shown to be involved in various health conditions, physical functions, and the onset of disease. Although studies have mainly focused on the bacteria themselves, with the recent development of analytical techniques, bacterial components and metabolites have also been attracting attention. In this presentation, I would like to introduce our research on the intestinal environment produced by intestinal bacteria and food, which is being developed into health science by understanding effective molecules at the chemical compound level.

1. immune regulation by bacterial components

More than half of immune cells reside in the intestine, which influences the immune balance not only in the intestine but also in the whole body. It has long been known that intestinal bacteria are essential for the development of immune cells, and our group has identified *Alcaligenes* as an intestinal bacterium that promotes the development of intestinal immunity. While most intestinal bacteria live in the lumen of the intestinal tract, *Alcaligenes* uniquely locate inside the Peyer's patches without inducing inflammation due to the unique structure of its major bacterial component, lipopolysaccharide (LPS). *Alcaligenes* LPS has weak agonist activity against TLR4 to moderately activate immune cells such as dendritic cells. Furthermore, *Alcaligenes* lipid

A is commercially available as a safe and useful adjuvant as a research reagent, and pre-clinical studies are underway for the usage in humans.

2. Identification of lipid metabolites responsible for immune regulation and their relationship with intestinal bacteria

Our group is studying the effects of fatty acids contained in dietary oils on immunity and disease. In particular, we are focusing on omega-3 and omega-6 fatty acids, which are essential fatty acids. For example, we have shown in various models that allergies in the intestinal and respiratory tracts and skin can be prevented or improved in mice fed linseed oil (also known as flaxseed oil), which includes high amounts of α -linolenic acid, an omega-3 fatty acid. After absorption of fatty acids through the intestine, they are metabolized by enzymes in the body and converted into various lipid metabolites that affect the immune system and other biological functions. Our research using metabolomic analysis identified many lipid metabolites produced from α -linolenic acid, which showed that subtle differences in chemical structure alter target receptors and cells, resulting in different mechanisms of anti-allergy and anti-inflammatory effects.

Many of the metabolites found in these analyses were metabolized in the body, but recent studies have shown that intestinal bacteria are also involved in the production of lipid metabolites. For example, 10-oxo-cis-12-cis-15-octadecadienoic acid (α KetoA) is increased in the feces of mice raised on linseed oil, but is hardly produced in germfree mice raised on linseed oil, implying that α KetoA is a lipid metabolite whose production is dependent on bacterial metabolism. After being absorbed into the body, α KetoA exerts immunomodulatory functions, such as inhibiting the function of inflammatory macrophages, and consequently suppress diabetes and contact dermatitis.

3. NIBIOHN microbiome projects discovers Blautia that control body weight gain

NIBIOHN has established various centers around Japan to examine the intestinal environment and health status of Japanese people, and has been acquiring data and releasing some of the data as the NIBIOHN JMD database (<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>). Furthermore, the data are analyzed using MANTA, an integrated analysis platform originally developed by NIBIOHN, to elucidate the relationship between the data and various health conditions.

As a result, it was found that Blautia was abundant in non-overweight and non-diabetic individuals. Oral administration of Blautia into mice fed a high-fat diet resulted in the inhibition of body weight gain with suppression of visceral fat accumulation, and at the same time, diabetic symptoms were reduced. Next, to elucidate the mechanism of the anti-obesity and anti-diabetic effects of Blautia, a combination of genomic information, metabolomics, and Raman analysis revealed that Blautia produces unique amino acid metabolites such as ornithine, acetylcholine, and S-adenosylmethionine, which are known

to promote energy metabolism. We also found that *Blautia* produces several acids and accumulates amylopectin, an indigestible starch, within the bacteria, leading to the increase of short-chain fatty acids in the intestinal tract. Although the efficacy and safety in humans remain to be determined, it is believed that *Blautia* have beneficial functions such as suppressing obesity and diabetes by promoting metabolism and improving the intestinal environment.

4. Prediction of health effects of food ingredients based on differences in intestinal bacteria

With the accumulation of various findings, we can now challenge the issue of "individual differences" in the intestinal environment. For example, we believe that precision nutrition is important to predict the effects of foods on each individual and to be able to select optimal foods. We have built a machine learning model that predicts the health benefits of barley and the production of linseed polyphenols. We plan to increase the number of target foods and improve the prediction accuracy and systematization for practical use in the future, but we believe that we have demonstrated the possibility of predicting the health effects of foods using intestinal bacteria data and achieving precision nutrition.

腸内細菌叢と腸管感染症

金 倫基

慶應義塾大学薬学部創薬研究センター

略歴

1977年東京都生まれ。2000年 北里大学薬学部卒業。2005年 北里大学大学院薬学学術科博士課程（微生物学専攻）修了。2006年 University of Michigan Medical School (USA) Post-doctoral Fellow。2011年 筑波大学医学医療系助教（免疫学）。2013年 University of Michigan Medical School (USA) Research Investigator。2015年 Vedanta Biosciences, Inc. (USA) Senior Scientist。2016年 慶應義塾大学薬学部生化学講座専任准教授。2018年 慶應義塾大学薬学部創薬研究センター教授。

主な研究テーマ

腸内細菌が炎症性・代謝性疾患に与える影響の解明。マイクロバイオームモジュレーターに関する研究。

主な受賞

2010年：腸内細菌学会研究奨励賞、2013年：CCFA career development award

要約

正常な腸内細菌叢は細菌間で安定なコミュニティを形成しており、外来の病原性細菌の侵入に対して強い抵抗性を示すことが知られている。腸内細菌による病原性細菌の侵入・定着の阻害作用は、コロナイゼーションレジスタンス (Colonization resistance; CR) と呼ばれている。抗菌薬の投与などにより、腸内細菌叢による CR が低下すると、腸管病原性大腸菌 (EPEC: Enteropathogenic *Escherichia coli*) や *Salmonella* などの病原細菌 (Pathogens) や、*Clostridioides difficile* などの病原性常在細菌 (Pathobionts) の定着や増殖を許してしまう。

腸管感染症を治療する目的で、腸内細菌叢による CR を臨床応用する動きがこの十数年の間に出てきている。2013年に NEJM 誌で、再発性 *C. difficile* 感染症 (rCDI: recurrent *C. difficile* infection) に便微生物移植法 (FMT: Fecal Microbiota transplantation) が著効することが報告されて以来¹、rCDI に対する FMT 用糞便サンプルの医薬品としての開発が進められた。そして2022年には、オーストラリアとアメリカで、rCDI に対する FMT 用の糞便サンプルが医薬品として承認されている^{2,3}。

我々は、腸内細菌叢の主要構成メンバーである *Clostridium* cluster IV & XIVa に属する腸内細菌が、腸管病原細菌に対して強い CR を示すことを明らかにした⁴。この知見に合致して、ヒトの糞便をエタノール処理した Firmicutes 門菌（主に *Clostridium* cluster IV & XIVa 菌）の芽胞から構成される rCDI に対する経口治療薬が2023年4月にアメリカで承認された⁵。さらに、*Clostridium* cluster IV & XIVa に属する8種類の腸内細菌コンソーシアム (VE303) が CDI マウスの生存率を大きく上昇させることを発見し⁶、2022

年には rCDI 患者に対するフェーズ II 試験で VE303 の有効性が確認された⁷。

現在は、CR に影響を与える食事因子および腸内細菌代謝物の同定と作用メカニズムの解明に取り組んでいる。我々は、食餌由来のタンパク質源が特定の腸内細菌を介してマウスの CDI 病態を変化させることや⁸、D-アミノ酸の一つである D-トリプトファンが腸内の pathogen や pathobiont の菌体内の代謝を変化させることにより、増殖を抑制し、腸炎を抑制することを見出した⁹。

そこで本講演では CR に関するこれまでの知見についてお話したい。

参考文献

- 1 van Nood, E. *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* **368**, 407-415, doi:10.1056/NEJMoa1205037 (2013).
- 2 Khanna, S. *et al.* Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs* **82**, 1527-1538, doi:10.1007/s40265-022-01797-x (2022).
- 3 Tucker, E. C. *et al.* Stool donor screening within a Therapeutic Goods Administration compliant donor screening program for fecal microbiota transplantation. *JGH Open* **7**, 172-177, doi:10.1002/jgh3.12874 (2023).
- 4 Kim, Y. G. *et al.* Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens. *Science* **356**, 315-319, doi:10.1126/science.aag2029 (2017).
- 5 Feuerstadt, P. *et al.* SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med* **386**, 220-229, doi:10.1056/NEJMoa2106516 (2022).
- 6 Dsouza, M. *et al.* Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers. *Cell Host Microbe* **30**, 583-598 e588, doi:10.1016/j.chom.2022.03.016 (2022).
- 7 Louie, T. *et al.* VE303, a Defined Bacterial Consortium, for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **329**, 1356-1366, doi:10.1001/jama.2023.4314 (2023).
- 8 Yakabe, K. *et al.* Dietary-protein sources modulate host susceptibility to *Clostridioides difficile* infection through the gut microbiota. *Cell Rep* **40**, 111332, doi:10.1016/j.celrep.2022.111332 (2022).
- 9 Seki, N. *et al.* (D)-Tryptophan suppresses enteric pathogen and pathobionts and prevents colitis by modulating microbial tryptophan metabolism. *iScience* **25**, 104838, doi:10.1016/j.isci.2022.104838 (2022).

Gut microbiota and enteric infection

Yun-Gi Kim

Research Center for Drug Discovery, Faculty of Pharmacy, Keio University, Tokyo

Brief curriculum vitae

Born in Tokyo (Japan) in 1977. Graduated from School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University in 2000, and completed doctoral course in Microbiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University in 2005. Post-doctoral fellowship at the University of Michigan Medical School (USA) in 2006, Assistant Professor at Faculty of Medicine, the University of Tsukuba in 2011, Research Investigator at the University of Michigan Medical School (USA) in 2013, Senior Scientist at Vedanta Biosciences, Inc. (USA) in 2015. Associate Professor at Faculty of Pharmacy, Keio University in 2016 and Professor at Research Center for Drug Discovery, Faculty of Pharmacy, Keio University in 2018.

Main research interests: Role of gut microbiota on inflammatory and metabolic diseases. Gut microbiome modulators.

Awards: 2010; The Intestinal Microbiology Society Incentive Award, 2013: CCFA career development award.

Abstract

Normal gut microbiota forms stable communities among bacteria and exhibits strong resistance to the invasion of foreign pathogenic bacteria. This inhibitory effect of gut microbiota on the invasion and colonization of pathogenic bacteria is called colonization resistance (CR). When CR by the gut microbiota is suppressed due to the treatment with antibiotics, etc., pathogens such as Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and *Salmonella*, and pathobionts such as *Clostridioides difficile* colonize and proliferate in the intestine.

In the last ten years, there have been moves to the clinical application of CR by the gut microbiota for the purpose of treating enteric infections. Since the report published at NEJM in 2013 has shown that fecal microbiota transplantation (FMT) is effective in recurrent *C. difficile* infection (rCDI)¹, the development of stool samples as medicine has proceeded. And in 2022, fecal samples for FMT for rCDI have been approved as medicines in Australia and the United States^{2,3}.

We have shown that gut bacteria belonging to *Clostridium* cluster IV & XIVa, which are major members of the gut microbiota, exhibit strong CR against enteropathogenic bacteria⁴. Consistent with this finding, an oral medicine with ethanol-treated human fecal samples composed of spores of Firmicutes (mainly *Clostridium* cluster IV & XIVa) for rCDI was approved in the United States in April 2023⁵. In addition, we discovered bacterial consortium consisting of 8 strains

of human gut bacteria belonging to *Clostridium* cluster IV & XIVa (VE303) significantly improved the survival of CDI mice⁶. In 2022, a phase II study in patients with rCDI confirmed the efficacy of VE303⁷.

We are currently focusing on identifying dietary factors and gut bacterial metabolites that affect CR and their mechanism of action. We have found that dietary protein sources influence the pathogenesis of CDI in mice through specific gut bacteria⁸. Besides, D-tryptophan inhibited the proliferation of gut pathogens and pathobionts by altering their metabolism, thereby suppressing intestinal inflammation⁹.

In this symposium, I would like to discuss current our knowledge regarding CR.

References

- 1 van Nood, E. *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* **368**, 407-415, doi:10.1056/NEJMoa1205037 (2013).
- 2 Khanna, S. *et al.* Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs* **82**, 1527-1538, doi:10.1007/s40265-022-01797-x (2022).
- 3 Tucker, E. C. *et al.* Stool donor screening within a Therapeutic Goods Administration compliant donor screening program for fecal microbiota transplantation. *JGH Open* **7**, 172-177, doi:10.1002/jgh3.12874 (2023).
- 4 Kim, Y. G. *et al.* Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens. *Science* **356**, 315-319, doi:10.1126/science.aag2029 (2017).
- 5 Feuerstadt, P. *et al.* SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med* **386**, 220-229, doi:10.1056/NEJMoa2106516 (2022).
- 6 Dsouza, M. *et al.* Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers. *Cell Host Microbe* **30**, 583-598 e588, doi:10.1016/j.chom.2022.03.016 (2022).
- 7 Louie, T. *et al.* VE303, a Defined Bacterial Consortium, for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **329**, 1356-1366, doi:10.1001/jama.2023.4314 (2023).
- 8 Yakabe, K. *et al.* Dietary-protein sources modulate host susceptibility to *Clostridioides difficile* infection through the gut microbiota. *Cell Rep* **40**, 111332, doi:10.1016/j.celrep.2022.111332 (2022).
- 9 Seki, N. *et al.* (D)-Tryptophan suppresses enteric pathogen and pathobionts and prevents colitis by modulating microbial tryptophan metabolism. *iScience* **25**, 104838, doi:10.1016/j.isci.2022.104838 (2022).

重症病態の腸内細菌叢とシンバイオティクス治療

清水 健太郎

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター

略歴

1973年 愛知県生まれ。1998年大阪大学医学部医学科卒業。2000年国立大阪病院消化器内科レジデント 2003年大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター医員 2009年大阪大学医学部附属病院 中央クオリティマネジメント部特任助教 2012年米国 Brigham and Women's Hospital Research Fellow 2014年大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター助教

主な研究テーマ

侵襲時の腸内細菌叢と腸管内治療

主な受賞

2007年 Emergency Specialty Award (36th Critical Care Congress) 2009年日本救急医学会科学論文賞優秀論文賞

要約

1. 重症病態での腸管の役割

敗血症は感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる緊急性の高い状態であり、多臓器不全から致命的な転機をたどる病態である。世界全体で年間5000万近い患者が発症し、うち1000万人以上が死亡するとされている(1)。2017年に、WHOはSepsis(敗血症)の診断・治療・管理の改善を決議した(2)。日本では年間約10万人が罹患し、40億ドル以上の医療費負担となっている(3)。敗血症は疾患と異なる病態の概念であり、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、COVID-19などの疾病にかかわらず肺炎や尿路感染症などの敗血症が引き起こされる。

救急・集中治療領域の代表的疾患である敗血症だけでなく重症外傷、熱傷などの大きな「侵襲」が生体に加わると全身性炎症反応(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が引き起こされ多臓器不全に進行する。全身性炎症反応は急性期に共通した概念で、菌などの外来異物や外傷による自己組織によって免疫系が起動され、炎症性のTh1型の免疫反応、抗炎症性のTh2型の免疫反応や制御性T細胞の活性化が生じる(4)。侵襲により免疫が破綻すると感染症は重篤化するため、その予防・診断と治療が必要とされている。

腸管は、侵襲時の重要な標的臓器であり、IgAなどに代表される腸管免疫の低下、腸管バリア破壊によるバクテリアトランスロケーション、腸管膜リンパを介した炎症性サイトカインの全身循環への流入などが引き起こされると考えられている。これらの腸管機能不全は、“the motor of critical illness”として全身の多臓器不全の進行に中心的な役割を果たすと考えられている(5)。

2. 侵襲による腸内細菌叢の変化

健常人の腸管内の最優勢菌は *Bacteroides* や *Bifidobacterium* などの無酸素環境下でのみ増殖できる偏性嫌気性菌である。最優勢の偏性嫌気性菌に比べると、大腸菌等の酸素環境下でも生存できる通性嫌気性菌は、1/1000以下に過ぎない。しかし、重症病態になると、腸内細菌叢は減少し、通常検出されない、MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)、真菌などが、検出される。定量的に腸内細菌叢を評価すると、便中の総偏性嫌気性菌数は健常人に比べ有意に減少していた (6)。便中の有機酸の中でも短鎖脂肪酸 (酢酸, プロピオン酸, 酪酸) は著しく減少し、便中の pH は有意に増加していた (7)。

腸内細菌叢の構成割合に関しては、16S リボゾーム RNA 遺伝子 (16S rRNA) を用いた網羅的なメタゲノム解析が行われる。ICU 患者では早期から腸内細菌叢や腸内環境の崩壊が受傷後数時間の内に進行し、以後数週間にわたって継続する (7)。便中の *Blautia*、*Faecalibacterium*、*Clostridium* などの通性嫌気性菌の減少が顕著である (8)。

また、腸内細菌叢と感染合併症や予後との関連を解析すると、健常腸内細菌叢の大部分を示す総偏性嫌気性菌数と病原菌である大腸菌や緑膿菌などの通性嫌気性菌数が最も関連していることが明らかになった (9)。これは、抗菌薬で病原菌を減らすことだけでなく、プロバイオティクス・プレバイオティクスなどを用いて腸内細菌叢を保つ治療の妥当性を示唆するものでもある。

3. 腸管内治療による腸内細菌叢の安定と感染性合併症の予防と治療

敗血症患者 72 人を対象としてシンバイオティクス (*Bifidobacterium breve*、*Lactobacillus casei*、オリゴ糖) を入院後 3 日以内に開始したところ、投与群は非投与群に比して、投与菌のみならず *Bifidobacterium* 属、*Lactobacillus* 属全体、及び総菌数が経時的に有意に上昇した (10)。また、便中の短鎖脂肪酸のひとつである酢酸は 1 週目に急激に有意に上昇した。感染合併症に関しては、下痢 (6.3% vs. 27.0%) および人工呼吸器関連肺炎の投与群の発症率 (14.3% vs. 48.6%) が有意に低かった (投与群 vs. 非投与群; $p < 0.05$)。メタアナリシスにおいても、人工呼吸器装着患者を対象とした 1127 人を対象とした研究で下痢および人工呼吸器関連肺炎の発症率に有意に効果があると報告されている (11, 12)。プロバイオティクス・シンバイオティクス療法は、重症患者の腸内細菌叢を維持することで免疫応答を調整し腸肺連関による合併症を防ぐ可能性を示唆している (図)。



4. 難治性下痢症の診断と腸内細菌叢再構築としての糞便微生物移植の効果

クロストリジオイデス・ディフィシル感染症（CDI）は、欧米では重篤な医療関連感染である。日本は難治性の CDI 患者が少ないが（13）、CDI の中でも難治性の症例は、糞便微生物移植（FMT：fecal microbiota transplantation）を行うことによって腸内細菌叢の多様性が回復し、症状が有意に改善したことが本邦でも報告されている。非クロストリジウム・ディフィシル感染症でも崩壊した腸内細菌叢を再構築することで難治性の下痢症例が改善した報告がなされていることから、CDI 症例だけではなく、非 CDI 症例でも、腸内細菌叢を再構築することで下痢を改善させる可能性があり、当センターでは糞便微生物移植の臨床研究を行っている（jRCTs051220110）。

参考文献

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
2. Sepsis. World Health Organization. [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>].
3. Oami T, Imaeda T, Nakada TA, et al. Temporal trends of medical cost and cost-effectiveness in sepsis patients: a Japanese nationwide medical claims database. *J Intensive Care*. 2022;10(1):33.
4. 大須賀章倫, 小倉裕司, 中島紳史, et al. 重症外傷による免疫反応 自然免疫系と獲得免疫系による制御バランス. *日本救急医学会雑誌*. 2013;24(4):181-91.
5. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock*. 2007;28(4):384-93.
6. Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma*. 2006;60(1):126-33.
7. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, et al. Rapid and Sustained Long-Term Decrease of Fecal Short-Chain Fatty Acids in Critically Ill Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39(5):569-77.
8. Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Digestive diseases and sciences*. 2015;61(6):1628-34.
9. Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(4):1171-7.
10. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):239.
11. Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care*. 2020;8:81.
12. Shimizu K, Hirose T, Ogura H. Efficacy of probiotics in the prevention of diarrhea in ventilated critically ill ICU patients: meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care*. 2021;9(1):62.
13. Yamagishi Y, Mikamo H. [Recent epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Japan]. *Jpn J Antibiot*. 2015;68(6):345-58.

Gut microbiota and synbiotic therapy in critically ill patients

Kentaro Shimizu

Osaka University Hospital, Trauma and Acute Critical Care Center, Osaka

Brief curriculum vitae

- 2014 Assistant Professor in Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine
- 2012 Research fellow in Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital, USA
- 2009 Appointed Assistant Professor in Department of Clinical Quality Management, Osaka University Hospital
- 2003 Medical doctor in Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine
- 1999 Junior Resident and Resident in Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Osaka National Hospital
- 1998 Junior resident in first department of medicine, Osaka University Hospital
- 1998 M.D. Osaka University Medical School, Osaka, Japan

Abstract

1. Role of the gut in critical illness

Sepsis is a highly emergent condition in which severe organ damage is caused by infection, leading to multiple organ failure. Worldwide, nearly 50 million cases occur annually, of which more than 10 million die (1). More than 50% of hospital deaths are due to sepsis, which is a healthcare burden (2). In 2017, WHO has also made a number of recommendations to improve the diagnosis, treatment, and management of sepsis (3). In Japan, about 100,000 people are affected annually, costing the country more than \$4 billion in healthcare costs (4). Regardless of whether the disease is a malignant neoplasm, cardiac disease, cerebrovascular disease, or COVID-19, they often result in sepsis, including pneumonia and urinary tract infections.

In addition to sepsis, which is a typical disease in the emergency/intensive care field, severe trauma, burns, and other major "injury" to the body can induce a systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which can progress to multiple organ failure. The systemic inflammatory response is a common concept in the acute phase, in which the immune system is triggered by foreign substances such as bacteria or self-tissue from trauma, resulting in both the activation of inflammatory Th1-type immune responses, and anti-inflammatory Th2-type immune responses and regulatory T cells (5). As immune system is disrupted by injury and infections become severe, prevention, diagnosis and treatment for SIRS are needed.

The gut is an important target organ following injury, which could cause reduced

gut immunity represented by IgA and other factors, bacterial translocation due to disruption of the intestinal barrier, and influx of inflammatory cytokines into the systemic circulation via the intestinal lymph. These intestinal dysfunctions are thought to play a critical role in the progression of systemic multiple organ failure as "the motor of critical illness" (6).

2. Dramatic changes in the gut microbiota following injury

The most dominant bacteria in the intestinal tracts of healthy people are the obligate anaerobes such as *Bacteroides* and *Bifidobacterium*, which can grow only in an anaerobic environment. The number of facultative anaerobes that can survive in an aerobic environment, such as *Escherichia coli*, is less than 1/1000 of the predominant bacteria. However, in critically condition, the number of gut microbiota is reduced, and usually undetectable organisms such as MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) and fungi can be detected. Quantitative evaluation of the gut microbiota showed that the total number of total commensal anaerobic bacteria in the stool was significantly reduced compared with healthy subjects (6). Among the organic acids in the feces, especially short-chain fatty acids (acetic acid, propionic acid, and butyric acid) were significantly decreased, and the pH of the feces was also significantly increased (7).

Comprehensive metagenomic analysis using the 16S ribosomal RNA gene is indicated the proportion of gut microbiota. There was a marked decrease in the number of facultative anaerobic bacteria such as *Blautia*, *Faecalibacterium*, and *Clostridium* in the feces (8). Analysis of the gut microbiota revealed that the total number of commensal anaerobes and the number of pathogenic bacteria were most associated with infectious complications and prognosis (9). This suggests the relevance of treatment that not only reduces pathogenic bacteria with antimicrobial agents, but also maintains the gut microbiota with probiotics and prebiotics.

3. Stabilization of gut flora and prevention for infectious complications by intestinal therapy

When 72 patients with sepsis were started on synbiotics (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, oligosaccharides) within 3 days of admission, the number of not only the administered bacteria but also the total bacteria increased significantly over time (10). In addition, acetic acid, one of the short-chain fatty acids in the feces, increased significantly during the first week. Regarding with infectious complications, the incidence of diarrhea (6.3% vs. 27.0%) and ventilator-associated pneumonia was significantly lower in the treated group (14.3% vs. 48.6%) (treated vs. not treated; $p < 0.05$). A significant effect on the incidence of diarrhea and ventilator-associated pneumonia was also reported in meta-analyses in a study of 1127

intubated patients with mechanical ventilators in the ICU (11, 12). It is suggested that probiotic/synbiotic therapy may modulate the immune response and prevent complications through gut-lung axis by maintaining the gut microbiota in critically ill patients (Figure).

4. The effect of fecal microbiota transplantation for refractory diarrhea

Clostridioides difficile infection (CDI) is a serious healthcare-associated infection in Europe and the United States. There are few patients with refractory CDI in Japan (13). It has been reported that fecal microbiota transplantation (FMT) restored the dysbiosis the gut microbiota and significantly improved symptoms. As there is a possibility that diarrhea can be improved not only in CDI patients but also in non-CDI patients by reconstructing the gut microbiota, we are conducting a clinical study of fecal microbiota transplantation for refractory diarrheal patients at our center (jRCTs051220110).

腸内細菌叢とロタウイルスワクチン有効性との関係性、相関から因果関係へ

Vanessa C Harris

アムステルダム大学メディカルセンター オランダ

略歴

腸内微生物叢と宿主免疫との相互作用が、グローバルヘルスにおける感染症に対する脆弱性をどのように高めるかについて研究している。オランダのアムステルダム大学メディカルセンター感染症専門医、グローバルヘルス講座助教授を兼任している。

米国のアマースト大学にて *summa cum laude* (最優等) にて学士号を取得後、ハーバード大学メディカルスクールにて M.D. を取得した。2002-2003年、フルブライト奨学生。その後、オランダのアムステルダム大学にて、内科医としての研修、感染症フェローシップを修了し、博士号を取得した。

要約

ロタウイルスワクチンの導入により下痢による入院や死亡率が世界中で減少したことは言うまでもないが、ロタウイルス感染症の負荷が最も大きいアフリカやアジアの低中所得国では、ロタウイルスワクチンの有効性がかなり低いことが示されている。この防御効果の低下については、共投与される経口ポリオワクチンによる干渉や、組織血液型抗原の型、母親由来の抗体価が高いことによる二次的な免疫抑制など、多くの仮説がある。腸内微生物叢も、高所得層と低所得層におけるロタウイルスワクチンの有効性の違いを説明するのに役立つ可能性がある。本講演では、細菌およびウイルスといった腸内微生物叢が、ロタウイルスワクチンの免疫原性の決定に果たす潜在的な役割を評価するためのトランスレーショナルなアプローチを取り上げる。マウスを用いた研究は、微生物叢の組成とロタウイルス感染との関連を支持する。アフリカとアジアにおける後ろ向きケースコントロール疫学研究では、地域に依存するものの、腸内細菌叢の組成とロタウイルスワクチンの免疫原性が相関する。また、ガーナ農村部の低所得層では、ロタウイルスワクチンの免疫原性と真核生物ウイルス叢の組成が相関する。最後に、特定の微生物叢の前向きの制御により、抗ロタウイルス IgA の絶対量にはいずれの時点においても影響はないものの、ロタウイルスワクチンの初期の免疫原性が増強され、ロタウイルスワクチン由来の弱毒ウイルスの排出が促進されるという、オランダでの成人ボランティア研究からのエビデンスを紹介する。これらの知見は、低所得層においてロタウイルスワクチンの有効性が低い原因として、腸内微生物叢が見過ごされてきた可能性を示し、ロタウイルスワクチンの免疫原性の改善に向けた腸内微生物叢への介入を検討する根拠を与える。

The interaction of the intestinal microbiota and rotavirus vaccine performance, from correlation to causation

Vanessa C Harris

Amsterdam University Medical Center, Netherlands

Brief curriculum vitae

Dr. Vanessa Harris, MD PhD, studies how interactions between the intestinal microbiome and host immunity can drive vulnerabilities to infectious diseases in global health. She is both an infectious disease clinician and assistant professor of Global Health at the Amsterdam University Medical Centers in the Netherlands. She obtained her bachelor's degree *summa cum laude* at Amherst College in the United States and then obtained her M.D. from Harvard Medical School. She was a Fulbright Scholar from 2002-3. She subsequently completed her internal medicine residency, infectious disease fellowship, and PhD at the University of Amsterdam in the Netherlands.

Abstract

Despite the undisputed impact of rotavirus vaccine introductions on diarrheal hospitalizations and mortality across the globe, rotavirus vaccines demonstrate substantially lower effectiveness in low- and middle-income countries in Africa and Asia, where the burden of rotavirus disease is highest. Numerous hypotheses explain this diminished protection including interference with co-administered oral polio vaccine, histo-blood group antigen type, and immune suppression secondary to high maternal antibody titers. The intestinal microbiome may also help explain the gap in rotavirus vaccine effectiveness between high and low-income settings. This talk will take a translational approach to evaluating a potential role for the bacterial and viral intestinal microbiome in determining rotavirus vaccine immunogenicity. Murine studies support an interaction between microbiome composition and rotavirus infection. Retrospective case-control epidemiologic studies in Africa and Asia correlate intestinal bacterial microbiome composition and rotavirus vaccine immunogenicity, albeit in a geography-dependent manner. In parallel, rotavirus vaccine immunogenicity correlates with eukaryotic virome composition in a rural, low-income setting in Ghana. Finally, evidence will be presented from an adult-volunteer study in the Netherlands where targeted prospective microbiome modulation boosts early rotavirus vaccine immunogenicity and increases rotavirus vaccine shedding, but does not alter absolute anti-rotavirus IgA over time. Taken together, these findings suggest that the intestinal microbiome may be an under-appreciated cause of poor rotavirus vaccine performance in low-income settings and provide an evidence base for exploring microbiome-based interventions to improve rotavirus vaccine immunogenicity.

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

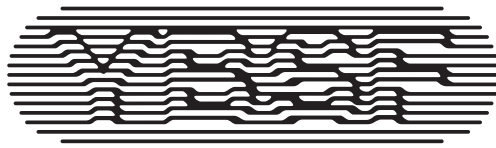
- people with HIV. *J Infect Chemother*. 2023 Jul;29(7):710-712. doi: 10.1016/j.jiac.2023.03.020. Epub 2023 Apr 1.
- 2) Ikeuchi K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H et al. Modulation of duodenal and jejunal microbiota by rifaximin in mice with CCl4-induced liver fibrosis. *Gut Pathog*. 2023 Mar 21;15(1):14. 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.



Yakult Bio-Science Foundation