

# 第32回腸内フローラシンポジウム

The 32nd Symposium on Intestinal Microbiota, Tokyo, 2024

## 腸内フローラ・多様性とエコシステム

### Intestinal Microbiota: Diversity and Ecosystem

#### 講演要旨集

#### Abstracts

日時 令和6年11月1日(金) 午前10時～午後5時30分

Date : Friday, November 1, 2024 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 「神経変性と加齢に伴う認知機能低下に対する腸内細菌叢の影響」 ..... 3  
Geraint Rogers (南オーストラリア保健医療研究所 オーストラリア)

[座長：五十君 静 信 (東京農業大学)]

特別講演 2 「昆虫の生存に必須な腸内微生物—その起源、機能、進化」 ..... 9  
深津 武馬 (産業技術総合研究所)

午後の部 13:15~17:30

[座長：伊藤 喜久治 (東京大学)]

講演 1 「ストレスの世代間伝播に対抗するためのトランスレーショナルアプローチの活用」 ..... 15  
Tamar L. Gur (オハイオ州立大学医学部 アメリカ)

[座長：八村 敏 志 (東京大学)]

講演 2 「腸内環境から考える未来の肥満糖尿病治療」 ..... 21  
川野 義長 (慶應義塾大学医学部)

[座長：尾崎 博 (東京大学)]

講演 3 「腸内細菌叢変容による難治性血管病の病態形成機構と治療法の開発」 ..... 26  
中岡 良和 (国立循環器病研究センター 研究所/病院)

— 休憩 15:10~15:30 —

[座長：大草 敏 史 (順天堂大学)]

講演 4 「皮膚細菌叢と皮膚の健康・疾患」 ..... 32  
岡本 成史 (大阪大学大学院医学系研究科)

[座長：新藏 礼 子 (東京大学)]

講演 5 「腸管各部位の“生きた”腸内細菌叢構成および回腸末端部でのプロバイオティクスの動態」 ..... 37  
小穴 康介 (ヤクルト本社中央研究所)

総合討論 [座長：神谷 茂 (総合座長)]

# 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. **“The influence of intestinal microbiota on neurodegeneration and ageing associated cognitive decline”** ..... 6  
Geraint Rogers (South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Australia)

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

2. **“Gut microbiota essential for insect survival – origin, function and evolution”** ..... 12  
Takema Fukatsu (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Tsukuba)

13:15 ~ 17:30

## Lecture :

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

1. **“Harnessing translational approaches to fight the trans-generational transmission of stress”** ..... 18  
Tamar L. Gur (The Ohio State University College of Medicine, USA)

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

2. **“High sugar disrupt gut commensal immunity and induce metabolic syndrome”** ..... 23  
Yoshinaga Kawano (Keio University School of Medicine, Tokyo)

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

3. **“Development of novel therapeutics for intractable vascular diseases through elucidation of the pathogenesis focusing on gut dysbiosis”** ..... 29  
Yoshikazu Nakaoka (National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute/Hospital, Osaka)

— 15:10 ~ 15:30 Break —

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

4. **“Skin microbiome and skin health and diseases”** ..... 34  
Shigefumi Okamoto (Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka)

[Chair : Reiko Shinkura (The University of Tokyo, Tokyo)]

5. **“Spatial distribution of “live” gut microbiota and the dynamics of probiotics at the terminal ileum”** ..... 39  
Kosuke Oana (Yakult Central Institute, Tokyo)

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

# 神経変性と加齢に伴う認知機能低下に対する腸内細菌叢の影響

Geraint Rogers

南オーストラリア保健医療研究所 オーストラリア

## 略歴

1975年イギリスのレスターにて出生し、1999年にエディンバラ大学を卒業後、2004年にキングス・カレッジ・ロンドン（KCL）にて嚢胞性線維症の慢性肺感染症の分子微生物学に関する博士号を取得した。その後、KCL、英国健康保護局（HPA：Health Protection Agency）、クイーンズランド大学粘膜免疫学部での博士研究員職を経て、複雑な微生物システムを特徴づける分子遺伝学的アプローチを開発し、これらの微生物叢がヒトの健康と病気に及ぼす影響を研究した。2013年、アデレードにある南オーストラリア保健医療研究所（SAHMRI）のマイクロバイオーム研究部門の初代ディレクターに就任。正教授およびマシュー・フリンダース教授フェロー（2018年～現在）、オーストラリア国立保健医療研究評議会シニアリサーチフェロー（2018年～2024年）に就任した。フリンダース保健医療研究所の感染・免疫リーダー（2020～2024年）を務め、SAHMRI マイクロバイオーム&宿主健康プログラムディレクター（2019年～現在）の職にある。

## 主な研究分野

ロジャーズ教授は、多様な臨床的・生理的状況にある宿主の健康とマイクロバイオームの関係に関する幅広い研究プログラムを主導している。

### プログラム 1. 慢性肺疾患

多細菌性肺感染症は、宿主とマイクロバイオームの相互作用を研究するための主要な背景のひとつである。我々のグループは、重篤で制御不能な喘息と気管支拡張症における長期の免疫調節薬マクロライド療法を含む、中心的治療に対する応答性の特異的な微生物予測因子を同定した。

### プログラム 2. 急性感染症

腸内細菌叢構成の乱れ、偏性嫌気性菌の枯渇、および腸内通性嫌気性菌の増殖は、抵抗力の低下した患者における全身性細菌感染リスクの上昇と関連している。腸内細菌をその広範な機能的特徴に基づいて層別化することにより、我々の研究は、集中治療を受けている患者における敗血症の予測マーカーを同定するための基盤を提供した。

### プログラム 3. 高齢者における神経変性とフレイル

宿主の生理機能の変化、薬剤の多剤併用、特に抗生物質の多量摂取は、高齢者における腸内細菌の機能低下を進行させる。長期入所高齢者介護コホートのメタゲノミクス・プロファイリングにより、神経伝達物質（グルタミン酸および $\gamma$ -アミノ酪酸）、全身免疫の調節因子（SCFAs）、細胞代謝（L-アルギニン）の微生物産生を含む、認知症の高発症リスクの特異的マーカーが同定された。

## 要約

腸内細菌叢は、神経細胞への直接的な影響および免疫を介した機序による神経生理の制御に重要である<sup>1)</sup>。高齢者では、腸管生理機能の変化、食習慣の変化、薬剤の多剤併用（抗生物質の多量摂取を含む）などの要因により、多様な腸内細菌コミュニティの破綻や多く

の有益な機能の喪失に繋がる。このような変化は、加齢に伴うフレイルや進行性の認知機能の低下の予測に繋がることが報告されている。現在、加齢に伴う神経変性の予測や予防には限界があることから、腸内細菌がこれらのリスクに影響を及ぼす可能性に多大な関心が寄せられている。

革新的な多国間共同研究において、1年間の食事療法が、高齢者の腸内細菌叢を著しく変化させ、これがフレイルや炎症マーカーの低下、そして認知機能の改善と関連することが報告された<sup>2)</sup>。また、食事介入に対する応答性は、重要な腸内細菌である *Faecalibacterium prausnitzii* や腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸 (SCFAs) の増加と強く関連することが示された。さらに、高齢双生児を対象とした別の研究では、*F. prausnitzii* の増加は加齢に伴う認知機能の低下の遅延と関連していた<sup>3)</sup>。

これらの知見に基づき、我々は、オーストラリアの高齢者ケア施設において、腸内細菌叢と認知機能の関連を長期間調査した<sup>4)</sup>。腸内細菌はメタゲノム解析とメタボローム解析の統合的アプローチを用い、循環血中の腸内細菌由来代謝産物および炎症メディエーターはメタボローム解析を用いて評価した。その結果、我々は、腸内細菌により産生される神経伝達物質 (グルタミン酸および $\gamma$ -アミノ酪酸)、全身免疫の調節因子 (SCFAs)<sup>5)</sup>、細胞代謝 (オートファジーに不可欠なL-アルギニン)<sup>6)</sup> および認知機能の保護 (老年精神評価尺度 - 認知障害尺度、ミニメンタルステイト検査と相関する高齢者介護の現場で使用されるオーストラリア標準認知機能検査) の間に強い関連を見出した<sup>7)</sup>。これらの関連は、年齢、性別、抗生物質使用および食事の影響を受けず、多重性を補正した後でも認められた。認知症発症リスクの高い若年コホートでこれらの関連性を追加検討した結果、SCFAsの1種である酪酸の産生能とアルツハイマー病の診断マーカーである脳内のアミロイド $\beta$ の間に強い関連が認められた。

本シンポジウムにおいて、ロジャーズ教授は、加齢に伴う認知機能低下に腸内細菌が影響するメカニズムの最新知見やマイクロバイオーームを標的とした認知症リスク低減戦略について議論する。

## 参考文献

1. Shoubridge AP, Choo JM, Martin AM, Keating DJ, Wong ML, Licinio J, Rogers GB. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr;27(4):1908-1919. doi: 10.1038/s41380-022-01479-w.
2. Ghosh TS, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status. *Gut*. 2020;69(7):1218-1228.
3. Jackson MA et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):21.
4. Carpenter L, Shoubridge AP, Flynn E, Lang C, Taylor SL, Papanicolas LE, Collins J, Gordon D, Lynn DJ, Crotty M, Whitehead C, Leong LEX, Wesselingh SL, Ivey K, Inacio MC, Rogers GB. Cohort profile: GRACE - a residential aged care cohort examining factors influencing antimicrobial resistance carriage. *BMC Geriatr*. 2023 Aug 28;23(1):521. doi: 10.1186/s12877-023-04215-3.
5. Dalile B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat*

Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(8):461-478.

6. Shoubridge AP et al. Gut Microbiome Regulation of Autophagic Flux and Neurodegenerative Disease Risks. *Front Microbiol.* 2021 Dec 23;12:817433. doi: 10.3389/fmicb.2021.817433.
7. Shoubridge AP et al. Severe cognitive impairment is linked to a reduced gut microbiome capacity to synthesise immunomodulators, neurotransmitters, and amino acids required for autophagy in residents of long-term aged care. *medRxiv.* 2023; doi.org/10.1101/2023.03.06.23286878.

# The influence of intestinal microbiota on neurodegeneration and ageing associated cognitive decline

Geraint Rogers

South Australian Health and Medical Research Institute, Australia

## Brief curriculum vitae

Born in Leicester, United Kingdom (1975), Geraint Rogers graduated from the University of Edinburgh in 1999, before completing a PhD on the molecular microbiology of chronic lung infections in cystic fibrosis at King's College London (KCL) in 2004. Through subsequent postdoctoral positions at KCL, the UK Health Protection Agency, and the Department of Mucosal Immunology, University of Queensland, he went on to develop molecular genetic approaches to characterizing complex microbial systems and investigated the influence of these microbiota to human health and disease. In 2013, he was appointed inaugural Director of Microbiome Research at the South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Adelaide and Assistant Professor, College of Medicine and Public Health, Flinders University. He was made Full Professor and a Matthew Flinders Professorial Fellow (2018-present), and a Senior Research Fellow of the Australian National Health and Medical Research Council (2018-2024). He has served as the Infection and Immunity Lead for the Flinders Health and Medical Research Institute (2020-2024) and holds the position of Director, SAHMRI Microbiome & Host Health Program (2019-present).

## Major Fields of Study

Professor Rogers' leads a broad research program studying the influence of relationships between the microbiome and host health across diverse clinical and physiological contexts. Program 1. Chronic lung disease. Polymicrobial lung infections remain among the principal contexts for the study of host-microbiome interactions. Our group has identified specific microbial predictors of response to core therapies, including long-term immunomodulator macrolide therapy in both severe uncontrolled asthma and bronchiectasis. Program 2. Acute infectious disease. Disruption of intestinal microbiome structure, depletion of obligate anaerobic commensal clades, and proliferation of facultative anaerobes within the gut, are associated with increased risk of systemic bacterial infection in vulnerable individuals. By stratifying gut microbes based on their broad functional characteristics, our work has provided a platform for the identification of predictive markers of sepsis in those receiving intensive care. Program 3. Neurodegeneration and frailty in later life. Altered host physiology, exposure to polypharmacy, and in particular, a high antibiotic burden, result in a progressive depletion of gut microbiome commensal functionality in later life. Metagenomics profiling of long-term residential aged care cohorts has resulted in identification of specific markers of increased dementia risk, including microbial production of neurotransmitters (glutamate and gamma-aminobutyric acid), regulators

of systemic immunity (SCFAs), and cellular metabolism (L-arginine).

## Abstract

The intestinal microbiome plays a critical role in the regulation of neurophysiology via a combination of direct neuronal innervation and immune-mediated mechanisms<sup>1</sup>. In later life, factors such as changes in intestinal physiology, dietary patterns, and exposure to polypharmacy (including a high antibiotic burden), lead to a depletion of commensal bacterial communities and the loss of many of these beneficial functions. These changes have been shown to predict ageing-associated frailty and progressive cognitive decline. Given our current limited ability to predict or prevent ageing associated neurodegeneration, there is considerable interest in the potential for the gut microbiome to represent a modifiable risk mediator.

In a multinational breakthrough study, adherence to dietary modification alone for one year was associated with significant shifts in gut microbial ecology for older individuals, a reduction in markers of frailty and inflammation, and an improvement in cognitive function<sup>2</sup>. Response to the dietary intervention was shown to be strongly associated with increases in the prevalence of important commensal species, such *Faecalibacterium prausnitzii*, and increased microbial production of short-chain fatty acids (SCFAs). In a separate study in elderly twins, *F. prausnitzii* prevalence was shown to be associated with later and less rapid age-associated decline<sup>3</sup>.

Our group built on these studies by relating intestinal microbiology to cognitive function in long-term residential aged care in Australia<sup>4</sup>. Gut microbiome features were determined through integrated metagenomic and metabolomic approaches, while circulating levels of microbial metabolites and inflammatory mediators were assessed through metabolomic analysis. Using this approach, we identified significant associations between greater capacity for microbial synthesis of neurotransmitters (glutamate and gamma-aminobutyric acid production), and regulators of systemic immunity (SCFAs)<sup>5</sup> and cellular metabolism (L-arginine, essential for autophagy)<sup>6</sup> and preservation of cognitive function (Psychogeriatric Assessment Scale - Cognitive Impairment Scale, and Australian standardized cognitive test for use in aged care settings that correlates with the Mini Mental State Examination)<sup>7</sup>. These relationships were independent of age, sex, antibiotic exposure, and diet, and persisted following correction for multiple testing. Further exploration of these relationships in a cohort of younger individuals who were identified as at increased risk of dementia development showed significant associations between the capacity for microbial biosynthesis of the SCFA butyrate and brain amyloid levels, the diagnostic marker for Alzheimer's disease.

During this meeting, Professor Rogers will discuss his group's most recent insights into the mechanisms by which intestinal microbiology influence ageing-associated



cognitive decline and opportunities for microbiome-targeted risk reduction strategies.

## References

1. Shoubridge AP, Choo JM, Martin AM, Keating DJ, Wong ML, Licinio J, Rogers GB. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr;27(4):1908-1919. doi: 10.1038/s41380-022-01479-w.
2. Ghosh TS, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status. *Gut*. 2020;69(7):1218-1228.
3. Jackson MA et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):21.
4. Carpenter L, Shoubridge AP, Flynn E, Lang C, Taylor SL, Papanicolas LE, Collins J, Gordon D, Lynn DJ, Crotty M, Whitehead C, Leong LEX, Wesselingh SL, Ivey K, Inacio MC, Rogers GB. Cohort profile: GRACE - a residential aged care cohort examining factors influencing antimicrobial resistance carriage. *BMC Geriatr*. 2023 Aug 28;23(1):521. doi: 10.1186/s12877-023-04215-3.
5. Dalile B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-478.
6. Shoubridge AP et al. Gut Microbiome Regulation of Autophagic Flux and Neurodegenerative Disease Risks. *Front Microbiol*. 2021 Dec 23;12:817433. doi: 10.3389/fmicb.2021.817433.
7. Shoubridge AP et al. Severe cognitive impairment is linked to a reduced gut microbiome capacity to synthesise immunomodulators, neurotransmitters, and amino acids required for autophagy in residents of long-term aged care. *medRxiv*. 2023; doi.org/10.1101/2023.03.06.23286878.

# 昆虫の生存に必須な腸内微生物—その起源、機能、進化

深津 武馬

産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門  
東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻  
筑波大学大学院 生命環境科学研究科 生物機能科学専攻

## 略歴

1989年 東京大学理学部動物学教室卒業  
1991年 東京大学大学院理学系研究科動物学専攻修士課程修了  
1994年 東京大学大学院理学系研究科動物学専攻博士課程修了 博士（理学）  
1995年 通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所生物反応工学部生物化学工学研究室 研究員  
2001年 産業技術総合研究所生物遺伝子資源研究部門生物資源情報基盤研究グループ主任研究員  
2004年 産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 生物共生相互作用研究グループ研究グループ長  
2013年 産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 首席研究員（兼）生物共生進化機構研究グループ長  
2017年～現在 産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 首席研究員

2005年～2010年 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授（客員）  
2011年～現在 筑波大学大学院生命環境科学系 教授（連携大学院）  
2013年～現在 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授（併任）  
2019年～現在 ERATO 深津共生進化機構プロジェクト 研究総括

## 受賞

2002年 日本進化学会研究奨励賞  
2004年 日本動物学会奨励賞  
2007年 日本学術振興会賞  
2008年 産業技術総合研究所理事長賞  
2010年 日本動物学会賞  
2011年 日本応用動物昆虫学会学会賞  
2014年 日本進化学会学会賞  
2014年 木村資生記念学術賞  
2023年 日本動物学会動物学教育賞  
2023年 日本進化学会教育啓発賞

## 主な研究成果

- ・昆虫は「変態」で腸内共生細菌とそのすみかのかたち・はたらきを切り替える（2023）PNAS
- ・大腸菌を昆虫共生細菌に進化させることに成功（2022）Nat Microbiol
- ・トンボの幼虫から成虫への変態に必須な遺伝子群の同定（2022）PNAS
- ・母から子への共生細菌の伝達に必須な宿主タンパク質を発見（2021）PNAS

- ・共生細菌が宿主昆虫の幼虫と成虫で異なる機能を担うことを解明 (2020) Curr Biol
- ・兵隊アブラムシが放出する体液で巣を修復する仕組みを解明 (2019) PNAS
- ・トンボ由来の紫外線反射物質を同定 (2019) eLife
- ・セミの共生菌は冬虫夏草由来であることを解明 (2018) PNAS
- ・ハムシは共生細菌の酵素の助けで葉を消化することを解明 (2017) Cell
- ・ゾウムシが硬いのは共生細菌によることを解明 (2017) PNAS
- ・共生細菌が宿主昆虫をメスだけにするしくみを解明 (2016) Nat Commun
- ・環境細菌から進化する共生細菌の解明 (2016) Nat Microbiol
- ・昆虫の共生のための細胞がどのようにできるかを解明 (2015) PNAS
- ・トンボは異なる光環境ごとに光センサーを使い分けていることを解明 (2015) PNAS
- ・クヌギカメムシの共生細菌入り卵塊ゼリーの機能を解明 (2014) Curr Biol
- ・トコジラミの生存を支える共生細菌ボルバキアのビタミン B7 合成能力 (2014) PNAS
- ・コナカイガラムシの代謝経路を構築する複雑な共生システムを発見 (2013) Cell
- ・昆虫と細菌との共生におけるポリエステルの新たな機能 (2013) PNAS
- ・昆虫が植物の性質を改変し、究極の「巣ごもり」生活を実現 (2012) PNAS
- ・アカトンボがどうして赤くなるのかを解明 (2012) PNAS
- ・生存に必須な共生細菌が子孫へ伝達される瞬間をとらえた (2012) PNAS
- ・害虫に殺虫剤抵抗性を持たせる共生細菌を発見 (2012) PNAS
- ・昆虫の体色を変化させる共生細菌を発見 (2010) Science
- ・トコジラミに必須栄養素を供給する細胞内共生細菌ボルバキアの発見 (2010) PNAS
- ・昆虫による植物組織の修復・再生現象の発見 (2009) Proc R Soc B
- ・共生細菌による昆虫の害虫化の発見 (2007) Proc R Soc B
- ・兵隊アブラムシの攻撃毒プロテアーゼ (2004) PNAS
- ・昆虫の植物適応が共生細菌で変わる (2004) Science
- ・共生微生物から宿主昆虫へのゲノム水平転移の発見 (2002) PNAS

## 公職等

- 2011年～現在 日本学会会議 連携会員
- 2013年～現在 米国微生物学アカデミー フェロー
- 2016年～現在 国際昆虫学会議 評議員
- 2020年～2022年 日本進化学会 会長

## 参考情報

- ・産業技術総合研究所生物プロセス研究部門生物共生進化機構研究グループ  
<https://bpri.aist.go.jp/symbio>
- ・ERATO 深津共生進化機構プロジェクト  
<https://www.jst.go.jp/erato/fukatsu/>
- ・YouTube チャンネル「ERATO 深津共生進化機構プロジェクト」  
<https://www.youtube.com/@eratosymbiosis>

- ・ JST news 特集「昆虫－大腸菌実験共生進化系を確立 生命現象と進化の謎の解明目指す」  
<https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/backnumber/2024/202404/index.html>
- ・ ヨビノリ学術対談【閲覧注意！？】昆虫に共生する微生物研究の最前線  
[https://youtu.be/M3\\_OsZ8TFeI](https://youtu.be/M3_OsZ8TFeI)
- ・ ヨビノリ学術対談【速報】共生関係の進化を目の前で起こすことに成功  
<https://youtu.be/xIrw0BQzF5M>
- ・ カメムシの腸内細菌は進化の途上－共生細菌の進化プロセスの謎に迫る－ Nature Microbiology 著者インタビュー  
<https://www.natureasia.com/ja-jp/nmicrobiol/interview/1>
- ・ 虫たちの体に潜む共生微生物が宿主の行動、性別までも変える不思議  
<https://www.terumozaidan.or.jp/labo/interview/69/>

## 要約

自然界の生物は、周囲の物理的な環境はもとより、他のさまざまな生物とも密接なかわりをもって生存しています。すなわち、個々の生物は生態系の一部を構成する一方で、体内に存在する多様な微生物群集を含めると、個々の生物それ自体が1つの生態系を構築しているという見方もできます。

ほとんどの動物は消化管をもっていて、摂食して、消化して、吸収して、代謝して、排泄して生きています。消化管内は豊富な栄養が定期的に供給される安定な環境であり、必ず微生物が棲みつきます。「動物である」ことは「腸内微生物叢をもつ」ことであるといっても過言ではありません。

微生物がもつ高度な物質生産、分解、改変能力は、生態系において重要な役割を果たすだけでなく、人間社会においてもさまざまな形で利用されてきました。特に近年は、腸内細菌が人間の病気や心身の健康に深く関わることも明らかになり、生物体内の細菌、すなわち共生細菌がもつ多様な生物機能が注目されています。

昆虫類は人類がこれまでに記載してきた生物多様性の過半数を占め、陸上生態系の中核をなす生物群ですが、その大部分は恒常的もしくは半恒常的に微生物を体内に保有しています。このような現象を「内部共生」といい、これ以上がない空間的近接性で成立する共生関係のため、きわめて高度な相互作用や依存関係がみられます。このような関係からは、しばしば新しい生物機能が創出されます。共生微生物と宿主昆虫がほとんど一体化して、あたかも1つの生物のような複合体を構築する場合も少なくありません。それは腸内共生においても同様です。

共生関係からどのような新しい生物機能や現象があらわれるのか？共生することにより、いかにして異なる生物のゲノムや機能が統合されて1つの生命システムを構築するまでに至るのか？共に生きることの意義と代償はどのようなものか？個と個、自己と非自己が融け合うときになにが起こるのか？

今回は特に昆虫類を中心に、微生物との共生によって可能になるさまざまな環境適応の進化及び機構について、特に高度な腸内共生に焦点をあててご紹介します。

# Gut microbiota essential for insect survival – origin, function and evolution

Takema Fukatsu

Bioproduction Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science  
and Technology (AIST)

Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, the University of Tokyo  
Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

## Education

1989 B.Sc. Department of Zoology, University of Tokyo, Japan

1991 M.Sc. Department of Zoology, University of Tokyo, Japan

1994 Ph.D. Department of Zoology, University of Tokyo, Japan

## Career History

1995-1998 Researcher, National Institute of Bioscience and Human-Technology (NIBH), Japan

1998-2001 Appointed Researcher, National Institute of Bioscience and Human-Technology (NIBH),  
Japan

2001-2004 Senior Research Scientist, National Institute of Advanced Industrial Science and  
Technology (AIST), Japan

2004-2018 Group Leader, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST),  
Japan

2013-present Prime Senior Researcher, National Institute of Advanced Industrial Science and  
Technology (AIST), Japan

2003-2011 Associate Professor, Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of  
Tsukuba, Japan

2011-present Professor, Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of  
Tsukuba, Japan

2005-2010 Professor, Department of General Systems Studies, University of Tokyo, Japan

2013-present Professor, Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, University  
of Tokyo, Japan

2019-present Research Director, JST-ERATO Evolving Symbiosis Project

## Awards

2023 The Educational Award, the Zoological Society of Japan

2023 The Educational Award, the Society of Evolutionary Studies, Japan

2014 The Motoo Kimura Memorial Prize, the Motoo Kimura Trust Foundation for the Promotion  
of Evolutionary Biology

2014 The SESJ Prize, the Society of Evolutionary Studies, Japan  
2011 The JSAEZ Prize, the Japanese Society of Applied Entomology and Zoology  
2010 The ZSJ Prize, the Zoological Society of Japan  
2008 AIST President Award, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)  
2007 JSPS Prize, Japan Society for the Promotion of Science  
2004 Young Scientist Prize, the Zoological Society of Japan  
2002 Young Scientist Prize, the Society of Evolutionary Studies, Japan  
1995 The Zoological Science Award, the Zoological Society of Japan

### **Expertise**

Evolutionary Biology; Microbiology; Entomology

### **Honorary Position in Scientific Communities**

2013-present Fellow, American Academy of Microbiology  
2011-present Associate Member, Science Council of Japan  
2020-2022 President, the Society of Evolutionary Studies, Japan

### **Abstract**

Organisms in the natural world survive not only in the surrounding physical environment, but also in close association with a wide range of other organisms. This means that while individual organisms form part of an ecosystem, when the diverse microbial communities within their bodies are included, each organism can be seen as a compact ecosystem.

Most animals have a digestive tract and live by feeding, digesting, absorbing, metabolizing and excreting. The gastrointestinal tract is a stable environment with a regular supply of abundant nutrients and is invariably inhabited by microorganisms. It is no exaggeration to say that being an animal means having a gut microbiota.

The potent capabilities of microorganisms such as chemical production, decomposition and modification not only play an important role in the ecosystem but have been utilized in a variety of ways in human societies. In recent years, in particular, it has become clear that intestinal bacteria are deeply involved in human health of both physical and mental aspects, which attract much attention to the diverse biological functions of bacteria within organisms, i.e. symbiotic bacteria.

Insects represent the majority of the biodiversity described so far and are the core group of organisms in the terrestrial ecosystem. Most of them harbor microorganisms in their bodies, which is termed as 'endosymbiosis', a symbiotic relationship established in an ultimate spatial proximity, resulting in an extremely high degree of interactions and interdependence. New biological functions are often

created from such relationships. In many cases, symbiotic microorganisms and host insects almost become one and build a complex as if they were a single organism. This is also the case in gut symbioses.

What new biological functions and phenomena emerge from symbiotic relationships? How does symbiosis lead to the integration of genomes and functions of different organisms into a single living system? What are the significance and costs of living together? What happens when the individual and the individual, the self and the non-self, merge?

This time, I will talk about the evolution and mechanisms of various environmental adaptations of insects enabled by symbiosis with microorganisms, with a particular focus on advanced gut symbiosis.

## ストレスの世代間伝播に対抗するためのトランスレーショナルアプローチの活用

Therese A. Rajasekera, Helen J. Chen, Jeffrey D. Galley,  
Brett L. Worly, and Tamar L. Gur  
オハイオ州立大学医学部 アメリカ

### 略歴

#### 現職

寄附講座部門長 | Sarah Ross Soter 女性健康研究プログラム

准教授 | 精神医学・行動医学, 神経科学, 産科婦人科学

副部門長 | Medical Scientist Training Program<sup>†</sup>

オハイオ州立大学医学部

<sup>†</sup>米国立衛生研究所が支援する M.D. と Ph.D. を共に取得できる制度

#### 経歴

2001-2009年 ペンシルバニア大学にて医学博士および神経科学博士号取得

2009-2013年 ペンシルバニア大学病院 精神科レジデント

2015年 米国精神・神経学会認定医

#### 研究目標

Tamar L. Gur 博士は、出生前ストレスが神経発達に及ぼす影響に関するトランスレーショナルリサーチ、特に母体の微生物、胎児のミクログリア、長期的な行動変化に焦点を当てた研究を行う医師・科学者である。周産期精神科医として、彼女の臨床経験を前臨床げっ歯類研究に生かし、出生前ストレス後の母体微生物の変化の役割など、研究室で得られた重要な知見を臨床研究に反映させている。Gur 博士の共同研究プログラムには、妊娠中の母体微生物と子宮内炎症に対する建築環境の影響に関する縦断的研究や、再現可能な免疫学のおよび微生物叢の変化によって引き起こされる社会的行動の低下を実証する出生前ストレスの厳密なげっ歯類モデルがある。神経科学と周産期精神医学に関する彼女の深い造詣は、妊娠という重要な時期に母親と乳児の双方に利益をもたらす新たな介入策を開発することを目的とした強固な実験的アプローチを支えている。Gur 博士の研究は現在、米国心臓協会の戦略的研究ネットワークと米国立衛生研究所からの2つの R01の資金援助を受けており、過去8年間にわたり K08と R21を含む米国立衛生研究所からの資金援助を継続的に受けている。最近、オハイオ州立大学医学部の Sarah Ross Soter 女性健康研究プログラムの部門長に任命された Gur 博士は、妊娠、心臓血管の健康、高齢化など、女性の健康に関する関心を高めている。

#### 受賞歴

2014-2016年 NARSAD<sup>‡</sup>若手研究者賞「生殖周期におけるエピジェネティック調節に対するストレスと抗うつ薬の影響」

<sup>‡</sup>現在の Brain & Behavior Research Foundation



2014年 米国不安・うつ病協会 キャリア開発リーダーシップ賞  
2015年 オハイオ州立大学医学部功労賞  
2017年 Landacre 研究名誉協会 オハイオ州立大学医学部 メンター・オブ・ザ・イヤー賞  
2017年 オハイオ州立大学医学部長賞  
2018年 生物学的精神医学会トラベルアワード（チェアマンズチョイス）  
2020年 オハイオ州立大学医学部 優れた精神医学に対する Henry A. & Amelia T. Nasrallah 賞  
2021年 オハイオ州立大学医学部 LSI INSPIRE 賞

## 要約

### 背景

出産前の母親へのストレス暴露は、生まれてくる子どもに対して、腸内細菌叢の異常や行動異常の増加などの影響を長期にわたり及ぼす。我々のこれまでの前臨床研究では、母親のマイクロバイオーームとケモカイン CCL2が、長期にわたる神経炎症と社会的行動の低下の重要なメディエーターであると指摘している。そこで今回は、CCL2の役割を明らかにするため、ストレス暴露と母親の腸内細菌叢の乱れに関する前向きコホート研究および前臨床研究を行った。

### 方法

臨床研究：前向き縦断研究（N=38）を行い、周産期の母体から糞便、膣スワブ検体および臍帯血を採取した。知覚されたストレス尺度（Perceived Stress Scale; PSS）、不安・抑うつ症状の自己評価尺度（The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CES-D）を評価した。腸内細菌叢の構成割合解析には PacBio の完全長 16S rRNA 遺伝子シーケンシングを用いた。

前臨床試験：胎生 16.5 日齢のマウスに組換え体 CCL2 または生理食塩水の羊膜内投与を行った。母体および胎児の組織中の CCL2 濃度は ELISA 法を用いて測定した。仔マウスの成体期における社会行動は 3 チャンバー社会行動試験によって測定した。

### 結果

臨床研究：妊娠第 2 三半期において、ストレスの自覚は、*Prevotellaceae* 科（ $r=0.534$ 、 $p=0.015$ ）、*Sneathia* 属（ $r=0.530$ 、 $p=0.016$ ）、*Atopobium* 属（ $r=0.459$ 、 $p=0.042$ ）を含むいくつかの糞便中の日和見菌の相対存在量の増加と関連していた。加えて、抑うつ症状は *Synergistetes* 門の相対存在量の増加と関連していた（ $r=0.461$ 、 $p=0.041$ ）。分娩時では、抑うつ症状は日和見菌の *Sneathia* 属の相対存在量の増加と関連し（ $r=0.710$ 、 $p=0.001$ ）、短鎖脂肪酸を産生する *Peptoniphilus* 属の相対存在量の減少と関連していた（ $r=-0.440$ 、 $p=0.068$ ）。さらに、有益な常在微生物である *Lactobacillus* 属の分娩時の相対存在量は、臍帯血の CCL2 濃度と負の相関を示した（ $n=13$ 、 $r=-0.724$ 、 $p=0.012$ ）。

前臨床試験：羊膜内への CCL2 投与により、胎児の血漿、肝臓および脳において CCL2 が増加した（ $n=6-7$ 、 $p<0.001$ ）。CCL2 に暴露された雌の仔マウスは、対照群と比較して、

前頭前皮質において神経炎症の増加を示した (CCL2、TNF  $\alpha$  ; n=6-7 ; p<0.05)。また、対照群では社会的選好を示したのに対して (n=6-7 ; p=0.00029)、同マウスは社会的選好を示さなかった (n=6-7 ; p=0.134)。

## 結論

ストレスと抑うつ症状は日和見菌の相対存在量の増加と関連していることがわかった。さらに、抑うつ症状は、糞便マイクロバイオーームにおける酪酸産生菌の相対存在量の低下と関連していたが、ストレスではそれとの関連は見られなかった。臍帯血中 CCL2 濃度は糞便中の *Lactobacillus* 属の相対的存在量と負の相関を示し、これは既報と一致するものであった。以上より、これらの知見は、出産前ストレスが母体のマイクロバイオーームに及ぼす影響を実証したこれまでの前臨床および臨床研究を裏付けるものであり、さらにこの関係において重要な役割を果たすと考えられる複数の腸内細菌を提示したことは、既報の内容を発展させたものであると言える。前臨床および臨床研究を活用することにより、出産前ストレスの次世代伝播に関するメカニズムの理解が促進されると期待される。

## データの新規性・独自性 (unique data)

ヒトを対象とした研究において認められた CCL2 と乳酸菌の関係に加えて、ストレスとうつ病の関係や妊娠中の病原性細菌に関する未発表データを紹介する。うつ症状と酪酸産生菌に関する未発表データも紹介する。

# Harnessing translational approaches to fight the trans-generational transmission of stress

Therese A. Rajasekera, Helen J. Chen, Jeffrey D. Galley, Brett L. Worly,  
and Tamar L. Gur

The Ohio State University College of Medicine, USA

## Brief curriculum vitae

### **Current office:**

Endowed Director| Soter Women's Health Research Program  
Associate Professor| Psychiatry & Behavioral Health, Neuroscience, Obstetrics&Gynecology  
Associate Director| Medical Scientist Training Program  
The Ohio State University College of Medicine

### **Education and Training:**

2001-2009 Medical School (MD) and Neuroscience Graduate Program (PhD), University of Pennsylvania, Philadelphia, PA  
2009-2013 Residency in Psychiatry, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA  
2015 Board Certification, American Board of Psychiatry & Neurology

### **Research Goals:**

Dr. Tamar Gur is a Physician Scientist conducting translational research on the impact of prenatal stress on neurodevelopment, focusing specifically on maternal microbes, fetal microglia, and long-term behavioral changes. As a perinatal psychiatrist, she leverages her clinical experience to inform her preclinical rodent research and translates key laboratory findings, such as the role of shifts in maternal microbes following prenatal stress, into clinical studies. Dr. Gur's collaborative research program includes a longitudinal study on the influence of the built environment on maternal microbes and intrauterine inflammation in pregnancy, and a rigorous rodent model of prenatal stress, which demonstrates reproducible reductions in social behavior driven by immunological and microbiome changes. Her deep knowledge of neuroscience and perinatal psychiatry underpins a robust experimental approach aimed at developing new interventions to benefit both mother and infant during the critical period of pregnancy. Dr. Gur's research is currently funded by an American Heart Association's Strategically Focused Research Network (AHA SFRN) and two R01s from National Institutes of Health (NIH), and she has received continuous NIH funding, including a K08 and an R21, over the past eight years. Recently appointed as the Endowed Director of the Soter Women's Health Research Program at Ohio State University

College of Medicine (OSU COM), Dr. Gur's growing interest in women's health spans pregnancy, cardiovascular health, and aging.

### **Honors and News:**

NARSAD Young Investigator award- 2014-2016 "The effect of stress and antidepressants on epigenetic regulation in the reproductive cycle"

Career Development Leadership Award-Anxiety and Depression Association of America

Faculty Achievement Award- The Ohio State University College of Medicine-2015

Landacre Research Honor Society, The Ohio State University College of Medicine. Mentor of the Year Award- 2017

Dean's First Award- 2017- The Ohio State University College of Medicine

Travel Award-Chairman's Choice- Society of Biological Psychiatry-2018

Henry A. and Amelia T. Nasrallah Award for Research Excellence in Psychiatry-2020- OSU COM

LSI INSPIRE Award-2021-OSU COM

## **Abstract**

### Background

Exposure to prenatal stress has long term consequences on offspring including aberrant gut microbiome and increased behavioral abnormalities. Our previous preclinical work pinpoints the maternal microbiome and the chemokine CCL2 as key mediators of long term neuroinflammation and reductions in social behavior. Here we address whether disrupted maternal gut microbiome extends into a prospective cohort study, and identify a key role for CCL2 in both clinical and preclinical work.

**Methods: Clinical Study:** A prospective longitudinal study (N=38) was performed in the peripartum period with maternal fecal and vaginal swabs and cord blood collected. Assessment included measures of perceived stress (PSS), anxiety, depression (CESD). PacBio full-length 16S rRNA sequencing was used to identify microbial communities. **Preclinical Study:** Intra-amniotic injections of recombinant CCL2 or saline were performed on E16.5. Concentration of CCL2 in maternal and fetal tissues was measured by ELISA. Social behavior was measured in adulthood in the 3-chamber social approach paradigm.

### Results

**Clinical:** During the 2nd trimester, perceived stress was associated with increased relative abundance of several opportunistic fecal taxa, including the Prevotellaceae family ( $r=0.534$ ,  $p=0.015$ ), Sneathia ( $r=0.530$ ,  $p=0.016$ ), and Atopobium ( $r=0.459$ ,  $p=0.042$ ). Additionally, depressive symptoms were associated with increased relative

abundance of the phylum Synergistetes ( $r=0.461$ ,  $p=0.041$ ). At delivery, depressive symptoms were associated with increased relative abundance of opportunistic microbe *Sneathia* ( $r=0.710$ ,  $p=0.001$ ) and decreased relative abundance of the short chain fatty acid producer *Peptoniphilus* ( $r=-0.440$ ,  $p=0.068$ ). Furthermore, relative abundance of the beneficial commensal microbe *Lactobacillus* at delivery was negatively correlated with umbilical cord concentration of CCL2 ( $n=13$ ,  $r=-0.724$ ,  $p=0.012$ ).

Preclinical: Following injection of CCL2 into the amniotic sac, CCL2 was increased in the fetal plasma, fetal liver, and fetal brain ( $n=6-7$ ;  $p < 0.001$ ). Female offspring exposed to CCL2 demonstrated increased neuroinflammation in prefrontal cortex (CCL2, TNF  $\alpha$  ;  $n=6-7$ ;  $p<0.05$ ) and did not exhibit social preference ( $n=6-7$ ;  $p = 0.134$ ), in contrast to the control group ( $n=6-7$ ;  $p = 0.00029$ ).

## Conclusion

We found stress and depressive symptoms to be associated with increased relative abundance of opportunistic pathogens. In addition, depressive symptoms, but not stress was associated with lower relative abundance of butyrate-producing genera in the fecal microbiome. In concordance with previous literature, we found umbilical CCL2 concentration to be negatively correlated with relative abundance of fecal *Lactobacilli*. Taken together, these findings underscore previous preclinical and clinical work demonstrating the effects of prenatal stress on the maternal microbiome and extend the literature by offering several taxa which may serve a critical role in this relationship. Leveraging preclinical and clinical research can expedite our mechanistic understanding of how prenatal stress is transmitted to the next generation.

## Unique Data

I will present unpublished data on the relationship between CCL2 and *Lactobacillus* in a human study, as well as the relationship between stress and depression and pathogenic taxa in pregnant people. Unpublished data on depressive symptoms and butyrate-producing microbes will also be presented.

# 腸内環境から考える未来の肥満糖尿病治療

川野 義長

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

## 略歴

生年月日、出身地

1982年5月22日生（満42歳）、東京

学歴

2007年3月 慶應義塾大学医学部卒業

2013年3月 慶應義塾大学医学部・医学研究科 腎臓内分泌代謝内科学大学院卒業

職歴

2009年4月 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科学教室 入局  
同教室で臨床、教育、研究に従事

2018年4月 米国コロンビア大学メディカルセンター微生物免疫学教室留学

2022年4月 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科助教

2023年10月 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科講師 現在に至る

主な研究テーマ

肥満・糖尿病発症における腸管免疫の役割

受賞歴

2021年 Naomi Berrie Diabetes Center Russell Berrie Foundation Diabetes Fellow 2021

2018年 慶應義塾大学三四会研究奨励賞

2015年 第88回日本内分泌学会 若手研究奨励賞受賞

2014年 第35回日本肥満学会 若手研究奨励賞受賞

## 要約

糖尿病の克服を考える上で、「腸内細菌を介した腸管免疫細胞の質や量の調節」は一つの鍵になる。腸内細菌が宿主の糖・エネルギー代謝を制御する事が明らかになってきた中で、筆者はこれまでに、メタボリックシンドロームの早期発症機序として、肥満関連腸炎という概念を2016年に発表した (Kawano Y et al. 2016. Cell Metabolism)<sup>1)</sup>。即ち肥満糖尿病の発症過程の早期において、食事や腸内細菌と最前線に接する腸管免疫細胞が抗炎症性から炎症性にシフトし、それが腸管のバリア障害を引き起こし、脂肪組織や肝臓に炎症を波及させ、全身のインスリン抵抗性を引き起こすという概念である。

「腸管免疫」という側面で腸内環境を捉えた時に、全ての腸内細菌種が腸管免疫細胞を

制御している訳ではない。ある一部の特定の菌種が、腸管の免疫細胞の質や量を制御している。腸管は元々、抗炎症性に保たれている臓器であり、その中で特に強力に常在性の腸管免疫を制御する腸内細菌と知られている菌の1つが、SFB (Segmented Filamentous Bacteria) である。SFBは非常にユニークな菌で、腸管上皮細胞に定着してMATE (microbial adhesion-triggered endocytosis) という方法で抗原を腸管粘膜のT細胞に輸送し、抗原特異的に抗炎症性作用を有するTh17細胞を小腸に誘導する。Th17細胞は、誘導する菌や誘導される場所によってその性質が異なる事が知られており、SFB誘導性Th17細胞は抗炎症性で腸管バリアを強化する。SFB-Th17細胞の全身の糖・エネルギー代謝における役割は不明であったが、私達はこのSFB-Th17細胞に抗肥満・糖尿病作用があることを発見し、High Sugar/高ショ糖によってその維持機構が破綻する事を報告した<sup>2)</sup>。面白い事に、High SugarによるSFB低下は無菌環境下でSFBだけを定着させたSFB mono-colonized miceでは起こらず、SFB以外の他の腸内細菌依存的な機序である事が分かった。高ショ糖高脂肪食と高ショ糖水負荷の両者で増加する腸内細菌の内、高ショ糖による変化が一番大きかった*Frod* (*Faecalibaculum Rodentium*) という菌種に着目し、無菌マウスを用いてSFBと*Frod*を共定着させる実験を行った所、高ショ糖下においては*Frod*が優先的に増殖し、SFBの定着が阻害され、その小腸Th17細胞の維持機構が破綻する事が分かった。高ショ糖が腸内細菌や腸管免疫の恒常性維持機構を破綻させるというメカニズムである。

糖尿病の食事療法は、未だにベストな治療法が確立されていない。恒常性Th17細胞もあるショ糖の濃度まではその恒常性が障害されることなく、その機能を維持しており、至適のショ糖濃度の閾値が存在する事が示唆される。今後、人々が健康に過ごすことができる、腸内細菌や腸管免疫を健康に維持することができるショ糖の適正摂取量を設定し、その環境下で腸管免疫の恒常性維持に働くプロバイオティクスを検討していくことが、肥満糖尿病克服にむけての一つの治療戦略になることが期待される。

## 参考文献

1. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N et al. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. Cell Metab.2016. 24, 295-310
2. Kawano Y, Edwards M, Huang Y et al. Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome. Cell. 2022. 15;185(19):3501-3519.e20.

# High sugar disrupt gut commensal immunity and induce metabolic syndrome

Yoshinaga Kawano  
Keio University School of Medicine, Tokyo

## Brief curriculum vitae

Yoshinaga Kawano,  
M.D., Ph.D., Senior Lecturer,  
Keio University Hospital, JPN,  
Division of Endocrinology and Metabolism, Nephrology

## BIRTH

- Date of Birth 22/05/1982 (Age: 42)
- Place of Birth Tokyo

## EDUCATION

- 2002 - 2007 Keio University School of Medicine
- 2007 - 2008 Residency: Keio University Hospital, JPN
- 2008 - 2009 Fellowship: Keio University Hospital, JPN
- 2009 - 2013 Fellowship: Keio University Hospital, JPN,  
Division of Endocrinology and Metabolism, Nephrology

## WORK HISTORY

- 2014 - 2018 Keio University School of Medicine, JPN,  
Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology
- 2018 - 2022 Columbia University Medical Center, New York, NY  
Division of Microbiology and Immunology
- 2022 - 2024 Keio University School of Medicine, JPN,  
Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology

## HONORS & AWARDS

- 2021 Naomi Berrie Diabetes Center Russell Berrie Foundation Diabetes Fellow 2021
- 2015 Young Investigator's Award of The Japan Endocrine Society
- 2015 Young Investigator's Award of The Japan Society for the study of obesity

## RESEARCH INTERESTS

- Studies focus on how the intestinal immunity work in regulation of metabolism



## Abstract

The regulation of the quality in gut immune system via gut bacteria is a key mechanism for the achieving diabetes remission outcome. While it has become clear that gut bacteria regulate host metabolism, we previously reported the concept of [Obesity-related Gut Chronic Inflammation] in 2016, as an early pathological mechanism of Metabolic Syndrome (Kawano Y et al. 2016. Cell Metabolism)<sup>1)</sup>. That is the concept that early in the process of obesity and diabetes development, gut immune cells shift from anti-inflammatory to inflammatory responding to the high fat diet and dysbiosis, which leads to gut barrier dysfunction, leading to the chronic inflammation in adipose tissue and liver, and causes systemic insulin resistance. Not all of gut bacterial species control gut immune cells. Some specific bacterial species control the quality and quantity of intestinal immune cells. The intestinal tract is originally an anti-inflammatory organ. It is well known that one of the bacteria known to be a particularly potent regulator of commensal intestinal immunity is SFB (Segmented Filamentous Bacteria) SFB is a unique bacterium that attach intestinal epithelial cells and transports antigens to T cells in the intestinal mucosa by MATE (microbial adhesion-triggered endocytosis), inducing antigen-specific, anti-inflammatory Th17 cells in the small intestine. SFB-induced Th17 cells are anti-inflammatory and enforce the intestinal barrier, however, the role of SFB-Th17 cells in systemic glucose and energy metabolism was unknown. We reported that SFB-Th17 cells have anti-obesity and diabetes effects and these homeostasis are disrupted by high sucrose (Kawano Y et al. 2022. Cell)<sup>2)</sup>. Interestingly, these high sugar-induced reduction of SFB did not occur in SFB mono-colonized mice, in which only SFB was established in a germ-free environment. This data suggested that high sucrose reduce SFB in a dependent of the other intestinal bacteria than SFB. Among the intestinal bacteria that is increased on a high sucrose/high fat diet and a high sucrose water, we focused on the species of bacteria called *Frod* (*Faecalibaculum Rodentium*), which showed the greatest change in response to high sucrose. We conducted the experiments in which SFB and *Frod* were co-established in Germ-free mice. The results showed that under high sucrose, *Frod* is preferentially increased, inhibiting SFB colonization and disrupting the maintenance of SFB induced commensal Th17 cells. This is the mechanism by which high sucrose disrupts the homeostatic mechanisms of intestinal bacteria and intestinal immunity.

The best dietary treatment for diabetes has not yet been established. Homeostatic Th17 cells also maintain their function up to a certain sucrose concentration without their homeostasis being impaired. This suggest that there is a certain threshold for an optimal sucrose concentration. In the future, it is expected that setting an appropriate sucrose intake level that enables people to stay healthy and maintain healthy intestinal bacteria and intestinal immunity. Investigating for probiotics

that work to maintain intestinal immune homeostasis under an appropriate sugar environment, will be one of the therapeutic strategy for overcoming obesity and diabetes.

## References

1. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N et al. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metab.*2016. 24, 295-310
2. Kawano Y, Edwards M, Huang Y et al. Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome. *Cell.* 2022. 15;185(19):3501-3519.e20.

# 腸内細菌叢変容による難治性血管病の病態形成機構と治療法の開発

中岡 良和

国立循環器病研究センター研究所血管生理学部・部長  
病院心臓血管内科・副院長

## 略歴

- a. 出生年・地：1969年、静岡県
- b. 最終学歴：大阪大学大学院医学系研究科、博士（医学）
- c. 主な学歴・職歴：1991年3月 東京大学理学部生物化学科卒業  
1996年3月 大阪大学医学部医学科卒業  
1996年6月～大阪大学医学部附属病院・第3内科研修医  
1997年6月～国立大阪病院・研修医  
1998年6月～大阪府立成人病センター循環器内科・レジデント  
2000年4月～大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学専攻入学  
2004年3月 大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学専攻終了  
2004年4月～国立循環器病センター研究所循環器形態部・室員  
2007年4月～大阪大学大学院医学系研究科循環器内科・特任助教  
2009年11月～大阪大学大学院医学系研究科循環器内科・助教  
2013年10月～2017年3月 科学技術振興機構さきがけ研究者（兼任）  
2015年8月～大阪大学大学院医学系研究科循環器内科・講師  
2016年1月～国立循環器病センター研究所血管生理学部・部長  
2023年2月～国立循環器病センター病院副院長（研究担当）（兼任）  
現在に至る
- d. 主な研究テーマ：難治性血管病（肺高血圧症、高安動脈炎）の病態解明と治療法開発  
循環器病態における腸内細菌叢の役割解明
- e. 主な受賞：  
2006年10月 日本心不全学会 Young Investigator Award 最優秀研究賞受賞  
2008年3月 日本循環器学会第17回八木賞受賞  
2014年7月 大阪大学 総長奨励賞  
2022年7月 日本肺高血圧・肺循環学会 八巻賞
- f. その他の活動：大阪大学医学系研究科循環器内科学・招聘教授  
厚労科研難治性疾患政策研究「難治性血管炎調査研究班」（大型血管炎臨床分科会長）  
日本循環器学会フェロー（FJCS）  
ISHR（International Society for Heart Research）Fellow  
日本血管生物医学会理事  
日本肺高血圧肺循環学会理事

## 要約

### はじめに

腸内細菌叢は宿主の代謝・免疫に影響を与えることで、さまざまな疾患の発症・増悪と相関することが示されている。循環器病領域での腸内細菌叢由来代謝物で最も有名なものに、食事成分由来のフォスファチジルコリンやカルニチンの腸内細菌関連代謝物であるトリメチルアミン N- オキシド (TMAO) がある。TMAO は心血管イベントと強い相関が報告されて、動脈硬化、腎臓病や心不全の病態との関連性から非常に注目されている。本発表では、演者が専門とする難治性血管病の腸内細菌叢変容と病態の関連性と、その分子機構に基づく新しい診断・治療法の開発に向けた試みを紹介させて頂く。

### 1. 高安動脈炎における腸内細菌叢変容と大動脈瘤形成

高安動脈炎 (TAK) は東アジアの若年女性に多くみられる厚生労働省指定難病で、未だ原因不明である。TAK は大動脈とその 1 次分枝血管に炎症を来し、大動脈瘤や大動脈弁閉鎖不全などの血管合併症の罹患が多くみられる。TAK は自己免疫疾患で、第 1 選択の治療薬はステロイドである。ステロイドの高容量投与で TAK 患者は一旦寛解に至るものの、ステロイド減量過程で半数以上の患者で再燃が生じる。我々は TAK のステロイド治療抵抗性を示す症例の新しい治療法開発に取り組み、炎症性サイトカインの interleukin-6 (IL-6) を阻害する抗体医薬トシリズマブの有効性を臨床試験と治験から見出した (Nakaoka et al. *Ann Rheum Dis* 2018, Nakaoka et al. *Rheumatology (Oxford)* 2020)。上記の結果から、2017年にトシリズマブは TAK に日本で薬事承認され、臨床現場で使用可能となっている。トシリズマブ治療の問題点として、血液検査での治療指標となる炎症マーカーがトシリズマブの薬理作用で陰性化してしまい、治療指標として機能しなくなることが挙げられる。TAK の再燃は自覚症状と定期的な画像検査で注意深くモニターするしかなく、大動脈瘤や大動脈弁閉鎖不全症のリスクを予測できる患者層別化のバイオマーカーを開発する必要がある。TAK 患者と健常者で腸内細菌叢を比較すると、TAK 患者では健常者に比して口腔内常在菌の *Campylobacter gracilis* 菌が有意に増加していることを見出した。本菌の増加は TAK で服薬する薬剤の副作用予防で投与されるプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の内服と強い相関が見られた。PPI を内服する TAK 患者では *Campylobacter gracilis* 菌陽性者は陰性者に比べて大動脈瘤形成・増悪関連イベントの発生率が有意に高かった (Manabe et al. *Arthritis Res Ther* 2023)。この結果を踏まえて、厚生労働省政策研究班を構成する 23 の医療施設と共同研究で、*Campylobacter gracilis* と大動脈瘤形成の関連性の検証を現在進めている。

### 2. 肺高血圧症病態形成における腸内細菌叢変容と芳香族炭化水素受容体シグナルの役割

肺高血圧症 (PH) は厚生労働省指定難病の 1 つで、肺動脈の遠位部 (細動脈、小動脈) に原因不明の狭窄・閉塞を来す予後不良の疾患である。PH 発症には遺伝的素因に加えて、炎症や外来性の薬物・毒物曝露などの外的素因が重要とされるが、発症機構の詳細は未だ明らかでない。我々は、IL-6 とその下流の Th17 細胞及び Th17 細胞由来の IL-21 からなるシグナル軸が PH 病態形成で中心的役割を担うことをこれまで報告して来た

(Hashimoto-Kataoka et al. *PNAS* 2015, Yaku et al. *Circulation* 2022, Ishibashi et al. *PNAS* 2024)。

我々は Th17 細胞の分化に重要な役割を持つ転写因子の芳香族炭化水素受容体 (Aryl Hydrocarbon Receptor: AHR) に焦点をあてて、AHR が PH 病態形成で非常に重要であることを見出した (Masaki et al. *PNAS* 2021)。AHR は別名ダイオキシン受容体としても知られ、環境中の有機化学物質の毒物を検知して解毒代謝酵素の誘導に関わる。腸管内での AHR リガンドの産生には腸内細菌叢による代謝が重要な役割を持つことが報告されており、我々は PH 患者の腸内細菌叢変容を検討した。PH 患者 89 例、健常者 82 例から便検体を集積して 16S メタゲノム解析を施行したところ、*Streptococcus* 属や *Rothia* 属などの口腔内常在細菌が増加しており、*Coprococcus* 属や *Subdolignulum* 属などの短鎖脂肪酸産生菌の減少が見られ、腸内細菌叢変容は疾患重症度や予後との相関が観察された。次に抗生剤投与ラット及び無菌ラットで PH の誘導に関わる化学物質 (炎症惹起物質) のモノクロタリン (MCT) を投与して、血行動態や右室 / 左室重量比を評価すると、PH 病態は抗生剤投与及び無菌化により著明に改善することが明らかとなった。そこで、無菌ラットに PH 患者及び健常者の腸内細菌叢を移植 (FMT) するノトバイオトラットを作製して MCT 負荷をすると、患者 FMT ラットでは健常者と比較して PH 病態の悪化が見られた。糞便中の AHR リガンド活性をルシフェラーゼアッセイで測定すると、患者及び患者便 FMT ラットでは、健常者及び健常者便 FMT ラットと比較してそれぞれ便中の AHR リガンド活性が上昇しており、患者便 FMT ラットの腸管上皮細胞層で AHR 標的遺伝子である *Cyp1a1*mRNA の発現レベルが上昇していた。以上より、PH 患者及び PH モデル動物では腸管内の AHR シグナルが亢進していることが明らかとなった。また、患者便 FMT ラットに対して、AHR 阻害薬を経口投与すると PH 病態は改善したことから、PH 患者では口腔内常在細菌が腸管内で増加する腸内細菌叢の変容が生じて、その移行定着による AHR リガンド産生の腸管内での亢進が生じて PH 病態が誘導されている可能性が示唆された (Asano et al. *manuscript in preparation*)。腸内細菌叢変容とそれに伴う AHR シグナルの亢進を制御することで、PH に対する新しい治療法の開発に繋がることが期待される。

# Development of novel therapeutics for intractable vascular diseases through elucidation of the pathogenesis focusing on gut dysbiosis

Yoshikazu Nakaoka  
National Cerebral and Cardiovascular Center

## Brief curriculum vitae

Prof. Yoshikazu Nakaoka is Director of Department of Vascular Physiology at Research Institute and Deputy Director of Department of Cardiovascular Medicine at Hospital of National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC) and serves as an Adjunct Professor at Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine. He was awarded his M.D. in 1996 and his Ph.D. in 2004 from Osaka University, respectively. He worked as a staff scientist for Department of Structural Analysis at NCVC Research Institute from 2004 to 2007. In 2007, he came back to Department of Cardiovascular Medicine at Osaka University and has served as Assistant and Associate Professor, before moving to NCVC as Director to launch a new laboratory at Department of Vascular Physiology in 2016. He was promoted to Deputy Director of Department of Cardiovascular Medicine at NCVC Hospital in 2023. His research has been focusing on the pathogenesis of intractable cardiovascular diseases such as pulmonary hypertension, Takayasu arteritis (TAK), heart failure and stroke in association with inflammation and gut dysbiosis. He has been conducting several clinical trials as a principal investigator to evaluate the efficacy and safety of biologic treatment for TAK.

## Abstract

### Introduction

The gut microbiota has been shown to correlate with the onset and exacerbation of various diseases by influencing host metabolism and immunity. One of the most well-known metabolites derived from the gut microbiota in the field of cardiovascular disease is trimethylamine N-oxide (TMAO), a gut-associated metabolite of phosphatidylcholine and carnitine derived from dietary components. TMAO has received a great deal of attention due to its association with atherosclerosis, aortic aneurysm, renal disease, and heart failure. In this presentation, I would like to introduce the relationship between intestinal microbiota alteration and the pathogenesis of intractable vascular diseases such as pulmonary hypertension and Takayasu arteritis, and the attempts toward novel diagnostics and therapeutics based on this relationship.

1. Alteration of intestinal microbiota and aortic aneurysm formation in Takayasu arteritis

Takayasu arteritis (TAK) is an intractable disease designated by Ministry of

Health, Labour and Welfare in Japan. TAK is frequently observed in young women in Japan and other East Asian countries. TAK causes inflammation of aorta and its primary branches, leading to vascular complications such as aortic aneurysms and aortic regurgitation. Although high doses of steroids can bring TAK patients into remission, more than half of them relapse during the steroid-tapering process. We have been working on the development of a new treatment for patients with TAK refractory to steroid therapy, and have found that tocilizumab, a monoclonal antibody targeting the receptor for inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6), may be effective for the steroid-resistant TAK patients from clinical trials (Nakaoka et al. *Ann Rheum Dis* 2018, Nakaoka et al. *Rheumatology (Oxford)* 2020, Nakaoka et al. *Rheumatology (Oxford)* 2022). Based on the above findings, tocilizumab was approved by the Japanese health authorities for TAK in 2017 and is now available in clinical practice. One problem with tocilizumab treatment is that inflammatory markers that serve as biomarkers in blood tests can become negative due to the pharmacologic effects of tocilizumab and no longer serve as therapeutic markers; relapse of TAK can only be carefully monitored by subjective symptoms and regular imaging tests. Thus, we would like to develop a novel biomarker to effectively predict the risk of aortic aneurysm and aortic regurgitation in TAK patients. Comparing the gut microbiota of the patients with TAK and healthy controls, we found a significant increase of the oral commensal bacterium *Campylobacter gracilis* in patients with TAK compared to healthy controls. The increase in *Campylobacter gracilis* was strongly correlated with the use of proton pump inhibitors (PPIs), which are administered to prevent side effects of drugs associated with TAK, and the incidence of aortic aneurysm formation and progression-related events was significantly higher among the TAK patients taking PPIs than among those who were negative for *Campylobacter gracilis* (Manabe et al. *Arthritis Res Ther* 2023). Based on these results, we launched a validation study group is collaborating with the 23 medical centers of JPVAS study group to examine the association between *Campylobacter gracilis* and aortic aneurysm formation, including verification of whether PPI oral administration is necessary for TAK patients.

## 2. Role of gut microbiota alterations and aromatic hydrocarbon receptor signaling in the pathogenesis of pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is an intractable disease, designated by the MHLW, that causes stenosis or obstruction of distal pulmonary arteries (small arteries) due to unknown cause. We have reported that a signaling axis consisting of IL-6 and its downstream Th17 cells and Th17 cell-derived IL-21 plays a central role in the pathogenesis of PH (Hashimoto-Kataoka et al. *PNAS*2015, Yaku et al. *Circulation* 2022, Ishibashi et al. *PNAS*2024). We focused on the aryl hydrocarbon receptor

(AHR), a transcription factor with an important role in Th17 cell differentiation, and found that AHR has an essential role in the pathogenesis of PH (Masaki et al. *PNAS* 2021). AHR is also known as dioxin receptor and serves as a chemical sensor for organic chemical toxins in the environment which is responsible for induction of detoxification metabolic enzymes. However, the ligands for AHR and the sources remain unknown. We hypothesized that gut microbiota might be involved in the production of AHR ligands derived from diet. We investigated the gut microbiota in the PAH model rats and the PAH patients using 16S metagenomic analysis. Both PAH model rats and patients displayed gut dysbiosis compared to the respective controls. The pathophysiology of PAH model rats significantly improved in the rats treated with antibiotic cocktails to reduce gut microbiota. Furthermore, in the 89 patients with PAH, the prevalence of *Veillonella*, *Streptococcus*, *Rothia*, and other oral bacteria increased, whereas *Alistipes*, *Subdoligranulum*, and other butyrate producing bacteria decreased, compared with the 82 healthy controls. The ectopic colonization of oral bacteria in the gut significantly correlated with the severity of PAH and independently associated with poor prognosis. Next, we transferred fecal microbiota from the PAH patients (PAH-FMT) and healthy controls (HC-FMT) to germ free rats. PAH-FMT rats showed exacerbated monocrotaline-induced PAH pathophysiology along with increased AHR activation, compared to HC-FMT rats. These results indicate that AHR signaling in the intestinal tract is enhanced in PH patients and PH model animals. In addition, oral administration of an AHR inhibitor to patients' FMT rats improved PH pathology, suggesting that PH patients have an altered intestinal microbiota in which oral commensal bacteria increase in the intestinal tract, resulting in enhanced AHR ligand production in the intestinal tract due to their migratory colonization (Asano et al. *manuscript in preparation*). Take together, controlling the alteration of the intestinal microbiota and the associated increment of AHR activity might lead to the development of novel therapies for PH.



# 皮膚細菌叢と皮膚の健康・疾患

岡本 成史

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学講座

## 略歴

1965年 大阪府生まれ。

1991年 東北大学歯学部歯学科卒業。

1995年 東北大学大学院歯学研究科博士課程（臨床系歯学）修了、博士（歯学）。

1994年～1996年 日本学術振興会特別研究員  
(DC2/PD, 東北大学、南カリフォルニア大学)

1996年～1998年 南カリフォルニア大学医学部ポスドク

1998年～2004年 大阪大学大学院歯学研究科口腔細菌学教室助手

2004年～2006年 福岡歯科大学歯学部感染生物学分野講師

2006年～2014年 医薬基盤研究所（現 医薬基盤・健康・栄養研究所）  
感染制御プロジェクト研究員

2014年～2021年 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学講座教授

2021年～2023年 金沢大学新学術創成研究機構  
先端的ヘルスケアサイエンスユニット教授

2023年～ 現在 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻  
生体病態情報科学講座教授

## 主な研究テーマ

レンサ球菌、腸球菌の病原性解析

皮膚細菌叢、腸内細菌叢と健康・疾患との関連に関する疫学研究

## 要約

細菌叢は、腸管内のみならず、口腔、鼻腔、呼吸器、生殖器・泌尿器、そして皮膚にも存在する。その中で皮膚の細菌叢は、 $10^5/\text{cm}^2$ と口腔や腸管の各細菌叢と比べて単位面積あたりの細菌数は少ないものの、皮膚全体に存在している。免疫学の教科書などでは、皮膚は外来からの異物や病原体の感染から守るバリアとしての働きがありその中で皮膚細菌叢は生物学的バリアとしての働きを有すると記載されているが、皮膚細菌叢が実際に我々の健康と疾患にどのような関わりがあるのか、今世紀初頭まで殆ど謎であった。近年の次世代シーケンス解析の進展により各種細菌叢の構成が明らかになり、皮膚細菌叢についてもその構成が明らかになるとともに、皮膚の恒常性の維持ならびにその変調による様々な皮膚疾患や皮膚障害との関連性が徐々に明らかになりつつある。例えば、尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎の発症原因として皮膚細菌叢構成の病的変化（ディスバイオーシス）が関わっている可能性が強く示唆されている。その中で我々は、皮膚細菌叢に関する以下の研究を遂行してきた。

### 1. 簡便かつ正確に多くの皮膚細菌叢が採取できる方法

先述の通り、皮膚細菌叢の菌量は、腸内細菌叢と比較して圧倒的に少なく、正確な細菌叢解析を行うために必要な細菌叢を採取することが難しい。皮膚細菌叢の典型的な採取方法は、滅菌綿棒を皮膚に擦過させる「スワブ法」であるが、我々はこの方法と同程度の正確さで採取しつつ、スワブ法より多くの菌種を採取できる「テープストリップ法」を開発した。この方法により、乾燥し凹凸の少ない皮膚部分の細菌叢の構成の正確な測定が可能となった。

### 2. 褥瘡・褥瘡後感染症発症と皮膚細菌叢との関連

寝たきり高齢者などを中心に問題となっている皮膚傷害に褥瘡と褥瘡後感染がある。我々は、褥瘡・褥瘡後感染を発症しやすい寝たきり高齢者の仙骨部分の皮膚細菌叢が健常若年者や寝たきり高齢者と同年齢の自立高齢者のそれとどのように異なるか検討した。その結果、寝たきり高齢者の皮膚細菌叢が他の群と比べて  $\alpha$  多様性が増加する一方、 $\beta$  多様性が大きく異なることを見出した。特に寝たきり高齢者において *Cutibacterium* 属細菌がほぼ消失し、*Staphylococcus* 属、*Corynebacterium* 属細菌の存在比率が増加した。さらに褥瘡患者において、褥瘡治癒部分の皮膚細菌叢を調べたところ、8割以上が *Staphylococcus* 属細菌で占められており、そのうち *S. aureus* ないし *S. caprae* の2菌種が占有している細菌叢をもつ患者が褥瘡を再発することを明らかにした。この発症のメカニズムはまだ明らかでないが、細菌叢のディスバイオーシスが褥瘡発症に関与することが示唆された。

### 3. HIV 感染による皮膚細菌叢の変化

HIV 感染は、ヒトの CD4<sup>+</sup> T 細胞とマクロファージを徐々に死滅させ、獲得免疫応答の不全をもたらす。HIV 感染は腸内細菌叢の変化をもたらすことが知られているが、皮膚細菌叢については明らかにされていなかった。我々は、カメルーンのヤウンデ第一大学との共同研究で、カメルーン人における HIV 感染による皮膚細菌叢の変化について検討した。その結果、HIV 感染者の皮膚細菌叢は健常人と比べて  $\alpha$  多様性が高く  $\beta$  多様性が異なっていた。さらに HIV 感染者の皮膚細菌叢は寝たきり高齢者と同様に *Cutibacterium* 属細菌の減少が認められた。以上変化が HIV 感染者における痒疹やカポジ肉腫、その他皮膚病変の発症に関連する可能性が推察される。

本演題では、以上の研究成果を中心にこれまで明らかとなってきた皮膚細菌叢と皮膚の健康・疾患との関連性と今後の研究の方向性についてお話ししたい。

# Skin microbiome and skin health and diseases

Shigefumi Okamoto

Osaka University Graduate School of Medicine, Division of Health Sciences

## Brief curriculum vitae

Prof. Shigefumi Okamoto was born in Osaka, Japan in 1965. He was graduated from the Tohoku University School of Dentistry in 1991 and completed doctoral course (clinical dentistry) at the Tohoku University Graduate School of Dentistry in 1995, Ph.D. (dentistry).

His professional appointment is described as follows.

- ✓ 1994-1996: Japan Society for the Promotion of Science Research Fellow (DC2/PD, Tohoku University, University of Southern California)
- ✓ 1996-1998, Postdoctoral Fellow, University of Southern California School of Medicine
- ✓ 1998-2004: Assistant Professor, Department of Oral and Molecular Microbiology, Osaka University Graduate School of Dentistry
- ✓ 2004-2006, Lecturer, Faculty of Dentistry, Fukuoka Dental College
- ✓ 2006-2014: Research associate, National Institute of Biomedical Innovation (currently National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)
- ✓ 2014-2021: Professor, Department of Clinical Laboratory Sciences, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences
- ✓ 2021-2023: Professor, Advanced Healthcare Science Research Unit, Kanazawa University Research Institute for Frontier Science Initiative.
- ✓ 2023-Present: Professor, Department of Laboratory and Biomedical Sciences, Division of Health Science, Osaka University Graduate School of Medicine

Main research themes are pathogenicity of streptococci and enterococci, and epidemiological research on the relationship between microbiome and health.

## Abstract

Microbiome exists not only in the gut, but also in the oral cavity, nasal cavity, respiratory tract, reproductive and urinary tracts, and skin. The microbiome in skin is present throughout the skin, although the number of bacteria per unit area is smaller at  $10^5/\text{cm}^2$  compared to the microbiome in gut and oral cavity. Immunology textbooks state that the skin acts as a barrier to protect against foreign substances and pathogens from outside, and that the skin microbiome acts as a biological barrier, but until the beginning of this century, it was almost a mystery how the skin microbiome relates to health and disease in human. With the recent progress in next-generation sequencing (NGS) analysis, the composition of skin microbiome has been revealed, and the relationship between the maintenance of skin homeostasis, and various skin diseases caused by its modulation is gradually becoming clear. For

example, it has been strongly suggested that pathological changes in the composition of the skin microbiome (dysbiosis) may be involved in the onset of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. In this context, we have carried out the following research on the skin microbiome.

### **1. A method for easily and accurately collecting a large amount of skin microbiota**

The number of bacteria in the skin microbiome is overwhelmingly smaller than that in gut and oral cavity, making it difficult to collect the necessary number of bacteria for accurate microbiome analysis. The typical method for collecting skin microbiota is the “swab method,” in which a sterile cotton swab is rubbed against the skin. However, we have developed a “tape-strip method,” which can collect more bacteria than the swab method while collecting bacteria with the same accuracy as this method. This method makes it possible to accurately measure the composition of the microbiota in dry, smooth skin areas.

### **2. Relationship between the onset of pressure injury and post-pressure injury infections and the skin microbiota**

Pressure injury (PI) and post-PI infections are a problem, especially in bedridden elderly people. We investigated how the skin microbiome in the sacral region of bedridden elderly people, who are prone to developing PI and post-PI infections, differs from that of healthy young people and independent elderly people of the same age as the bedridden elderly people. In this study, we found that the skin microbiome of bedridden elderly people had an increased alpha diversity compared to other groups and a significant difference in beta diversity. *Cutibacterium* almost disappeared in bedridden elderly people, and the presence ratios of *Staphylococcus* and *Corynebacterium* increased. Furthermore, when we investigated the skin microbiome of healed PI, we found that more than 80% were *Staphylococcus*, and that patients with a healed skin microbiome dominated by two species, *S. aureus* and *S. caprae*, were more likely to develop recurrent PI. Although the mechanism of this onset is still unclear, it was suggested that dysbiosis of the skin microbiome is involved in the onset of PI.

### **3. Changes in the skin microbiota due to HIV infection**

HIV infection gradually kills human CD4<sup>+</sup> T cells and macrophages, resulting in impaired adaptive immune responses. It is known that HIV infection causes changes in the intestinal microbiota, but the changes in the skin microbiota have not been clarified. In a collaborative study with the University of Yaoundé I in Cameroon, we investigated changes in the skin microbiome due to HIV infection in Cameroonians. The results showed that the skin microbiome of HIV-infected individuals had higher alpha diversity and different beta diversity than healthy individuals. Furthermore, the skin microbiome of HIV-infected individuals showed a decrease in *Cutibacterium* bacteria, like that of bedridden elderly individuals. It is speculated that these changes

may be related to the development of prurigo, Kaposi's sarcoma, and other skin lesions in HIV-infected individuals.

In this presentation, I would like to discuss the relationship between the skin microbiome and skin health/disease that has been clarified, focusing on the above research results, and the direction of future study.

# 腸管各部位の“生きた”腸内細菌叢構成および 回腸末端部でのプロバイオティクスの動態

小穴 康介

株式会社ヤクルト本社中央研究所

## 略歴

出生地・年：1988年 東京都生まれ

最終学歴：2016年 東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系 博士課程修了

主な職歴：2013年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)

2016年 株式会社ヤクルト本社中央研究所

主な研究テーマ：

プロバイオティクスや腸内細菌が宿主細胞に与える影響

## 要約

ヤクルト本社中央研究所は2014年から弘前大学大学院医学研究科 消化器血液免疫内科学講座と共に内視鏡技術を用いた腸内細菌叢研究を実施している。本講演では、これまでに我々が明らかにした大腸各部位の“生きた”腸内細菌叢の空間的分布および飲用したプロバイオティクスの回腸末端部での動態について紹介する。

### 1. 大腸各部位の“生きた”腸内細菌叢の空間的分布

ヒトの大腸では、右側と左側で血管支配や神経分布、生理機能が異なるため、腸内細菌叢およびそれらが産生する代謝産物組成が異なることが予測される。代謝産物生成能は“生きた”細菌群が保有する特性であると考えられるが、大腸各部位での“生きた”腸内細菌叢の動態に関する知見は乏しい。本研究では、健常成人の上行結腸・下行結腸・直腸より内視鏡的に腸管内容物および粘膜擦過物を採取し、生菌と死菌を区別しない従来のメタ16S腸内細菌叢解析に加えて、細胞膜透過性を示すPMA (Propidium monoazide)を用いた生菌特異的なメタ16S腸内細菌叢解析を実施した。腸管内容物を用いた腸内細菌叢解析の結果、生菌と死菌を含めた解析では腸管の部位間差が認められなかったが、生菌のみで解析した場合、上行結腸から下部に移行するにしたがい *Lachnospiraceae* の割合が減少していた。粘膜関連細菌叢を反映していると考えられる粘膜擦過物を用いた解析では、他の部位に比べて直腸における *Enterobacteriaceae* の占有が高く、特に生菌のみの解析で顕著だった。腸内細菌による胆汁酸代謝について解析した結果、一次胆汁酸の脱抱合化はすべての被験者で上行結腸にてほぼ完了しており、大腸の下部に至るほど二次胆汁酸の割合が高くなっていた。二次胆汁酸への変換を担う7 $\alpha$ 脱水酸化酵素の遺伝子クラスターを有する腸内細菌が生菌特異的な腸内細菌叢解析にて検出された試料では、検出されなかった試料と比較して二次胆汁酸の割合が有意に高かった。このように代謝産物情報を反映する“生きた”腸内細菌叢を解析することは、腸内細菌叢とヒトの健康あるいは病態との関係を理解する上で有益であることが示唆された。

## 2. プロバイオティクスの回腸末端部での動態

プロバイオティクスの腸管内での動態を理解することは、腸内細菌叢および宿主への生理的影響を解明する上で重要である。これまで、糞便を用いて様々な知見が蓄積されてきたが、消化管内での動態には未だ不明な点が多い。特に、プロバイオティクスが小腸の腸内細菌叢に与える影響や小腸通過時の生残性などを検証した例は少ない。本研究では、内視鏡的逆行性腸管挿入法（Endoscopic Retrograde Bowel Insertion method: ERBI法）を用いて、バルーン付き二重管チューブを回腸末端部へ留置後、プロバイオティクス製品を飲用後の回腸液を持続的に採取し、その動態を解析した。プロバイオティクス製品には、ラクチカゼイバチルス パラカゼイ シロタ株（LcS\*）またはビフィドバクテリウム ブレーベ ヤクルト株（BbrY）を含む発酵乳を使用した。その結果、摂取した LcS および BbrY は飲用後約 2 時間で回腸末端部へ到達し、数時間にわたり細菌叢の 90% 以上を占有することが判明した。さらに、回腸末端部に到達した菌体のうち、およそ 10 億個はコロニー形成能を有していることが分かった。本研究により、プロバイオティクスの一部は生きてそのまま回腸末端まで到達し、宿主細胞を継続的に刺激する可能性が示された。

\* 旧名称：ラクトバチルス カゼイ シロタ株

## 参考文献

1. Chinda D, Takada T, Mikami T, Shimizu K, Oana K, Arai T, Akitaya K, Sakuraba H, Katto M, Nagara Y, Makino H, Fujii D, Oishi K, Fukuda S. 2022. Spatial distribution of live gut microbiota and bile acid metabolism in various parts of human large intestine. *Sci Rep* 12:3593.
2. Takada T, Chinda D, Mikami T, Shimizu K, Oana K, Hayamizu S, Miyazawa K, Arai T, Katto M, Nagara Y, Makino H, Kushiro A, Oishi K, Fukuda S. 2020. Dynamic analysis of human small intestinal microbiota after an ingestion of fermented milk by small-intestinal fluid perfusion using an endoscopic retrograde bowel insertion technique. *Gut Microbes* 11:1662-1676.

# Spatial distribution of “live” gut microbiota and the dynamics of probiotics at the terminal ileum

Kosuke Oana  
Yakult Central Institute

## Brief curriculum vitae

### Birthplace and Year:

Born in 1988, Tokyo, Japan

### Education:

Ph.D. in Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, 2016

### Professional Experience:

2013-2016: Research Fellowship for Young Scientists (DC1), Japan Society for the Promotion of Science

2016-present: Researcher, Yakult Central Institute, Yakult Honsha Co., Ltd

### Research Focus:

Impact of probiotics and gut microbiota on host cells

## Abstract

Since 2014, Yakult Central Institute, in collaboration with Hirosaki University, Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterology, Hematology and Clinical Immunology, has been engaged in the study of gut microbiota using endoscopic methods. In this presentation, we will discuss our findings on the spatial distribution of “live” gut microbiota in different regions of the colon, as well as the dynamics of probiotics in the terminal ileum.

### 1. Spatial distribution of “live” gut microbiota in various parts of human large intestine

Considering that the right and left sides of the human large intestine exhibit differences in vascular regulation, neural distribution, and physiological function, it is expected that the gut microbiota and their metabolite composition will also differ. Although metabolites are produced by “live” bacteria, there is limited information on the “live” gut microbiota in each region of the colon. In this study, intestinal contents and mucosal swabs were collected endoscopically from the ascending colon, descending colon, and rectum of healthy adults. In addition to conventional meta-16S gut microbiota analysis, which does not differentiate between live and dead bacteria, a cell membrane-permeable agent, propidium monoazide (PMA), was used for live bacteria-specific meta-16S gut microbiota analysis. The results of gut microbiota analysis using luminal contents, including live and dead bacteria, showed no significant



differences between sites in the colon. However, when focusing on live bacteria, the percentage of *Lachnospiraceae* decreased from the ascending colon toward the rectum. In the mucosal swab analysis, reflecting mucosa-associated microbiota composition, the percentage of *Enterobacteriaceae* was higher in the rectum than in other sites, which was particularly among in the live bacteria. Analysis of bile acid metabolism by gut bacteria showed that deconjugation of primary bile acids was almost completed in the ascending colon in all subjects. The conversion rate to secondary bile acids increased toward the lower colon. The percentage of secondary bile acids was significantly higher in samples where the live-specific gut microbiota analysis detected bacteria carrying the gene cluster for 7 $\alpha$ -dehydroxylase, responsible for converting secondary bile acids. Thus, the “live” gut microbiota is associated with metabolites, suggesting its potential utility in understanding the relationship between the gut microbiota and human health or disease states.

## 2. The dynamics of probiotics at the terminal ileum

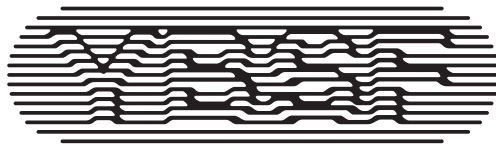
Understanding the dynamics of probiotics in the gastrointestinal tract is crucial for elucidating their physiological effects on the gut microbiota and the host. Despite various findings from previous studies using fecal samples, many aspects of probiotic dynamics in the gastrointestinal tract remain unknown. In particular, the impacts of probiotics on the gut microbiota in the small intestine and their viability during passage through this region have not been fully investigated. In this study, the Endoscopic Retrograde Bowel Insertion (ERBI) method was used to evaluate the dynamics of probiotics in the terminal ileum by implanting a double-walled tube with a balloon into the terminal ileum and continuously collecting ileal fluid after the ingestion of probiotic products. Fermented milk containing *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota (LcS\*) or *Bifidobacterium breve* strain Yakult (BbrY) was used as the probiotic product. The results showed that the ingested LcS and BbrY reached the terminal ileum approximately two hours after ingestion and constituted more than 90% of the bacterial flora for several hours. In addition, of the bacteria that reached the terminal ileum, approximately one billion were found to be capable of colony formation. This study suggests that certain probiotics can reach the terminal ileum alive and continuously stimulate host cells.

\* Formerly *Lactobacillus casei* strain Shirota

## References

1. Chinda D, Takada T, Mikami T, Shimizu K, Oana K, Arai T, Akitaya K, Sakuraba H, Katto M, Nagara Y, Makino H, Fujii D, Oishi K, Fukuda S. 2022. Spatial distribution of live gut microbiota and bile acid metabolism in various parts of human large intestine. *Sci Rep* 12:3593.
2. Takada T, Chinda D, Mikami T, Shimizu K, Oana K, Hayamizu S, Miyazawa K, Arai T, Katto

M, Nagara Y, Makino H, Kushiro A, Oishi K, Fukuda S. 2020. Dynamic analysis of human small intestinal microbiota after an ingestion of fermented milk by small-intestinal fluid perfusion using an endoscopic retrograde bowel insertion technique. *Gut Microbes* 11:1662-1676.



**Yakult Bio-Science Foundation**