

腸内細菌と疾患

講演要旨集



コーディネーター：

谷内田 真一 大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 教授
大野 博司 理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム
チームディレクター

日時：2026年5月13日（水）10：30～16：20

会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援：バイオコミュニティ関西

表紙の図：

【 大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学

教授 谷内田 真一 先生 提供】

プログラム

10:30～10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

10:35～10:50

はじめに 大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 教授 谷内田 真一

10:50～11:30 座長：大野 博司

演題1 腸内細菌と大腸癌4

大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 教授 谷内田 真一

11:30～12:10 座長：谷内田 真一

演題2 腸内細菌叢を介した抗腫瘍免疫調整と免疫チェックポイント阻害療法8

国立がん研究センター 研究所 免疫ゲノム解析部門 部門長 小山 正平

12:10～13:20

休憩

13:20～14:00 座長：谷内田 真一

演題3 腸内共生病原菌制御による新規治療法の開発12

大阪公立大学大学院医学研究科・医学部 ゲノム免疫学 教授

東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター メタゲノム医学 特任教授 植松 智

14:00～14:40 座長：谷内田 真一

演題4 腸内細菌と代謝・糖尿病16

理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム チームディレクター

大野 博司

14:40～14:50

休憩

14:50～15:30 座長：大野 博司

演題5 腸内細菌と行動・神経内分泌の発達22

麻布大学 獣医学部 動物応用科学科 介在動物学研究室 教授

菊水 健史

15:30～16:10 座長：大野 博司

演題6 腸内細菌とアレルギー疾患26

千葉大学医学部附属病院 アレルギーセンター 客員教授

下条 直樹

16:10～16:20

おわりに 理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム チームディレクター

大野 博司

* 会終了後、ロビーにて交流会（名刺交換会）を開催します。

※講演の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

はじめに

大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 教授

やちだ しんいち
谷内田 真一

近年、腸内細菌叢研究は、16S rRNA 解析に基づく相関解析の段階を超え、メタゲノム・メタトランスクリプトーム・メタボロームに宿主因子を統合した多層的オミクス解析へと進展し、疾患との「関連」から分子機構に基づく「因果性」の解明へと大きく転換している。微生物由来代謝産物や遺伝毒性因子が免疫応答や上皮恒常性、代謝・神経内分泌系に与える影響が明らかとなり、がん免疫療法の治療応答性や代謝・アレルギー疾患との連関が精緻に検証されつつある。さらに、AI 解析や空間的マイクロバイオーム研究の進展に加え、特定菌を標的とするバクテリオファージ療法など、新たな治療概念の創出も期待されている。

本シンポジウムでは、がん、免疫、代謝、神経、アレルギー領域の最新知見を俯瞰し、基礎から臨床応用までを統合的に議論することで、腸内細菌叢を基盤とする革新的予防・診断・治療戦略の展望を示す。

..... MEMO

演題 1. 「腸内細菌と大腸癌」

大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 教授

やちだ しんいち
谷内田 真一

学歴・職歴

1994 年	鳥取大学医学部医学科卒業
1998 年	香川医科大学 大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
1999 年	国立がんセンター中央病院 外科レジデント
2002 年	香川医科大学 第一外科 助手
2007 年	ジョンズホプキンス医学研究所 博士研究員
2011 年	香川大学医学部消化器外科 助手
2012 年	国立がん研究センター研究所 ユニット長
2017 年～現在	大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 教授

学 位 医学博士（香川医科大学）

受賞歴

2019 年度	日本癌学会 JCA-Mauvernay Award
2020 年度	（令和 2 年度）科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)

所属学会 日本外科学会、日本膵臓学会、日本癌学会

専門分野 腫瘍生物学・消化器外科学

主な著書

1. Shiba S, Yachida S (Co-first author, Corresponding author), Mizutani S, Totoki T, Nakamura H, Hama N, Miyoshi N, Arai Y, Saito-Adachi M, Kimura H, Hayashi Y, Takamaru H, Tanaka K, Hayashi R, Rokutan H, Ikuta S, Kanemitsu Y, Doki Y, Eguchi H, Hattori S, Saito Y, Yamada T, Shibata T: Prevalence and chronology of colibactin-associated mutational processes and their microbiome spectra in Japanese colorectal cancer. *Nat Genet* 2026 *in press*.
2. Yachida S (Corresponding author), Totoki Y, Noë M, Nakatani Y, Horie M, Kawasaki K, Nakamura H, Saito-Adachi M, Suzuki M, Takai E, Hama N, Higuchi R, Hirono S, Shiba S, Kato M, Furukawa E, Arai Y, Rokutan H, Hashimoto T, Mitsunaga S, Kanda M, Tanaka H, Takata S, Shimomura A, Oshima M, Hackeng WM, Okumura T, Okano K, Yamamoto M, Yamaue H, Morizane C, Arihiro K, Furukawa T, Sato T, Kiyono T, Brosens LAA, Wood LD, Hruban RH, Shibata T: Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system. *Cancer Discov* 12(3):692-711. 2022.
3. Yachida S (Corresponding author), Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T: Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 25:968-976. 2019.
4. Yachida S (Corresponding author), Wood LD, Suzuki M, Takai E, Totoki Y, Kato M, Luchini C, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Elzawahry A, Hosoda F, Shiota T, Morimoto N, Hori K, Funazaki J, Tanaka H, Morizane C, Okusaka T, Nara S, Shimada K, Hiraoka N, Taniguchi H, Higuchi R, Oshima M, Okano K, Hirono S, Mizuma M, Arihiro K, Yamamoto M, Unno M, Yamaue H, Weiss MJ, Wolfgang CL, Furukawa T, Nakagama H, Vogelstein B, Kiyono T, Hruban RH, Shibata T: Genomic sequencing identifies *ELF3* as a driver of ampullary carcinoma. *Cancer Cell* 29:229-40. 2016.
5. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA: Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 467:1114-7. 2010.
6. Campbell PJ, Yachida S (Co-first author), Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA: The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 467:1109-13. 2010.

要 旨

大腸癌は本邦で急増しており、年間罹患数はこの 40 年間で約 7 倍となり、2014 年には胃癌を抜いて最も罹患数の多いがん種となった。その要因としては、生活習慣の欧米化が挙げられているが、その詳細な分子生物学的なメカニズムは不明である。

これまでに国立がん研究センター・中央病院や大阪大学医学部附属病院等において、大腸内視鏡検査を実施する方を対象に、凍結便と食事などの「生活習慣などに関するアンケート」の収集を行ってきた (>5,000 症例)。これらの便を用いて、ショットガンメタゲノム解析 (>2,000 症例) やメタボローム解析 (CE-TOF/MS) を実施してきた。その結果、大腸癌をはじめとする大腸疾患に特徴的な細菌や細菌由来遺伝子を特定してきた。特に大腸多段階発癌 (Adenoma-carcinoma sequence : Vogelgram) に伴う腸内細菌の変動を報告してきた。それにより腫瘍発生初期に増加する細菌を世界に先駆けて発見し、動物モデルで検証を行ってきた。

世界中でこのように大腸癌「関連」細菌が報告されているが、この関連が「因果関係」なのが、単なる「結果、すなわち二次的な変化」を見ているのか不明である。したがって、最近ではドライバ細菌とパッセンジャー細菌という概念の提唱もある。

最近、*pks+* (コリバクチン産生) 大腸菌の存在が注目されている。腸管細胞内に取り込まれたコリバクチンは直接 DNA に結合・損傷 (DNA アルキル化) を与え、特徴的な変異パターンを誘発する。大腸上皮細胞由来オルガノイドにコリバクチン産生大腸菌を感染させることで、これまで原因が不明であった変異シグネチャー (SBS88 と ID18) を引き起こすことをオランダのチームが 2020 年に報告した。2025 年には大陸横断的な大腸癌を対象とした全ゲノム解析 (約 1,000 例) が実施され、大腸癌の約 10~20% にコリバクチン変異シグネチャー (SBS88 と ID18) が観察され、特に若年発症大腸癌との関連が報告された。

我々は国立がん研究センター中央病院 (東日本) と大阪大学医学部附属病院 (西日本) の大腸癌患者と健常者を対象 (計 600 名) に便由来のショットガンメタゲノム解析と大腸癌患者においては大腸癌組織を用いた全ゲノム解析 (計 200 名) を行った。その結果、大腸癌患者と健常者のメタゲノム解析データを対象に説明可能な AI (XAI) として SHAP を用いて大腸癌患者の腸内細菌叢は 4 つの Subtype に亜分類できることを明らかにした。さらに Subtype 3 の大腸癌においてコリバクチン変異シグネチャー (SBS88 と ID18) が特徴的に多いことが明らかとなった。

本シンポジウムでは大腸癌組織を用いた全ゲノム解析と便を用いたショットガンメタゲノム解析を統合させ、日本人大腸癌の特徴を紹介する。

参考文献

1. Shiba S, Yachida S, Mizutani S, Totoki T, Nakamura H, Hama N, Miyoshi N, Arai Y, Saito-Adachi M, Kimura H, Hayashi Y, Takamaru H, Tanaka K, Hayashi R, Rokutan H, Ikuta S, Kanemitsu Y, Doki Y, Eguchi H, Hattori S, Saito Y, Yamada T, Shibata T. Prevalence and chronology of colibactin-associated mutational processes and their microbiome spectra in Japanese colorectal cancer. *Nat Genet* 2026 *in press*.
2. Mizutani S, Tamaki A, Shiba S, Salim F, Yamada M, Takamaru H, Nakajima T, Yoshida N, Ikuta S, Yachida

- T, Shibata T, Soga T, Saito Y, Fukuda S, Ishikawa H, Yamada T, Yachida S. Dynamics of the gut microbiome in FAP patients undergoing intensive endoscopic reduction of polyp burden. *Gut* **74**, 335-338 (2025).
3. Rynazal R, Fujisawa K, Shiroma H, Salim F, Mizutani S, Shiba S, Yachida S, Yamada T. Leveraging explainable AI for gut microbiome-based colorectal cancer classification. *Genome Biol* **24**, 21 (2023).
 4. Shimomura Y, Zha L, Komukai S, Narii N, Sobue T, Kitamura T, Shiba S, Mizutani S, Yamada T, Sawada N, Yachida S. Mediation effect of intestinal microbiota on the relationship between fiber intake and colorectal cancer. *Int J Cancer* **152**, 1752-176 (2023).
 5. Salim F, Mizutani S, Shiba S, Takamaru H, Yamada M, Nakajima T, Yachida T, Soga T, Saito Y, Fukuda S, Yachida S, Yamada T. *Fusobacterium* species are distinctly associated with patients with Lynch syndrome colorectal cancer. *iScience* **27**, 110181 (2024)
 6. Inamura K, Hamada T, Bullman S, Ugai T, Yachida S, Ogino S. Cancer as microenvironmental, systemic and environmental diseases: opportunity for transdisciplinary microbiomics science. *Gut* **71**, 2107-2022 (2022)
 7. Shiroma H, Shiba S, Erawijantari PP, Takamaru H, Yamada M, Sakamoto T, Kanemitsu Y, Mizutani S, Soga T, Saito Y, Shibata T, Fukuda S, Yachida S, Yamada T. Surgical treatment for colorectal cancer partially restores gut microbiome and metabolome traits. *mSystems* **7**, e0001822 (2022).
 8. Erawijantari PP, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Saito Y, Fukuda S, Yachida S, Yamada T. Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles. *Gut* **69**, 1404-1415 (2020).
 9. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T: Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* **25**, 968-976, (2019).

. MEMO

演題 2. 「腸内細菌叢を介した抗腫瘍免疫調整と免疫チェックポイント阻害療法」

国立がん研究センター 研究所 免疫ゲノム解析部門 部門長

こやま しょうへい
小山 正平

学歴・職歴

2002年	東北大学医学部卒業
2009年	東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学分野 博士課程修了
2010年	独立行政法人日本学術振興会 特別研究員
2011年	ハーバード大学ダナファーバーがん研究所 リサーチフェロー
2014年	ハーバード大学ダナファーバーがん研究所 インストラクター
2015年	大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器免疫内科学 特任助教
2018年	大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器免疫内科学 助教
2020年	国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫トランスレーショナルリサーチ分野 ユニット長
2022年	大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器免疫内科学 特任准教授 (兼任)
2024年	国立がん研究センター研究所 免疫ゲノム解析部門 (部門長)

学 位 医学博士

受賞歴

2012年	The Margaret A. Cunningham Immune Mechanisms in Cancer Research Fellowship Award
2017年	日本肺癌学会 若手奨励賞
2023年	日本癌学会 JCA-永山賞

所属学会 日本癌学会、日本免疫学会、日本がん免疫学会、日本呼吸器学会

専門分野 腫瘍免疫学、呼吸器病学

主な著書

1. Lin NY, Fukuoka S, Koyama S (co-first), Motooka D, Tourlousse DM, Shigeno Y, Matsumoto Y, Yamano H, Murotomi K, Tamaki H, Irie T, Sugiyama E, Kumagai S, Itahashi K, Tanegashima T, Fujimaki K, Ito S, Shindo M, Tsuji T, Wake H, Watanabe K, Maeda Y, Enokida T, Tahara M, Yamashita R, Fujisawa T, Nomura M, Kawazoe A, Goto K, Doi T, Shitara K, Mano H, Sekiguchi Y, Nakamura S, Benno Y, Nishikawa H. Microbiota-driven antitumour immunity mediated by dendritic cell migration. *Nature*. 2025 Aug;644(8078):1058-1068.
2. Naito Y, Koyama S (co-corresponding), Masuhiro K, Hirai T, Uenami T, Inoue T, Osa A, Machiyama H, Watanabe G, Sax N, Villa J, Kinugasa-Katayama Y, Nojima S, Yaga M, Hosono Y, Okuzaki D, Satoh S, Tsuda T, Nakanishi Y, Suga Y, Morita T, Fukushima K, Nishide M, Shiroyama T, Miyake K, Iwahori K, Hirata H, Nagatomo I, Yano Y, Tamiya M, Kumagai T, Takemoto N, Inohara H, Yamasaki S, Yamashita K, Aoshi T, Akbay EA, Hosen N, Shintani Y, Takamatsu H, Mori M, Takeda Y, Kumanogoh A. Tumor-derived semaphorin 4A improves PD-1-blocking antibody efficacy by enhancing CD8⁺ T cell cytotoxicity and proliferation. *Sci Adv*. 2023 May 19;9(20): eade0718.
3. Kumagai S, Koyama S (co-corresponding), Itahashi K, Tanegashima T, Lin YT, Togashi Y, Kamada T, Irie T, Okumura G, Kono H, Ito D, Fujii R, Watanabe S, Sai A, Fukuoka S, Sugiyama E, Watanabe G, Owari T, Nishinakamura H, Sugiyama D, Maeda Y, Kawazoe A, Yukami H, Chida K, Ohara Y, Yoshida T, Shinno Y, Takeyasu Y, Shirasawa M, Nakama K, Aokage K, Suzuki J, Ishii G, Kuwata T, Sakamoto N, Kawazu M, Ueno T, Mori T, Yamazaki N, Tsuboi M, Yatabe Y, Kinoshita T, Doi T, Shitara K, Mano H, Nishikawa H. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*. 2022 Feb 14;40(2):201-218.e9.
4. Chongsathidkiet P, Jackson C, Koyama S (co-first), Loebel F, Cui X, Farber SH, Woroniecka K, Elsamadicy AA, Dechant CA, Kemeny HR, Sanchez-Perez L, Cheema TA, Souders NC, Herndon JE, Coumans JV, Everitt JI, Nahed BV, Sampson JH, Gunn MD, Martuza RL, Dranoff G, Curry WT, Fecci PE. Sequestration of T cells in bone marrow in the setting of glioblastoma and other intracranial tumors. *Nat Med*. 2018 Sep;24(9):1459-1468.
5. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Herter-Sprie GS, Buczkowski KA, Richards WG, Gandhi L, Redig AJ, Rodig SJ, Asahina H, Jones RE, Kulkarni MM, Kuraguchi M, Palakurthi S, Fecci PE, Johnson BE, Janne PA, Engelman JA, Gangadharan SP, Costa DB, Freeman GJ, Bueno R, Hodi FS, Dranoff G, Wong KK, Hammerman PS. *Nat Commun*. 2016 Feb 17;7: 10501.
6. Koyama S, Aoshi T, Tanimoto T, Kumagai Y, Kobiyama K, Tougan T, Sakurai K, Coban C, Horii T, Akira S, Ishii KJ. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med*. 2010 Mar 31;2(25):25ra24.

要 旨

がん患者の腸内細菌叢の構成は、腫瘍微小環境の免疫学的特徴やがんの増悪・進展、さらには免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) をはじめとする治療効果に深く関与することが明らかになってきている。がんの特性を示す Hallmarks の近年の改訂においても、腸内細菌は重要な環境因子として位置づけられた¹。実際、抗生剤、特に広域抗生剤の投与により ICI の治療効果が有意に低下することが報告されている²。一方で、ICI 奏効患者由来の便移植によって、ICI 奏効後に治療耐性を獲得した患者の一部において再び治療奏効が得られることも臨床試験で示されている³。

腸内細菌叢ががん免疫応答に与える影響としては、細菌が有する病原体関連分子パターン (PAMPs) による自然免疫細胞の刺激、特定細菌が産生あるいは誘導する代謝産物による免疫活性化、さらには細菌抗原と腫瘍抗原との交差反応などが報告されている⁴。しかし、腸管から離れた臓器に発生した腫瘍の免疫微小環境に影響を及ぼす分子生物学的・免疫学的機序は十分には解明されていなかった。

我々は、腸内細菌が ICI の抗腫瘍効果を増強する機構に着目し、PD-1 阻害剤単剤療法に奏効した患者の便から、抗腫瘍免疫応答を強力に誘導する新規腸内細菌株 YB328 を単離培養・同定した。解析の結果、YB328 は CD103 陽性樹状細胞 (cDC1) の分化および活性化を促進し、これを介して腫瘍特異的 CD8 陽性 T 細胞の抗腫瘍免疫応答を強力に誘導することが明らかとなった。マウスを用いた解析では、腸管で分化・活性化された cDC1 が腫瘍微小環境へ遊走し、局所で抗腫瘍免疫を直接活性化することを示した。また、非奏効患者由来便移植後という不利な条件下においても、YB328 の経口投与により PD-1 阻害療法の効果が有意に増強された。

メカニズムの解析では、YB328 が *Irf8* および *Batf3* の発現誘導を介して cDC1 分化を促進し、これらの細胞における複数の Toll 様受容体 (TLR) の高発現を通じて腸内細菌由来 TLR リガンドへの感受性を高めることが示された。さらに、活性化 cDC1 は抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞と安定した相互作用を形成し、NFATc1 の核内移行を介して PD-1 発現を増強し、多様な TCR レパートリーを有する PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内増殖を促進した。

以上より、YB328 は cDC1 の分化および機能活性化を基盤として幅広い CD8 陽性 T 細胞応答を誘導し、ICI の治療効果を高めることが明らかとなった。本講演では、腸内細菌による腫瘍免疫制御機構とともに、これまで報告されている腫瘍免疫不活化作用も含めて概説する。

参考文献

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):31-46.
2. Eng L, Sutradhar R, Niu Y, Liu N, Liu Y, Kaliwal Y, Powis ML, Liu G, Peppercorn JM, Bedard PL, Krzyzanowska MK. Impact of Antibiotic Exposure Before Immune Checkpoint Inhibitor Treatment on Overall Survival in Older Adults With Cancer: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 10;41(17):3122-3134.
3. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, Rodrigues RR, Chauvin JM, Morrison RM, Deblasio RN, Menna

演題 3. 「腸内共生病原菌制御による新規治療法の開発」

大阪公立大学大学院医学研究科・医学部 ゲノム免疫学 教授
東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター メタゲノム医学 特任教授

うえまつ さとし
植松 智

学歴・職歴

1997年	大阪市立大学医学部卒業
1997年	大阪市立大学医学部附属病院第2内科 研修医(故森井浩世教授)
2000年	大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学
2003年	日本学術振興会 特別研究員(DC2)
2004年	大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了 博士(医学)
2004年	大阪大学微生物病研究所 助教(審良教授研究室)
2009年	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学教室 特任准教授
2012年～現在	東京大学医科学研究所 特任教授
2014年	千葉大学大学院医学研究院・医学部粘膜免疫学 教授
2018年	大阪市立大学大学院医学研究科・医学部ゲノム免疫学 教授
2022年～現在	大阪公立大学大学院医学研究科・医学部ゲノム免疫学 教授

学 位 医学博士

受賞歴

2009年度	第4回 日本免疫学会 研究奨励賞
2021年度	第46回 多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞
2025年度	第61回 黒住医学研究振興財団 小島三郎記念文化賞
2025年度	第12回 日本免疫学会 ヒト免疫研究賞

所属学会 日本免疫学会、日本内科学会、日本細菌学会

専門分野 免疫学・微生物学

主な著書

1. Fujimoto K, Hayashi T, Yamamoto M, Sato N, Shimohigoshi M, Miyaoka D, Yokota C, Watanabe M, Hisaki Y, Kamei Y, Yokoyama Y, Yabuno T, Hirose A, Nakamae M, Nakamae H, Uematsu M, Sato S, Yamaguchi K, Furukawa Y, Akeda Y, Hino M, Imoto S, **Uematsu S**. An enterococcal phage-derived enzyme suppresses graft-versus-host disease. *Nature*. 2024 Aug;632(8023):174-181. doi: 10.1038/s41586-024-07667-8.
2. Fujimoto K, Kimura Y, Allegretti JR, Yamamoto M, Zhang YZ, Katayama K, Tremmel G, Kawaguchi Y, Shimohigoshi M, Hayashi T, Uematsu M, Yamaguchi K, Furukawa Y, Akiyama Y, Yamaguchi R, Crowe SE, Ernst PB, Miyano S, Kiyono H, Imoto S, **Uematsu S**. Functional Restoration of Bacteriomes and Viromes by Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*. 2021 Feb 9;S0016-5085(21)00400-5.
3. Fujimoto K, Kimura Y, Shimohigoshi M, Satoh T, Sato S, Tremmel G, Uematsu M, Kawaguchi Y, Usui Y, Nakano Y, Hayashi T, Kashima K, Yuki Y, Yamaguchi K, Furukawa Y, Kakuta M, Akiyama Y, Yamaguchi R, Crowe SE, Ernst PB, Miyano S, Kiyono H, Imoto S, **Uematsu S**. Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy Against Pathobionts. *Cell Host Microbe*. 2020 Jul 3;S1931-3128(20)30344-9.
4. Fujimoto K, Kawaguchi Y, Shimohigoshi M, Gotoh Y, Nakano Y, Usui Y, Hayashi T, Kimura Y, Uematsu M, Yamamoto T, Akeda Y, Rhee JH, Yuki Y, Ishii KJ, Crowe SE, Ernst PB, Kiyono H, **Uematsu S**. Antigen-specific Mucosal Immunity Regulates Development of Intestinal Bacteria-mediated Diseases. *Gastroenterology*. 2019 Aug 21. pii: S0016-5085(19)41241-9.
5. Takemura N, Kurashima Y, Mori Y, Okada K, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Aayam L, Kaneto S, Park EJ, Sato S, Matsunaga K, Tamura Y, Ouchi Y, Kumagai Y, Kobayashi D, Suzuki Y, Yoshioka Y, Nishimura J, Mori M, Ishii KJ, Rothenberg ME, Kiyono H, Akira S, **Uematsu S**. Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis. *Sci Transl Med*. 2018 Feb 21;10(429).
6. Takemura N, Kawasaki T, Kunisawa J, Sato S, Lamichhane A, Kobiyama K, Aoshi T, Ito J, Mizuguchi K, Karuppuchamy T, Matsunaga K, Miyatake S, Mori N, Tsujimura T, Satoh T, Kumagai Y, Kawai T, Standley DM, Ishii KJ, Kiyono H, Akira S, **Uematsu S**. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nat Commun*. 2014 Mar 18;5:3492.
7. **Uematsu S**, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokota Y, Kiyono H, Miyasaka M, Ishii KJ, Akira S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol*. 9(7):769-76, 2008.
8. **Uematsu S**, Jang MH, Chevrier N, Guo Z, Kumagai Y, Yamamoto M, Kato H, Sougawa N, Matsui H, Kuwata H, Hemmi H, Coban C, Kawai T, Ishii KJ, Takeuchi O, Miyasaka M, Takeda K, Akira S. Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c+ lamina propria cells. *Nat Immunol*. 7(8): 868-74, 2006.
9. Akira S, **Uematsu S**, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 124(4):783-801, 2006.
10. **Uematsu S**, Sato S, Yamamoto M, Hirotani T, Kato H, Takeshita F, Matsuda M, Coban C, Ishii KJ, Kawai T, Takeuchi O, Akira S. Interleukin-1 receptor-associated kinase-1 plays an essential role for Toll-like receptor (TLR)7- and TLR9-mediated interferon- α induction. *J Exp Med*. 201(6):915-23, 2005.

要 旨

腸内細菌叢は食物の消化を助けるとともに、短鎖脂肪酸などの有益な代謝物を産生し、宿主である私たちの健康維持に重要な役割を果たしている。次世代シーケンサーの登場により、腸内細菌叢研究は従来の培養法からゲノム解析へと大きく転換した。特に 16S rRNA 解析の導入により、属レベルでの菌構成が比較的容易に把握できるようになり、感染症、炎症性腸疾患、肥満、糖尿病、癌、さらには精神疾患に至るまで、多様な疾患において腸内細菌叢の構成異常 (dysbiosis) が認められることが明らかとなった。dysbiosis では微生物多様性の変化や菌交代が生じ、その結果、腸内細菌叢が宿主にもたらす有益な機能が損なわれる一方で、炎症などの有害な作用が増強し、全身のホメオスタシスが破綻する。さらに近年では、炎症性腸疾患や糖尿病などにおいて、疾患発症に直接関与する共生常在菌 (pathobiont) の存在が明らかとなり、腸内細菌叢は健康状態のみならず薬剤応答や精神・情動にも影響を及ぼす重要因子であると認識されている。したがって、dysbiosis を是正し、pathobiont を特異的に制御・排除する新たな治療戦略の確立が求められている。私たちは pathobiont 制御を目的としてバクテリオファージに着目した。腸内ファージ叢の網羅的ゲノム解析手法を確立し、日本人健常者 100 余名の腸内 virome データベースを構築するとともに、宿主菌ゲノム中の溶原ファージ配列を同定し、そこからファージ由来抗菌遺伝子を抽出するプラットフォームを整備した。この研究基盤を活用し、各種疾患における pathobiont の同定とファージ由来酵素を用いた治療法開発を進めている。同種造血細胞移植後に発症する急性移植片対宿主病 (acute graft-versus-host disease: aGVHD) においても dysbiosis は病態形成に重要な役割を果たす。特に腸内 *Enterococcus faecalis* の増殖は aGVHD の危険因子とされている。私たちは移植患者の腸内細菌叢を解析し、*E. faecalis* が薬剤耐性の獲得ではなくバイオフィーム形成によって排除を免れ増殖していることを見出した。さらに患者糞便からサイトライシン陽性の高病原性株を分離し、その全ゲノム解析に基づいて *E. faecalis* 特異的バクテリオファージ由来溶菌酵素エンドライシンを同定した。本酵素は in vitro および in vivo でバイオフィームを分解し、*E. faecalis* 定着ノトバイオートマウスおよび *Enterococcus* 優勢患者糞便移植モデルにおいて腸内菌数を有意に減少させ、生存率を改善した。既存の抗菌薬では制御が困難なバイオフィーム形成性 pathobiont に対し、ファージ由来エンドライシンによる選択的除去は、aGVHD に対する新たな治療アプローチとなる可能性がある。

参考文献

1. Fujimoto K, et al. Antigen-specific Mucosal Immunity Regulates Development of Intestinal Bacteria-mediated Diseases. *Gastroenterology*. 2019 Aug 21. pii: S0016-5085(19)41241-9.
2. Fujimoto K, et al. Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy Against Pathobionts. *Cell Host Microbe*. 2020 Jul 3;S1931-3128(20)30344-9.
3. Fujimoto K, et al. Functional Restoration of Bacteriomes and Viromes by Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*. 2021 Feb 9;S0016-5085(21)00400-5.

4. Yokota C, et al. Prime-boost-type PspA3 + 2 mucosal vaccine protects cynomolgus macaques from intratracheal challenge with pneumococci. *Inflamm Regen*. 2023 Nov 15;43(1):55.
5. Fujimoto K, et al. An enterococcal phage-derived enzyme suppresses graft-versus-host disease. *Nature*. 2024 Aug;632(8023):174-181.
6. Watanabe M, et al. Targeted Lysis of *Staphylococcus hominis* Linked to Axillary Osmidrosis Using Bacteriophage-Derived Endolysin. *J Invest Dermatol*. 2024 Nov;144(11):2577-2581.

• • • • • MEMO • • • • •

演題 4. 「腸内細菌と代謝・糖尿病」

理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム チームディレクター

おおの ひろし
大野 博司

学歴・職歴

1983 年	千葉大学医学部卒業
1991 年	千葉大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
1991 年	千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手
1994 年	米国立保健研究所 (NIH) 訪問研究員
1997 年	千葉大学医学部大学院医学研究科 助教授
1999 年	金沢大学がん研究所 教授
2004 年	理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
2005 年～2024 年	横浜市立大学大学院生命医科学研究科 客員教授
2007 年～現在	千葉大学大学院医学薬学研究員 客員教授
2013 年	理化学研究所生命医科学研究センター グループディレクター
2018 年	理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
2022 年`2025 年	理化学研究所生命医科学研究センター 副センター長
2025 年～現在	理化学研究所生命医科学研究センター チームディレクター

学 位 医学博士

受賞歴

2016 年	2015 年度 第 20 回 安藤百福賞 大賞
2016 年	第 53 回 ベルツ賞 (2 等賞)
2018 年	2018 年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞 (研究部門)
2018 年	第 61 回 野口英世記念医学賞
2021 年	2021 年度 持田記念学術賞
2022 年	2022 年 第 20 回 高峰記念第一三共賞
2022 年	2022 年度 上原賞

表彰歴

2023 年	紫綬褒章
--------	------

所属学会 日本免疫学会、日本消化器免疫学会、日本癌学会、腸内細菌学会

専門分野 免疫学・腸内細菌学

主な著書

1. Miyauchi E, Taida T, Uchiyama K, Nakanishi Y, Kato T, Koido S, Sasaki N, Ohkusa T, Sato N, Ohno H. Smoking affects gut immune system of patients with inflammatory bowel diseases by modulating metabolomic profiles and mucosal microbiota. *Gut*. 75:46-56, 2025 doi: 10.1136/gutjnl-2025-334922
2. Shibata R, Nakanishi Y, Suda W, Nakano T, Sato N, Inaba Y, Kawasaki Y, Hattori M, Shimojo N, Ohno H. Neonatal gut microbiota and risk of developing food sensitization and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Mar; 155(3):932-946. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.029.
3. Kanaya T, Jinnohara T, Sakakibara S, Tachibana N, Sasaki T, Kato T, Riemann M, Jin J, Shiroguchi K, Kawakami E, Ohno H. RelB and C/EBP α critically regulate the development of Peyer's patch mononuclear phagocytes. *Mucosal Immunol*. 2025; 18: 151-161. doi: 10.1016/j.mucimm.2024.10.005
4. Takeuchi T, Miyauchi E, Kanaya T, Kato T, Nakanishi Y, Watanabe T, Kitami T, Taida T, Sasaki T, Negishi H, Shimamoto S, Matsuyama A, Kimura I, Williams IR, Ohara O, Ohno H. Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria. *Nature* 595:560-564, 2023
5. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H. Human gut microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications. *Gastroenterology* 2023;164:272-288. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.024

要 旨

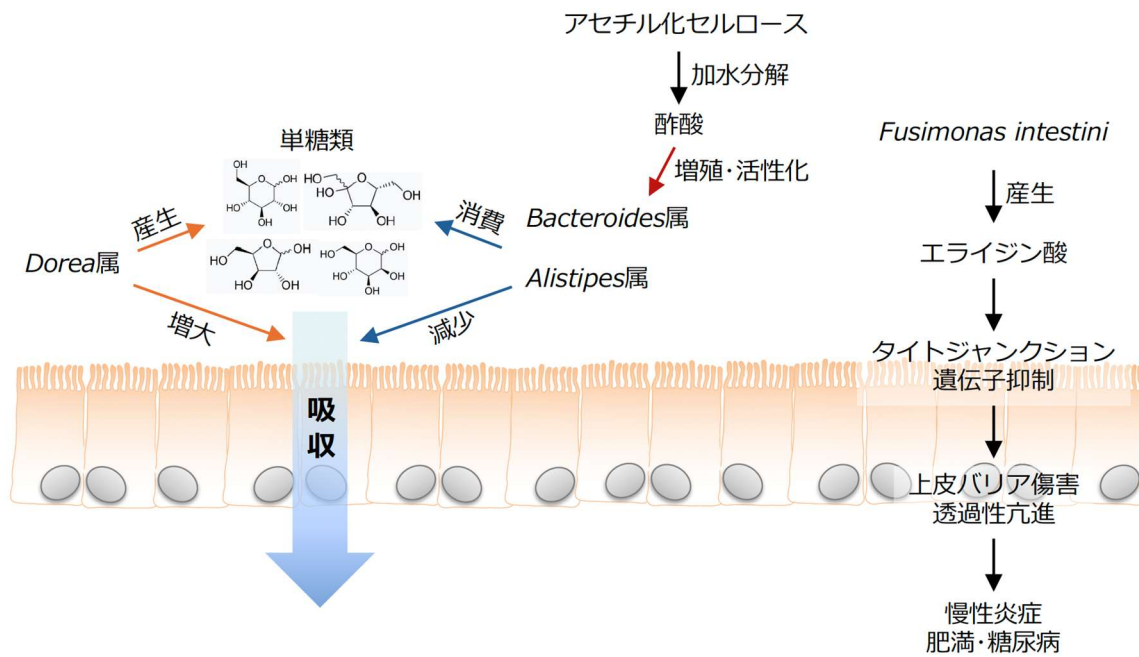
われわれヒトを含め動物の腸内には膨大な数の腸内細菌叢が棲息しており、その数はヒト大腸では 40 兆個以上と、ヒト個体を形成する 23—30 兆個とされる体細胞数を凌駕する。また、腸内細菌叢は数百～千に及ぶ異なる菌種からなるため、その遺伝子数はヒトの百倍にも上り、ヒトより複雑な代謝系を擁し、生理・病理に多大な影響を及ぼしている。近年の次世代シーケンサーの登場によりメタゲノム解析が可能となり、様々な疾患で健常群と比較して腸内細菌叢の異常、ディスバイオーシスが報告された。これらのヒト観察研究ではディスバイオーシスと疾患との因果関係は不明であるが、動物実験などを組み合わせることで、ディスバイオーシスが疾患の発症や病態に寄与していることが明らかとなってきた。

糖尿病においても、腸内細菌由来の脂質や糖質代謝が全身性慢性炎症の原因となり、ひいては肥満やメタボリック症候群、インスリン抵抗性の原因となることが報告されている。演者らは、前糖尿病段階における腸内細菌関連病因因子探索の目的で、人間ドック受診者から軽度肥満者、軽度糖代謝異常者、上記のいずれでもない者それぞれ約 100 名のボランティアを募り、人間ドック臨床データに加え便のメタゲノム、便・血漿のメタボローム、末梢血細胞のサイトカインタンパク質、トランスクリプトームデータのメタ解析を行った。その結果、糖代謝異常と有意に正の相関を示す便中代謝物として単糖類があり、それらと正の相関を示す菌として *Dorea* 属、負の相関を示す菌として Bacteroidales 目の *Bacteroides* 属や *Alistipes* 属菌が同定された。さらに、*Alistipes* 属菌をマウスに経口投与することで、高脂肪餌飼育時の肥満や耐糖能異常が改善されることも明らかにした。

また、Lachnospiraceae 科菌が肥満や糖尿病患者の腸内細菌で増加しているとの報告があるが、演者らは、その一菌種である *Fusimonas intestini* が健常者と比較して糖尿病患者に多く存在することを見出した。さらに、*F. intestini* が高脂肪摂取下で産生するトランス脂肪酸であるエライジン酸が大腸上皮のタイトジャンクション遺伝子発現抑制により腸管バリア傷害を来すことで脂肪組織を含む全身性の軽度慢性炎症を引き起こし、結果として肥満やインスリン抵抗性に至ることも明らかにした。

さらに、演者らは最近、大腸内で酢酸を増加させる水溶性アセチル化セルロースの経口摂取がマウスの体重増加を抑制すると共に、高血糖や脂肪肝などの代謝異常を改善することがわかった。そのメカニズムとして、水溶性酢酸セルロースが消化管、特に大腸内で酢酸を増加させることにより、*Bacteroides* 属菌の増殖ならびに糖質消費を促進することで、消化管からの宿主の糖質吸収が減少することにより代謝系が糖質分解から脂肪酸分解へとシフトし、体重増加や代謝異常を抑制する効果をもたらすことが明らかとなった。

本セミナーでは、肥満・糖尿病と腸内細菌叢に関するこれらの知見の詳細を紹介したい。



参考文献

1. Takeuchi T, Miyauchi E, Nakanishi Y, Ito Y, Kato T, Yaguchi K, Kawasumi M, Tachibana N, Ito A, Shimamoto S, Matsuyama A, Sasaki N, Kimura I, Ohno H. Acetylated Cellulose Suppresses Body Mass Gain through Gut Commensals Consuming Host-Accessible Carbohydrates, *Cell Metabolism*, 37:1682-1697.e6. 2025 doi: 10.1016/j.cmet.2025.04.013
2. Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, Tsugawa H, Suda W, Kwon AT, Yazaki J, Ikeda K, Nemoto S, Mochizuki Y, Kitami T, Yugi K, Mizuno Y, Yamamichi N, Yamazaki T, Takamoto I, Kubota N, Kadowaki T, Arner E, Carninci P, Ohara O, Arita M, Hattori M, Koyasu S, Ohno H. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 621:389-395, 2023
3. Takeuchi T, Kameyama K, Miyauchi E, Nakanishi Y, Kanaya T, Fujii T, Kato T, Sasaki T, Tachibana N, Negishi H, Matsui M, Ohno H. Fatty acid overproduction by gut commensal microbiota exacerbates obesity. *Cell Metabolism* 35:361-375.e9, 2023.

MEMO

演題 5. 「腸内細菌と行動・神経内分泌の発達」

麻布大学 獣医学部 動物応用科学科 介在動物学研究室 教授

きくすい たけふみ
菊水 健史

学歴・職歴

1994 年	東京大学農学部卒業
1994 年	三共（株）（現在第一三共）神経科学研究所 研究員
1997 年	東京大学農学生命科学研究科 助教
(2000 年	タフツ大学心理学部 研究員
2007 年	麻布大学獣医学部 准教授
2009 年～現在	同 教授

学 位 博士（獣医学）

受賞歴

2020 年度	日本神経内分泌学会 川上賞
2016 年度	ジャパントレジャーサミット 山本邦山賞

所属学会 日本獣医学会、日本神経科学会、日本動物心理学会

専門分野 動物行動学・比較動物学

主な著書

1. Miyauchi, E., Yamaoka, M., Kamimura, I., Mizuta, M., Takenaka, M., Akiyama, U., Kawasumi, M., Sasaki, N., Ohno, H., Ando, S., Yamasaki, S., Nishida, A., Mogi, K., Nagasawa, M., & Kikusui, T. (2025). Dog ownership during adolescence alters the microbiota and improves mental health. *IScience*, 28(12), 113948.
2. Carcea, I., Caraballo, N. L., Marlin, B. J., Ooyama, R., Riceberg, J. S., Mendoza Navarro, J. M., Opendak, M., Diaz, V. E., Schuster, L., Alvarado Torres, M. I., Lethin, H., Ramos, D., Minder, J., Mendoza, S. L., Bair-Marshall, C. J., Samadjopoulos, G. H., Hidema, S., Falkner, A., Lin, D., ... Froemke, R. C. (2021). Oxytocin neurons enable social transmission of maternal behaviour. *Nature*, 596(7873), 553–557.
3. Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., Yoshihara, Y., Kikusui, T., & Touhara, K. (2010). The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor. *Nature*, 466(7302), 118–122.
4. Kikusui, T., Nagasawa, M., Nomoto, K., Kuse-Arata, S., & Mogi, K. (2019). Endocrine Regulations in Human-Dog Coexistence through Domestication. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 30(11), 793–806.
5. Nagasawa, M., Mitsui, S., En, S., Ohtani, N., Ohta, M., Sakuma, Y., Onaka, T., Mogi, K., & Kikusui, T. (2015). Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science*, 348(6232), 333–336.
6. Romero, T., Nagasawa, M., Mogi, K., Hasegawa, T., & Kikusui, T. (2014). Oxytocin promotes social bonding in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(25), 9085–9090.

要 旨

腸内細菌叢は、神経、内分泌、免疫、代謝の経路を通じて中枢神経系と直接的に相互作用する可能性がある。腸内細菌は迷走神経を活性化させ、脳内の炎症性サイトカインを刺激することも示されている。神経内分泌学的には、腸内細菌叢はストレス応答を司る視床下部-下垂体-副腎軸（HPA 軸）を調節し、認知機能や気分障害にも関与する。我々は、無菌マウス（GF マウス）が SPF マウスと比べてオープンフィールドテストにおいてアリーナ中央にいる時間が短く、個体間距離が長いことを見出し、不安行動が上昇していることを見出した(1)。また、GF マウスでは前頭前皮質の BDNF（脳由来神経栄養因子）が減少し、ストレスと関連するといわれる Δ FosB の mRNA が増加していた。GF と SPF マウスでは腸内細菌叢の構成に当然差があったが、離乳後に同居させると細菌叢の構成が類似し、行動や BDNF・ Δ FosB mRNA 発現の群間差も消失した。これらの結果は、発達期において細菌叢が社会性や不安に関連する神経系に影響を及ぼし、同種個体との相互作用を通じて腸内環境に応じた社会行動が形成されることを示唆している。さらに我々は、母性行動がマウスにおいて母系的に伝達されるか、また腸内細菌が関与しているかを検討した。早期離乳（EW）した雌マウスは、通常離乳（NW）マウスよりも、自分の子への舐め・毛づくろい（LG）行動が少ないことが確認された。この母性行動の特徴は、全てのメスマウスが通常離乳されたにもかかわらず、2 世代目でも認められた。その後の里誤操作実験では、LG の頻度は生物学的母親ではなく養育母によって影響を受けることが示された(2)。最後に、EW または NW マウスの糞便由来の腸内細菌を無菌マウスに移植し、その後育児行動を評価したところ、EW 由来の腸内細菌を移植されたマウスでは LG 行動が有意に低下した。これらの結果は、母性行動のうち LG が世代を超えて伝達され、腸内細菌の垂直伝播がこのプロセスに関与していることを示している。

イヌ（*Canis familiaris*）は、人類が最初に家畜化した動物であり、現在では数百の犬種が存在している。家畜化の過程で、イヌは気質・行動・認知能力に基づく強い選択を受け、独自の認知能力を獲得した。これらの人間に似た能力は、人と犬との間の絆形成、すなわち異種間の絆にも関与していると考えられる。我々は、イヌがヒトとの絆を形成するためにオキシトシンを介したポジティブ・ループを形成するのに対し、オオカミはこのループを示さないことを明らかにし、家畜化の過程でイヌが生物学的な絆形成メカニズムを獲得したことを示した(3)。また近年では、イヌの飼育が人間の健康に良い影響を与えるという疫学的報告も増えている。私たちの研究でも、イヌを飼っている思春期の子どもは、社会性が高く、問題行動が少ない傾向が認められた(4)。さらに、腸内細菌叢が中枢神経系に影響を与えることをふまえて、子どもたちの口腔から採取した細菌叢を無菌マウスに移植したところ、イヌの飼い主由来の細菌叢を持つマウスでは社会性が向上することが確認された。このことから、イヌの飼育による向社会性の向上の一部は、腸内細菌叢の変化による可能性が示された。ヒトとイヌは、相互に影響を与えながら、互いに利益をもたらす関係を築いてきたと考えられる(5)。

これらの結果は、発達段階にある動物が周囲の環境、とりわけ他個体との相互作用を通じて多様な腸内細菌を獲得することが適応的意義を持ち、それによって適切な社会行動が形成される可能性を示唆している。

参考文献

1. Kamimura I, Kaneko R, Morita H, Mogi K, Kikusui T. Microbial colonization history modulates anxiety-like and complex social behavior in mice. *Neurosci Res* [Internet]. 2020; Available from: [http://dx.doi.org/S0168-0102\(19\)30542-5](http://dx.doi.org/S0168-0102(19)30542-5)
2. Mogi K, Akiyama U, Futagawa N, Tamura K, Kamiya M, Mizuta M, et al. Intergenerational transmission of maternal behavioral traits in mice: involvement of the gut microbiota. *Front Neurosci*. 2023;17:1302841.
3. Nagasawa M, Mitsui S, En S, Ohtani N, Ohta M, Sakuma Y, et al. Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science*. 2015;348(6232):333–6.
4. Endo K, Yamasaki S, Ando S, Kikusui T, Mogi K, Nagasawa M, et al. Dog and Cat Ownership Predicts Adolescents' Mental Well-Being: A Population-Based Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 31;17(3):884. doi: 10.3390/ijerph17030884.
5. Miyauchi E, Yamaoka M, Kamimura I, Mizuta M, Takenaka M, Akiyama U, et al. Dog ownership during adolescence alters the microbiota and improves mental health. *iScience*. 2025 Dec 19;28(12):113948.

• • • • • MEMO • • • • •

演題6. 「腸内細菌とアレルギー疾患」

千葉大学医学部附属病院 アレルギーセンター 客員教授

しもじょう なおき
下条 直樹

学歴・職歴

1979年 千葉大学医学部卒業・同小児科学教室入局
1987年 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow
1989年 千葉大学医学部附属病院 助手
1994年 国立療養所下志津病院 小児科医長
1998年 千葉大学医学部 助手
2013年 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授
2015年 千葉大学医学部附属病院 アレルギーセンター長
2020年 千葉大学予防医学センター 特任教授 (2025年まで)
千葉大学医学部附属病院アレルギーセンター 客員教授
タムスわんぱくクリニック 医師
2025年 千葉大学予防医学センター プロジェクト研究員
千葉大学医学部小児病態学 協力研究員

学 位 医学博士

所属学会 日本小児科学会、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、
日本小児皮膚科学会、日本小児臨床アレルギー学会、日本腸内細菌学会、
日本食品免疫学会

専門分野 小児の免疫アレルギー学

最近の主な論文

1. Shibata R, Nakanishi Y, Suda W, Nakano T, Sato N, Inaba Y, Kawasaki Y, Hattori M, Shimojo N, Ohno H. Neonatal gut microbiota and risk of developing food sensitization and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(3):932-946
2. Yuguchi A, Nakajima T, Ishii Y, Yoshino Y, Takahashi A, Endo K, Shiko Y, Kawasaki Y, Amemiya A, Torikoe M, Nakajima H, Shimojo N. Prevention of Atopic Dermatitis in Babies by Skin Care from the Newborn Period. *Int Arch Allergy Immunol.* 2025;186(5):491-495
3. Nakamura T, Nakano T, Simpson A, Kono M, Curtin JA, Kobayashi T, Murray CS, Akiyama M, Imanishi M, Mikuriya M, Custovic A, Shimojo N. Trajectories of egg sensitization in childhood: Two birth cohorts in Asia and Europe. *Allergy.*2025;80(1):193-204
4. Soga K, Hoshino T, Tamai M, Itoh A, Uno S, Nishitsuji K, Hashiguchi M, Nakamura S, Isogaki R, Takane K, Yamazaki F, Furuhata A, Kakuta S, Matsuoka S, Tomura M, Shimojo N, Hachimura S, Nakajima-Adachi H. Excessive IL-4 environment enhances osteoclastogenesis and modulates inflammatory cell differentiation in bone loss associated with food allergic enteropathy. *Allergol Int.* 2025;84(3):199-206
5. Aoyama R, Nakagawa S, Ichikawa Y, Inohara N, Yamazaki Y, Ito T, Sugihira T, Kono M, Akiyama M, Takahashi H, Takaya A, Ichikawa F, Nakano T, Tanaka S, Koyano Y, Fujimoto M, Núñez G, Shimojo N, Nakamura Y. Neonatal skin dysbiosis to infantile atopic dermatitis: Mitigating effects of skin care. *Allergy.* 2024;79(6):1618-1622

要 旨

アレルギー疾患と腸内細菌の関係についての報告は 2000 年代初めくらいから増えてきた。近年多くの慢性炎症性疾患の病態における腸内細菌の関与が注目されているが、アレルギー疾患は腸内細菌と疾患の関連についての研究の先駆けと考えられる。初期の研究は dysbiosis とアレルギー疾患の相関解析が主であり、疾患発症における腸内細菌の関与（因果関係）は不明であった。その後、観察コホート研究においてアレルギー疾患発症前から健常者との腸内細菌の違いが示され、dysbiosis が発症に深く関与することが明らかとなった。小児のアレルギー疾患は高い発症率・早期発症の観点から、疾患発症における菌叢の関与の機序を調べるのに良いモデルと考えられる。

私たちは、アレルギー発症ハイリスク児や一般集団乳児を対象とした複数の出生コホート研究を通じ、腸内細菌叢とアレルギー疾患の関連性を縦断的に解析してきた。初期のコホート研究からは、生後 1 か月時点での黄色ブドウ球菌や成人型ビフィズス菌の定着がその後のアトピー性皮膚炎発症のリスク因子であることを見出した。その後、長期フォローが可能であった 2 つのコホート研究(CHIBA study と Katsushika study)での 16S rRNA 解析からも生後 1 か月時点での菌叢がその後のアレルゲン感作に強く関連していることが明らかになった（理化学研究所大野博士との共同研究）。生後 1 か月時の腸内細菌叢のエンテロタイプは 3 つに分類され、中でもビフィズス菌が優位で、プロピオン酸が高値を示す「エンテロタイプ 3」の群において、乳幼児期の食物感作リスクが最も低かった。欧州での出生コホート研究では 1 歳時点での糞便中の酪酸・プロピオン酸高値が同時点での低感作率と関連していた。上記の我々の解析結果は、アレルギー疾患発症前である新生児期におけるプロピオン酸の抗アレルギー効果を示唆している。CHIBA study においては、生後 1 か月時の糞便中プロピオン酸濃度の低下が 5 歳時における気管支喘息の発症リスクとなることも明らかになっている。マウスモデルにおいて授乳期の母マウスへのプロピオン酸投与が、仔マウスの GPR41 受容体を介する機序により喘息発症を予防することも示されている。

このように新生児期にビフィズス菌（特に乳児型ビフィズス菌）が定着することは、アレルギー予防において極めて重要であると考えられる。我々が行った Fukushima study ではビフィズス菌種まで調べているが、生後 1 か月の人工栄養児での *B. breve* の少なさが生後 6 か月、1 歳での卵白に対する高感作率と関連することが明らかになっている。乳児型ビフィズス菌の一部が産生するトリプトファン代謝物はアリルヒドロカーボンリセプター (AhR) 刺激作用により腸管バリア機能を高めることも知られており、アレルギー予防の機序の一つである可能性がある。母乳には乳児型ビフィズス菌の菌増殖因子である HMO が多く含まれており、一般的には母乳栄養児の方が人工栄養児に比してビフィズス菌が多いと考えられている。しかしながら、近年の日本での研究では、母乳栄養児の方が混合栄養児よりもビフィズス菌が少ないとの報告もあり、母乳の質が以前と、あるいはアレルギー児と非アレルギー児間で異なっている可能性もあると演者


は考えている。

乳児期の腸内細菌叢形成には、栄養法に加えて、抗生剤投与など様々な環境因子が影響を及ぼす。我々の乳幼児健診コホートでも、早期の抗生剤使用はアトピー性皮膚炎の早期発症・持続や遷延化と関連し、その後のアレルギーマーチへと進展する結果となっていた。小児アレルギー疾患（おそらく長期的には成人のアレルギー疾患も）の予防においては、適切な抗生剤使用も含めて、早期からの健全な腸内細菌叢の構築が鍵となる。新生児の菌叢形成には母体菌叢の影響も大きいことが知られており、今後、妊娠期から授乳中までの母体、胎児期から乳児期までの児を対象とする包括的なアレルギー発症予防法の確立が望まれる。

参考文献

1. Mitsuoka T. Intestinal flora and human health. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1996;5(1):2-9.
2. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):516-20.
3. Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. Differences in the composition of intestinal Bifidobacterium species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):506-11.
4. Shibata R, Nakanishi Y, Suda W, Nakano T, Sato N, Inaba Y, Kawasaki Y, Hattori M, Shimojo N, Ohno H. Neonatal gut microbiota and risk of developing food sensitization and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(3):932-946.
5. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wawrzyniak M, Chassard C, Lacroix C, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Akdis C, Lauener R, O'Mahony L; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy.* 2019;74(4):799-809.
6. Ito T, Nakanishi Y, Shibata R, Sato N, Jinnohara T, Suzuki S, Suda W, Hattori M, Kimura I, Nakano T, Yamaide F, Shimojo N, Ohno H. The propionate-GPR41 axis in infancy protects from subsequent bronchial asthma onset. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2206507.
7. Shao H, Min F, Bai T, Wang Z, Liu Y, Yang F, Li Z, Di C, Lin M, Li X, Chen H. Bifidobacterium breve M-16V Alleviates Cow's Milk Allergy in a Mouse Model via Gut Microbiota-Derived Indole-3-Propionic Acid-Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Axis. *Allergy.* 2025 Aug 1. doi: 10.1111/all.16684.
8. Napal R, Kurakawa T, Tsuji H, Takahashi T, Kawasima K, Nagata S, Nomoto S, Ymashiro Y. Evolution of gut Bifidobacterium population in healthy Japanese infants over the first three years of life: a quantitative assessment. *Sci Rep.* 2017;7:10097
9. Arima T, Shiko Y, Kawasaki Y, Tomiita M, Yamaguchi K, Suzuki S, Inoue Y, Morita Y, Kambara T, Ikezawa Z, Kohno Y, Shimojo N. Phenotypes of atopic dermatitis up to 36 months of age by latent class analysis and associated factors in Japan. *Asia Pac Allergy.* 2022;12(1):e2.
10. Tanabe H, Sakurai K, Kato T, Kawasaki Y, Nakano T, Yamaide F, Taguchi-Atarashi N, Watanabe M, Ochiai S, Ohno H, Fukuoka H, Shimojo N, Mori C. Association of the maternal microbiome in Japanese pregnant women with the cumulative prevalence of dermatitis in early infancy: A pilot study from the Chiba study of Mother and Child Health birth cohort. *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):100065.

..... MEMO



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002

E-mail: tmp-2021@senri-life.or.jp

URL: <https://www.senri-life.or.jp/>