慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	体質改善・疾患予防を目指した腸内エコシステム制御技術の開発
Sub Title	Development of fundamental technology for gut ecosystem regulation towards preventive and therapeutic medicine
Author	福田, 真嗣(Fukuda, Shinji) 佐々木, えりか(Sasaki, Erika)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	われわれの腸管内には, 多種多様な腸内細菌が生息しており, 腸管細胞と密接に相互作用することで複雑な生態系, すなわち「腸内エコシステム」を形成している。腸内エコシステムのバランスの乱れが様々な疾患につながるものの, その分子機構の詳細は不明であったことから本研究では, ヒトへの応用を将来的な目標とし, 霊長類であるコモンマーモセットを用いた腸内エコシステム制御技術の開発を行った。その結果, 抗生物質投与後に正常腸内細菌叢を移植することで, 慢性下痢症の治療効果が得られる可能性が示唆された。 The gut microbiota form a highly complex ecological community together with host intestinal cells. The so-called gut ecosystem has a profound influence on human physiology and pathology. It has been reported that imbalance in the structure of gut ecosystem could be a risk factor in human disorders including not only gut-associated disorders, but also systemic diseases. However, the molecular basis of the function of gut microbiota through host-microbial crosstalk remain obscure. To this end, we tried to development of fundamental technology for gut ecosystem regulation towards preventive and therapeutic medicine using non-human primate, common marmoset, due to the similarity of intestinal environment to human. Our experiments showed that antibiotics treatment followed by healthy fecal microbiota transplantation (FMT) ameliorated chronic diarrhea in common marmoset, suggesting that the antibiotics and FMT combination method might be effective in human patient.
Notes	研究種目 : 挑戦的萌芽研究 研究期間 : 2014 ~ 2015 課題番号 : 26660118 研究分野 : 腸内細菌学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26660118seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２８ 年　 ６ 月　 ８ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2014～2015
課題番号：２６６６０１１８

研究課題名（和文）体質改善・疾患予防を目指した腸内エコシステム制御技術の開発

研究課題名（英文）Development of fundamental technology for gut ecosystem regulation towards preventive and therapeutic medicine

研究代表者

福田　真嗣（FUKUDA, Shinji）

慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任准教授

研究者番号：８０４３５６７７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：　われわれの腸管内には、多種多様な腸内細菌が生息しており、腸管細胞と密接に相互作用することで複雑な生態系、すなわち「腸内エコシステム」を形成している。腸内エコシステムのバランスの乱れが様々な疾患につながるものの、その分子機構の詳細は不明であったことから本研究では、ヒトへの応用を将来的な目標とし、霊長類であるコモンマーモセットを用いた腸内エコシステム制御技術の開発を行った。その結果、抗生物質投与後に正常腸内細菌叢を移植することで、慢性下痢症の治療効果が得られる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The gut microbiota form a highly complex ecological community together with host intestinal cells. The so-called gut ecosystem has a profound influence on human physiology and pathology. It has been reported that imbalance in the structure of gut ecosystem could be a risk factor in human disorders including not only gut-associated disorders, but also systemic diseases. However, the molecular basis of the function of gut microbiota through host-microbial crosstalk remain obscure. To this end, we tried to development of fundamental technology for gut ecosystem regulation towards preventive and therapeutic medicine using non-human primate, common marmoset, due to the similarity of intestinal environment to human. Our experiments showed that antibiotics treatment followed by healthy fecal microbiota transplantation (FMT) ameliorated chronic diarrhea in common marmoset, suggesting that the antibiotics and FMT combination method might be effective in human patient.

研究分野：腸内細菌学

キーワード：腸内細菌　腸内エコシステム　メタボローム　メタゲノム　腸内デザイン　メタボロゲノミクス　統合オミクス　予防医学

１．研究開始当初の背景

われわれの腸管内には、数百種類以上でおよそ 100 兆個にもおよぶ腸内細菌が生息しており、通常は宿主の腸管細胞や免疫細胞などと複雑に相互作用することで、腸管内における複雑な生態系、すなわち「腸内エコシステム」を形成している。しかし、食生活の乱れやストレス、加齢などにより腸内エコシステムのバランスが崩れると、炎症性腸疾患や大腸がんといった腸管局所の疾患のみならず、肥満や糖尿病などの生活習慣病やアレルギーなどの全身性疾患になることが報告されている（Turnbaugh, *et. al.*, **Nature** 444:1027, 2006; Sokol, *et. al.*, **PNAS** 105:16731, 2011; Everard, *et. al.*, **PNAS** 110:9066, 2013; Yoshimoto, *et. al.*, **Nature** 499:97, 2013）。従って、腸内エコシステムを正しく理解し、それらを制御することは予防医学や先制医療といった観点からも非常に重要な課題である。

２．研究の目的

次世代シークエンサーを用いた近年の腸内細菌叢研究により、腸内細菌叢組成パターンは人種や性別、国籍とは無関係に 3 つの腸内細菌叢タイプ（エンテロタイプ）に分類できることが報告されており、これらと疾患との関係も示唆されている（Arumugam *et. al.*, **Nature** 473:174, 2011）。個々人のエンテロタイプは各々の食生活と深く関わることが近年明らかとなったが、興味深いことに、短期的な食事の変化ではエンテロタイプを変えることはできず、エンテロタイプは非常にロバストであることが示された（Wu *et. al.*, **Science** 334:105, 2011）。肥満型とやせ型のヒト腸内細菌叢をそれぞれ無菌マウスに定着させ、同一環境・飼料で飼育したところ、肥満型のヒト腸内細菌叢を定着させたマウスの方が太ったという報告もあることから（Turnbaugh, *et. al.*, **Nature** 444:1027, 2006）、個々人のエンテロタイプや個々の腸内細菌叢の機能が、疾患発症リスクや体質に影響する可能性が示唆されている。しかし、マウスとヒトは分類学上の違いだけでなく、生体機能やさらには腸内細菌叢組成そのものが大きく異なることから（Ley, *et. al.*, **Science** 320:1647, 2008）、げっ歯類を用いたヒト腸内細菌叢の機能研究には限界があると考えられる。一方、小型の霊長類であるコモンマーモセットは、遺伝子改変技術など、実験動物として既に確立されており（Sasaki, *et. al.*, **Nature** 459:523, 2009）、さらにわれわれのこれまでの研究結果から、腸内細菌叢や腸内代謝物質プロファイルはヒトに類似していることが明らかになっていることから、ヒトへの応用を将来的な目標とし、コモンマーモセットを用いた腸内エコシステムの人為的修飾による疾患治療・体質改善技術の開発を目的とした。

３．研究の方法

本研究では、霊長類での腸内エコシステム制御技術を確立するため、コモンマーモセットを実験対象動物とし、①抗生物質投与によるコモンマーモセット腸内細菌叢の除去条件の検討、②腸内細菌叢除去コモンマーモセットへの腸内細菌叢移植試験と統合オミクスによる腸内環境評価、③病態コモンマーモセットへの抗生物質投与・正常腸内細菌叢移植による病態治療試験を行った。

４．研究成果

コモンマーモセットの腸内細菌叢を除去するため、4 種混合抗生物質カクテルを 1 日 2 回、3 日間経口投与したところ、腸内細菌叢を十分除去できることが明らかとなった。次にこの腸内細菌叢除去コモンマーモセットへ、正常コモンマーモセットの便細菌叢を移植し、その後の腸内環境をメタボロゲノミクスにより評価した。その結果、移植直後は投与したドナーコモンマーモセットの腸内細菌叢に類似していたが、時間経過とともにそれらは変

化することが明らかとなった。本手法（抗生物質投与＋正常便細菌叢移植）を用いて、慢性下痢症を発症しているコモンマーモセット 1 匹への正常便細菌叢移植による治療効果を検討したところ、下痢症状が改善されたことから、少数例ではあるがその効果が認められた。ヒト大腸炎患者への便細菌叢移植についても、抗生物質治療と併用するとその効果が高いことが示唆されていることから、コモンマーモセットを用いて確立する腸内エコシステム制御技術は、将来的にはヒトへの応用に繋がると考えられる。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

1. Murakami, S., Goto, Y., Ito, K., Hayasaka, S., Kurihara, S., Soga, T., Tomita, M., *Fukuda, S. The consumption of bicarbonate-rich mineral water improves glycemic control. **Evid. Based Complement Alternat. Med.** 2015: 824395, 2015. **査読有**
2. Sugahara, H., Odamaki, T., Fukuda, S., Kato, T., Xiao, J.Z., Abe, F., Kikuchi, J., Ohno, H. Probiotic *Bifidobacterium longum* alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. **Sci. Rep.** 5: 13548, 2015. **査読有**
3. Tsurumaki, M., Kotake, M., Iwasaki, M., Saito, M., Tanaka, K., Aw, W., *Fukuda, S., Tomita, M. (*corresponding author) The application of omics technologies in the functional evaluation of inulin and inulin-containing prebiotics dietary supplementation. **Nutri. Diabetes** 5: e185, 2015. **査読有**
4. †Aw, W. and †*Fukuda, S. (†co-first and *corresponding author) An integrated outlook on the metagenome and metabolome of intestinal diseases. **Diseases** 3: 341-359, 2015. **査読有**
5. 福田真嗣　メタボロゲノミクスが解き明かす腸内細菌叢の機能、**腸内細菌学雑誌**、29: 145-155, 2015. **査読無**
6. 福田真嗣　代謝疾患の理解に向けた腸内エコシステムのメタボロゲノミクス研究、**内分泌・糖尿病・代謝疾患**、41：398-404, 2015. **査読無**

〔学会発表〕（計 18 件）

1. 福田真嗣　腸内エコシステムの制御による新たな健康維持基盤技術の創出　日本農芸化学会 2016 年度大会、札幌コンベンションセンター（北海道）、2016 年 3 月 27-30 日　招待講演
2. 福田真嗣　腸内環境の制御による新たな健康維持基盤技術の創出　第 7 回泌尿器抗加齢医学研究会、梅田スカイビル（大阪）、2015 年 12 月 13 日　招待講演
3. 福田真嗣　メタボロゲノミクスによる腸内細菌叢の機能理解　日本アレルギー学会 第 2 回総合アレルギー講習会、パシフィコ横浜（神奈川）、2015 年 12 月 12-13 日　招待講演
4. 福田真嗣　腸内細菌叢由来代謝産物がもたらす生体恒常性維持機構　第 38 回日本分子生物学会/第 88 回日本生化学合同大会、神戸ポートアイランド（兵庫）、2015 年 12 月 1-4 日　招待講演
5. Fukuda, S. Gut microbiota-derived metabolites shape host physiological homeostasis. The 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong, China, November 21-22nd, 2015. **招待講演**
6. Fukuda, S. Shedding light on the function

of gut microbiota, another organ in our body. Asia Dry Eye Summit 2015, Hotel Chinzanso Tokyo, October 30-31, 2015. **招待講演**

7. 福田真嗣　**腸内微生物発酵の制御による新たな健康維持基盤技術の創出　第 67 回日本生物工学会大会 2015、城山観光ホテル（鹿児島）、2015 年 10 月 26-28 日　招待講演**
8. 福田真嗣　**腸内エコシステムの制御による新たな健康維持基盤技術の創出 日本微生物生態学会第 30 回大会、土浦亀城プラザ（茨城）、2015 年 10 月 18-20 日　招待講演**
9. 福田真嗣　**腸内発酵代謝産物がもたらす宿主恒常性維持機構　第 22 回日本未病システム学会、北海道大学（北海道）、2015 年 10 月 11-12 日　招待講演**
10. 福田真嗣　**腸内細菌叢由来代謝産物がもたらす生体恒常性維持機構　第 74 回日本癌学会学術集会、名古屋国際会議場（愛知）、2015 年 10 月 8-10 日　招待講演**
11. 福田真嗣　**腸内細菌叢由来代謝産物がもたらす生体恒常性維持機構　第 53 回日本生物物理学会年会、金沢大学（石川）、2015 年 9 月 13-15 日　招待講演**
12. 福田真嗣　**腸内細菌叢がもたらす生体恒常性と疾患　第 6 回** Molecular Cardiovascular Conference II (MCCII)**、ヒルトン福岡シーホーク（福岡）、2015 年 9 月 4-5 日　招待講演**
13. 福田真嗣　**腸内環境の制御による新たな疾患予防・治療戦略** Japan Analytical and Scientific Instruments Show (JASIS) 2015**、幕張メッセ国際会議場（千葉）、2015 年 9 月 2-4 日　招待講演**
14. Fukuda, S. Shedding light on the function of gut microbiota, another organ in our body. 2015 **年日本数理生物学会/日中韓数理生物学コロキウム合同大会、同志社大学（京都）、2015 年 8 月 26-29 日　招待講演**
15. 福田真嗣　**メタボロゲノミクスによる腸内エコシステムの機能理解　第 4 回** NGS **現場の会、つくば国際会議場（茨城）、2015 年 7 月 1-3 日　招待講演**
16. 福田真嗣　**腸内細菌叢由来代謝物質による生体修飾機構　第 19 回腸内細菌学会、北里大学（東京）、2015 年 6 月 18-19 日　招待講演**
17. 福田真嗣　**メタボロゲノミクスによる腸内エコシステムの機能理解　第 15 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム、福岡国際会議場（福岡）、2015 年 5 月 29-31 日　招待講演**
18. Fukuda, S. Shedding light on the function of gut microbiota, another organ in our body. 2015 International Meeting of Microbiological Society Korea (MSK), Changwon, Korea, April 15-18, 2015. **招待講演**

〔その他〕

ホームページ等

http://www.iab.keio.ac.jp/

６．研究組織

（1）研究代表者

福田 真嗣（FUKUDA, Shinji）

慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任准教授

研究者番号：80435677

（2）連携研究者

佐々木えりか（SASAKI, Erika）

公益財団法人実験動物中央研究所・応用発生学研究センター・センター長

研究者番号：70390739