

腸内細菌叢と肺Mycobacterium Avium Complex症の 関係についての研究

神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野
特命助教 永野 達也

(共同研究者)

神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 特命助教 桂田 直子
神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 大学院生 関谷 怜奈

はじめに

肺Mycobacterium Avium Complex症（以下、肺MAC症）は、近年増加している呼吸器感染症である。進行性の難治性疾患で呼吸不全に至ることも多く、疾患進展の解明および治療法の開発が強く望まれている。肺MAC症は、MAC菌（*Mycobacterium avium complex*）に対する過剰な免疫反応により病気が発症・悪化することが知られているが⁽¹⁾、免疫反応の違いが何に起因するのかは明らかになっていない。

人の腸管内には500～1,000種類、100兆個以上の共生細菌が常在しており、腸内細菌叢を形成している⁽²⁾。腸内細菌叢の構成は食生活などの生活習慣に大きく依存しており各個人では比較的安定しているが、異なる生活習慣を有する個人間ではその構成が著しく異なっている。腸内細菌叢は肥満、II型糖尿病、炎症性腸疾患、自己免疫性疾患、神経疾患を含むさまざまな疾患の発症と密接に関連していることが最近の研究から判明しつつある。ヒトの腸内細菌叢と肺MAC症との関連について解析した報告は見られないため、調査のために本研究を立案した。本研究では肺MAC症患者と健常ボランティアの糞便と血液、唾液を採取し、メタゲノム解析で糞便中の微生物の系統組成を明らかにする。メタボローム解析を用いて糞便と血液の代謝産物を測定し、マイクロアレイ法を用いて血液・唾液のサイトカイン定量を行い、肺MAC患者と健常者での違いを調べる。

結 果

患者3名（Pt 001-003）は、いずれも非喫煙者の女性で、症状は咳嗽のみであった。胸部CT画像ではいずれも小結節・気管支拡張型を呈しており、空洞影は認めなかった。また原因菌の内訳は、Pt001,002：*Mycobacterium Intracellulare*, Pt003：*Mycobacterium Avium*であった。患者より採取した糞便に関して、提携施設である国立医薬基盤研究所において菌叢のメタゲノム解析を行い、1検体あたり平均589菌種が同定された（表1）。また、詳細な細菌叢の構成を図1に示す。

(表1)

ID	OTU数 (同定された菌種の数)
Pt001	436
Pt002	574
Pt003	758

(図1)



考 察

冠動脈疾患と腸内細菌叢の関係を明らかにした先行研究⁽³⁾では、健常成人の腸内細菌叢に占める*Bacteroides*属の構成割合が40%であったが、冠動脈疾患患者では*Bacteroides*属の減少がみられた。我々の解析ではPt001,Pt002では*Bacteroides*属の減少がみられたが、Pt003では認めなかった。

本研究の主目的は、腸内細菌叢の構成不均衡状態が誘導するTh17の活性化を介した肺MAC症の発症および悪化の機構を明らかにし、さらにTh17を誘導する腸内細菌叢を標的とした治療を行うことで、肺MAC症の改善につながるのかを明らかにすることである。これまで、肺MAC症患者の腸内細菌叢の構成菌を調査した研究はなく、本研究を行うことは、いまだ決定的な治療法がない肺MAC症に対する、革新的な治療法の開発につながる。また、疾病の原因となる腸内細菌叢の変化を見出すことは、他の様々な疾患の克服にも役立つものと期待される。

要 約

現時点では少数例の集積であるが、肺MAC症患者の腸内細菌叢中の*Bacteroides*属は減少傾向にある。また、腸内細菌叢のメタゲノム解析は順調に施行可能である。今後も引き続き患者データを集積していく必要があり、本研究は肺MAC症に対する革新的な治療法の開発につながると期待される。

文 献

1. Hibiya K, Tateyama M, Fujita J. Immunological Background on NTM. *Kekkaku*, 88 : 802 – 5,2013
2. Junjie Q, Ruiqiang L, Jeroen R, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464:59 – 65,2010
3. Emoto T *et al.* Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thoromb.* 23:908 – 921, 2016