

第14回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

小栗典明

杏林大学医学部消化器内科学教室

この度は、第14回杏林医学会研究奨励を賜り、誠に光栄に存じます。杏林医学会の関係者の皆様、並びにご選考いただきました先生方に心より感謝申し上げます。本研究の計画立案から遂行、そして成果の発表に至るまで終始ご指導を賜りました消化器内科学教室の久松理一教授、三好潤准教授に深甚なる謝意を表します。また、研究遂行に際して多大なるご助力をいただきました総合医療学の大崎敬子先生をはじめ、共同研究者の皆様にもこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

今回の受賞対象論文は「*Akkermansia muciniphila* in the small intestine improves liver fibrosis in a murine liver cirrhosis model. NPJ Biofilms Microbiomes. 2024 Sep 16; 10 (1): 81.」です。本研究では、これまで十分に検討されてこなかった小腸細菌叢が肝線維化の病態形成に関与する可能性を明らかにし、その相互作用を「small intestine-liver axis」として新たに提唱しました。

肝線維化およびその進行した病態である肝硬変(LC)は、肝疾患の終末像として臨床的にも大きな問題です¹⁾。これまで、腸内細菌叢と肝臓との相互作用は「gut-liver axis」として注目され、腸内細菌叢が肝疾患に関連する可能性が示唆されてきました²⁾。LCに合併する肝性脳症などの病態では、アンモニアなど腸内細菌由来の代謝産物が病態進展に関与し、腸内細菌叢の制御が治療標的とされています。臨床的には腸管非吸収性抗菌薬リファキシミン(RFX)が使用され、臨床症状の改善が報告³⁾されていますが、従来の糞便を用いた細菌叢解析ではその作用部位や機序が十分に解明されていませんでした。我々は、消化管の各部位により細菌叢の構成や代謝機能が異なるという点に着目しました。大腸のみならず、小腸にも固有の細菌叢が存在し、宿主の免疫や代謝に密接に関与しているとされますが、小腸細菌叢はサンプリングの難しさなどの技術的制約から研究が遅れており、肝疾患との関連については不明な点が多く残されていました。

我々はこの課題に対して、LCマウスを用い、消化管全体を縦断的に解析する独自の研究デザインを採用しました。その結果、RFXの投与により主に小腸細菌叢の構成が変化することを見出しました。さらに、肝線維化の改善度と小腸内の特定細菌属との間に有意な関連を認め、その中でもヒトにも共生する細菌種*Akkermansia muciniphila*に注目しました。さらに、本菌をLCマウスに投与することで、小腸細菌叢の構成が変化し肝線維化が改善することを明らかにしました。この成果は、これまで知見の少なかった小腸細菌叢が、肝疾患の病態制御において重要な役割を担っている可能性を示した点に大きな意義があります。また、従来の「gut-liver axis」概念を拡張し、小腸を中心とする「small intestine-liver axis」という新たな枠組みを提唱した点でも新規性を有します。

現在我々は、本研究で得られた知見を臨床応用へと発展させるべく、ヒトにおける小腸細菌叢の解析を進めています。小腸は栄養吸収の場であるのみならず、免疫細胞が集積する重要な臓器でもあり、その微生物叢の変化が全身の代謝や免疫応答、さらには代謝疾患・神経疾患・炎症性腸疾患など多岐にわたる病態に関与している可能性が示唆されています^{4,5)}。本研究を契機として、小腸細菌叢を標的とした新たな治療戦略の確立に向けた研究が発展していくことが期待されます。

参考文献

- 1) Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Taniai M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021 Jul; 56(7): 593-619.
- 2) Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. Nat Rev Microbiol. 2023 Nov; 21(11): 719-733.

- 3) Suzuki K, Endo R, Takikawa Y, Moriyasu F, Aoyagi Y, Moriwaki H, Terai S, Sakaida I, Sakai Y, Nishiguchi S, Ishikawa T, Takagi H, Naganuma A, Genda T, Ichida T, Takaguchi K, Miyazawa K, Okita K. Efficacy and safety of rifaximin in Japanese patients with hepatic encephalopathy: A phase II/III, multicenter, randomized, evaluator-blinded, active-controlled trial and a phase III, multicenter, open trial. *Hepatol Res.* 2018 May; 48(6): 411-423.
- 4) Yersin S, Vonaesch P. Small intestinal microbiota: from taxonomic composition to metabolism. *Trends Microbiol.* 2024 Oct; 32(10): 970-983.
- 5) Ruigrok RAAA, Weersma RK, Vich Vila A. The emerging role of the small intestinal microbiota in human health and disease. *Gut Microbes.* 2023 Jan-Dec; 15(1): 2201155.