

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09365

研究課題名(和文)メタゲノム解析からみた長期プロトンポンプ阻害薬使用が消化管細菌叢に及ぼす影響

研究課題名(英文)The Effect of Proton-Pump Inhibitors on the Gut Microbiota by Metagenome Approach

研究代表者

永田 尚義(Nagata, Naoyoshi)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10562788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：PPIとPotassium competitive acid blockers (PCAB)は、口腔内由来の菌種が腸内で増加しその菌種変動は極めて類似していた。一方、H2RAは、PPIやPCABと重複している菌種は少なく、腸内細菌の変動個数も乏しかった。また、PPI使用に伴い多剤耐性菌(ESKAPE病原菌)の割合が腸内で増加した。さらに、腸内細菌の機能遺伝子情報解析を行い、PPIとPCABはともに細菌のアミノ酸代謝、炭水化物代謝、ビタミン代謝が関連する細菌の遺伝子群が亢進している所見を認めた。PPI使用後、口腔内由来の細菌の増加や病原菌が増加したが、PPI中断に伴いこれらの菌種は減少した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤の中でも消化器系の薬剤、とくにPPIやPCABなど薬剤が最も影響度が強い。PPIやPCAB使用に伴う腸内細菌叢への影響は、ほか薬剤併用による相加的效果、口腔内細菌の流入、細菌が担う食物代謝機能の更新、日和見菌増加などの広範囲に認められた。胃酸分泌抑制薬による腸内環境への負の影響を示唆するものであり、適正な薬剤投与の適応や投与期間を見直す意義が強調された。

研究成果の概要(英文)：Relationships between gut microbiota and PPIs, potassium competitive acid blockers (PCABs), and histamine H2 receptor antagonist (H2RA) use were examined. We found microbial signatures of PPI and PCAB were substantially overlapped, but not H2RA. Moreover, the proportion of multidrug-resistant bacteria (ESKAPE pathogens), which cause opportunistic infections, increased in the gut with PPI use, but not H2RA. A comprehensive microbial functional analysis identified more than 10,000 functional genes, among which PPI and PCAB were both characterized by findings of an elevated gene cluster related to amino acid metabolism, carbohydrate metabolism, and vitamin metabolism, but not H2RA. Administration of PPI showed an increase in bacteria of oral origin and pathogens after PPI use, but these species decreased with PPI discontinuation.

研究分野：マイクロバイオーーム

キーワード：腸内細菌 口腔内細菌 機能代謝遺伝子 KEGG マイクロバイオーーム 薬剤使用 多剤併用

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

プロトンポンプ阻害薬は幅広く使用されるが長期使用に伴う副作用が問題である。プロトンポンプ阻害薬(以下PPI)は、上部消化管疾患の予防、治療の有効性から全世界で幅広く使用されているが、一旦使用されると長期間になることも多く、その長期副作用として様々な疾患発症リスクが報告されている。例えば、*C.difficile* 腸炎、小腸細菌異常増殖症(SIBO)、肝硬変患者の特発性細菌性腹膜炎などの疾患はPPI未使用者と比べてPPI長期投与患者がリスクとなることが証明されている。

これまでのPPI使用と細菌叢を調べた研究は、16SrRNA解析方により細菌叢の変化であった。ショットガンシーケンスにより、腸内細菌を種レベルまで同定することが可能であり、さらに細菌の機能代謝遺伝子を網羅的に同定することができる。胃酸分泌抑制薬に伴う腸内環境を詳細かつ深く理解するためにはショットガンメタゲノム解析が必要不可欠である。

2. 研究の目的

(1)大規模日本人腸内細菌データベースを構築し、PPI長期内服患者と非内服患者の糞便中の腸内細菌叢の違いをメタゲノム解析で調べ、PPI長期内服患者に特徴的な腸内細菌種の増加または減少を明らかにする。

(2)PPIの投与前と投与後における消化管の微生物叢の変化を調べ、横断研究の結果の妥当性を検証する。さらに、PPI内服中の患者が内服を中止した場合、腸内細菌が内服前の菌叢状態に回復するかを調べる。

3. 研究の方法

日本人を対象とした大規模腸内マイクロバイームデータベース: Japanese 4D (Disease Drug Diet Daily life) microbiome cohort を構築した(Gastroenterology.2022;163:1038-1052)。具体的には、詳細な問診情報から収集した生活習慣、消化器症状、薬剤、既往歴などの情報、そしてカルテ情報から収集した疾患、薬剤、手術歴、検査値などの情報を統合したメタデータを構築した。さらに、糞便のショットガンメタゲノム解析やメタボローム解析をおこない、腸内環境データベースを構築した。そしてメタデータ・メタゲノムデータ・メタボロームデータなどを統合した。今回、このJapanese 4D microbiome cohort データから、4,198例を対象に腸内細菌叢に影響を及ぼす因子を網羅的に解析した。

4. 研究成果

(1)日本人の腸内細菌叢の影響因子を、交絡因子を組み入れて多変量解析したところ、薬剤投与が最も細菌叢に影響を及ぼし、次いで病気、身体測定因子(年齢、性別、体格など)食習慣、生活習慣(アルコール、喫煙など)運動の順であった。薬剤は、食習慣、生活習慣、運動の3倍以上も影響を及ぼすことが判明した(Gastroenterology.2022;163:1038-1052)。また、この影響度の強さは、Species(種)レベル、属レベル、KEGG Orthology(菌の機能代謝遺伝子)レベルで解析しても同様な結果であった。さらに、菌を宿主とするバクテリオファージの集団(Gurvirome)で調べてみても薬剤使用は最も影響を及ぼす因子と判明した(Nat Commun.2022;13(1):5252)。

次に、薬剤の中でどのような分類が腸内細菌叢に影響するのかを検討した。メタデータを交絡因子として組み入れた多変量解析を行ったところ、消化器系薬(胃酸分泌抑制薬、便秘薬、整腸剤など)、糖尿病薬(-GIやメトホルミンなど)、抗生物質、抗血栓薬、心血管系の治療薬の順で影響度が高いことが判明した(Gastroenterology.2022;163:1038-1052)。これら薬剤の他に、抗がん剤や免疫調整薬、筋・骨格系の治療薬、泌尿器系の治療薬やホルモン剤、呼吸器治療薬も影響を及ぼすことが分かった。

以上の結果から、ヒトの腸内細菌研究を実施する場合は、抗生剤以外の薬剤情報も収集すべきと考えられた。また、身体測定因子や食習慣だけでなく、薬剤情報を交絡因子として入れた多変量解析から、病気と腸内細菌との関連を見出す必要があると考えられた。

次に、消化器系の薬剤の中で調べてみると、胃酸分泌抑制薬が最も腸内細菌叢に影響を及ぼした。そこで、胃酸分泌抑制薬の種類における腸内細菌叢への影響度の違いに注目し、PPI、Potassium competitive acid blockers(PCAB)、histamine H2 receptor antagonist(H2RA)と腸内細菌叢への関連を調べた。PPIとPCABは、複数の口腔内細菌種が腸内で増加している所見を認め、その菌種変動は極めて類似していた(Gastroenterology.2022;163:1038-1052)。一方、H2RAは、PPIやPCABと重複している菌種は少なく、腸内細菌の変動個数も乏しかった。また、PPI使用に伴い、日和見感染症の原因となる多剤耐性菌(ESKAPE病原菌)の割合が腸内で増加した。さらに、腸内細菌の網羅的機能遺伝子情報解析を行い1万以上の機能遺伝子を同定したが、中でもPPIと

PCAB はともに細菌のアミノ酸代謝が関連する遺伝子群が亢進している所見が特徴的であった。一方、H2RA ではほとんど認めなかった。

(2) 横断研究の結果の妥当性を検証するため、PPI の投与前と投与後における消化管の微生物叢の変化を調べた。同一被験者において2回の便採取をおこない、まずPPI未使用の被験者が使用した場合の細菌叢を見たところ、横断研究で見られた口腔内由来の細菌の増加や病原菌が増加した所見が得られた。さらに、PPIを投与中の患者でPPIを中断可能であった症例の前後比較を調べたところ、PPIで変動した菌種のいくつかが有意に減少することを発見した。これらの結果は、横断研究の結果と一致しており、実際に薬剤が原因となって腸内細菌叢が変化すること、PPI使用を中断することで細菌叢を元に戻せることが分かった。つまり、ヒト研究から因果関係を証明することができた。

まとめと研究の波及効果

世界に類を見ない情報量と多数例の解析から、薬剤が及ぼす腸内マイクロバイオームへの広範囲な影響を見出した。薬剤の中でも消化器系の薬剤、とくにPPIやPCABなど薬剤が最も影響度が強かった。PPIやPCAB使用に伴う腸内細菌叢への影響は、他薬剤併用による相加的效果、口腔内細菌の流入、病原菌増加などの広範囲に認められた。この結果は、不必要な胃酸分泌抑制薬の使用は腸内環境の多大な影響及ぼすため、その適応や投与期間を見直す臨床的意義を強調するものである。そして、今回の研究結果は、どの薬剤がどの程度腸内細菌叢に影響するのかを検索できるカタログ(辞書)を提供したことになり、医師や患者が薬剤選択をする上で有用な知見となり得る。また、薬剤により増加もしくは減少した特定の腸内細菌が、長期薬剤使用や多剤併用により生じる副作用を予測するバイオマーカーになる可能性がある。さらに、特定の腸内細菌をターゲットとした薬剤関連疾患の発症予防や治療法の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, Hisada Y, Imbe K, Miyoshi-Akiyama T, Suda W, Kimura M, Aoki R, Sekine K, Ohsugi M, Miki K, Osawa T, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Estudillo L, Malats N, Trebicka J, Kersting S, Langheinrich M, Bork P, Uemura N, Itoi T, Kawai T.	4. 巻 EPUB
2. 論文標題 Metagenomic identification of microbial signatures predicting pancreatic cancer from a multinational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 EPUB
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2022.03.054.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo H, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Watanabe K.	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytica infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Infect Dis	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciaa820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata N, Niikura R, Ishii N, Kaise M, Omata F, Tominaga N, Kitagawa T, Ikeya T, Kobayashi K, Furumoto Y, Narasaka T, Iwata E, Sugimoto M, Itoi T, Uemura N, Kawai T	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Cumulative evidence for reducing recurrence of colonic diverticular bleeding using endoscopic clipping versus band ligation: Systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niikura R, Nagata N, Yamada A, Honda T, Hasatani K, Ishii N, Shiratori Y, Doyama H, Nishida T, Sumiyoshi T, Fujita T, Kiyotoki S, Yada T, Yamamoto K, Shinozaki T, Takata M, Mikami T, Mabe K, Hara K, Fujishiro M, Koike K	4. 巻 158
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2019.09.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata Naoyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of storage temperature, storage time, and Cary-Blair transport medium on the stability of the gut microbiota	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Discov Ther	6. 最初と最後の頁 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2019.01071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagata N, Tohya M, Fukuda S, Suda W, Nishijima S, Takeuchi F, Ohsugi M, Tsujimoto T, Nakamura T, Shimomura A, Yanagisawa N, Hisada Y, Watanabe K, Imbe K, Akiyama J, Mizokami M, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 4042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40182-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naoyoshi Nagata, Suguru Nishijima, Tohru Miyoshi-Akiyama, Yasushi Kojima, Moto Kimura, Ryo Aoki, Mitsuru Ohsugi, Kohjiro Ueki, Kuniko Miki, Eri Iwata, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari, Shinichi Oka, Masashi Mizokami, Takao Itoi, Takashi Kawai, Naomi Uemura, Masahira Hattori	4. 巻 163
2. 論文標題 Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1038-1052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2022.06.070.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 永田尚義
2. 発表標題 日本人の大規模メタゲノム解析から明らかにする薬剤が及ぼす腸内細菌叢変化
3. 学会等名 第94回 細菌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田尚義
2. 発表標題 腸内細菌と健康
3. 学会等名 第100回日本消化器内視鏡学会総会市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田尚義
2. 発表標題 ショットガンメタゲノム解析による腸内細菌と消化器疾患との関連
3. 学会等名 第62回日本人類遺伝学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠矢真理、西嶋傑、永田尚義
2. 発表標題 メタゲノムデータを用いた日本人腸内細菌叢と食・生活習慣の関連解析
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田 尚義、服部 正平、河合 隆
2. 発表標題 大規模メタゲノム解析から明らかにする疾患と治療薬の腸内細菌叢への影響
3. 学会等名 第30回 日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------