

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08395

研究課題名(和文)ピロリ菌除菌療法における腸内エコシステム破綻のメカニズムと制御

研究課題名(英文) Mechanism and control of collapse of gut microbiota caused by Helicobacter pylori eradication

研究代表者

岡田 裕之 (Okada, Hiroyuki)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授

研究者番号：60263563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：若年成人におけるH.pylori除菌前後の腸内細菌叢の変化を検討する目的で現感染10人の除菌前、除菌1週間後、および2ヶ月後の糞便を収集した。糞便の核酸を抽出し、糞便細菌叢解析を行った。除菌直後はFirmicutesが増加した。Proteobacteriaは除菌直後に5人で増加したが、2ヶ月には元に戻った。dysbiosisは認めなかった。除菌1週間後において一時的に多様性の低下は認められたが、2ヶ月後には改善した。Klebsiellaは除菌1週間後に増加したが、2ヶ月後には元に戻った。若年成人におけるH.pylori除菌はdysbiosisを起こすことなく安全に行うことができることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Helicobacter pylori (H.pylori)除菌は胃癌発症を抑制することが示されている。さらに胃癌発症の母地となる萎縮性胃炎の進行していない青少年期のH.pylori除菌が発症抑制効果が大きいと報告されているが、若年成人における除菌による腸内細菌叢の変化については明らかにされていなかった。今回の研究で若年成人における若年成人除菌はdysbiosisを起こすことなく安全に行うことができることが示された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to examine changes in the gut microbiota before and after H. pylori eradication in young adults. The stool specimens of the ten patients average 19.8 years were collected before, 2 weeks after, and 2 months after H. pylori eradication. Then, the bacterial composition at the phylum and genus levels and  $\alpha$ -diversity were analyzed. No significant changes were observed in the relative abundance of Firmicutes after eradication. Although the number of Proteobacteria increased in five patients 2 weeks after eradication, the altered ratio returned to the former levels after 2 months; dysbiosis was not observed. The  $\alpha$ -diversity transiently decreased 2 weeks after eradication in several patients. Additionally, Klebsiella strains transiently increased 2 weeks after eradication and returned to the baseline level after 2 months. We consider that H. pylori eradication can safely be performed even in young adults without concern for dysbiosis of the gut microbiota.

研究分野：消化器内科

キーワード：腸内細菌叢 若年成人 Helicobacter pylori 除菌 多様性 dysbiosis

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

#### 1. 研究開始当初の背景

*Helicobacter pylori* (*H.pylori*)除菌は胃癌発症を抑制することが示されている。さらに胃癌発症の母地となる萎縮性胃炎の進行していない青少年期の *H.pylori* 除菌が発症抑制効果が大きいと期待されている。中学生、高校生の子世代における除菌治療も大きな有害事象なく行えるとの報告もされている。一方で腸内細菌叢の変化がさまざまな疾患の病因となる。抗菌剤を用いた *H.pylori* 除菌は腸内細菌叢に影響を及ぼし *dysbiosis* を引き起こす可能性がある。健康成人に対する *H.pylori* 除菌後の腸内細菌叢については既報が散見され、腸内細菌の多様性は除菌後速やかに低下するが、種の多様性は長期間維持されると報告されている。また、経過観察では多様性の変化もその後、除菌前の状態に戻ると報告されている。若年成人における除菌による腸内細菌叢の変化については少なく十分な検討がなされていない。

#### 2. 研究の目的

若年成人における *H.pylori* 除菌前後の腸内細菌叢の変化を検討する。

#### 3. 研究の方法

2020 年度及び 2021 年度岡山大学新入生の検診時における余剰血清から抗 *H.pylori* 抗体検査にて陽性者を抽出し、外来受診を促し、保険診療として内視鏡検査を行い生検組織検査及び生検組織培養にて *H.pylori* 感染診断を行い、現感染と診断された学生には除菌治療を行った。そのうち同意を得られた学生から除菌前、除菌 1 週間後、および 2 ヶ月後の糞便を収集した。10 人（男性 5 人、女性 5 人）、平均年齢 19.8 歳（18-24）の学生採取した糞便を用いて核酸を抽出し、16SrRNA 遺伝子シーケンスにより糞便細菌叢解析を行い *dysbiosis* を評価した。尚、*dysbiosis* は *Bacteroides* の有意な減少、多様性の低下、そして通常認められない細菌の増加とした。

#### 4. 研究成果

「門」レベルでは主要細菌である *Bacteroides*, *Firmicutes* において除菌治療に関連する変化は認められなかった。除菌直後に *Fusobacteria* は 2 人において、*Proteobacteria* は 5 人において一時的に増加したが、2 ヶ月には元に戻った（図 1）また *dysbiosis* は認めなかった。除菌直後において一時的に多様性の低下は認められたが統計学的に有意なものではなく、2 ヶ月後には改善した。（図 2）*Klebsiella* は除菌前には 2 人において認められたのみであったが、除菌直後には 7 人に認められた。しかし、2 ヶ月後には有意に低下し 4 人においては消失した。2 人において除菌直後一時的に *Fusobacteria* が増加した。（図 3）以上より若年成人における腸内細菌叢は *H.pylori* 除菌により一時的に変化するが *dysbiosis*

を起こすことなく比較的早期に除菌前の状態に復した。

今回の研究で若年成人における若年成人除菌は dysbiosis を起こすことなく安全に行うことができることが示された。

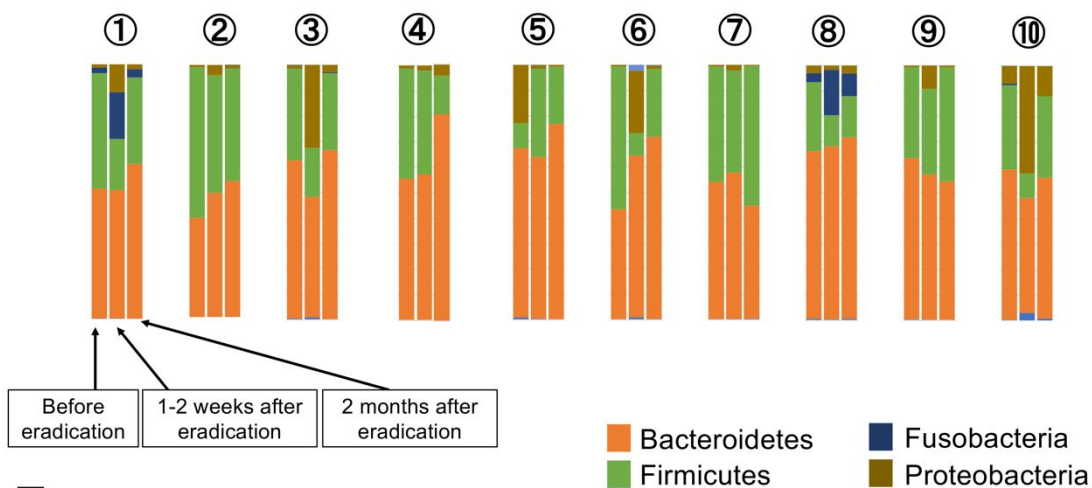


図1

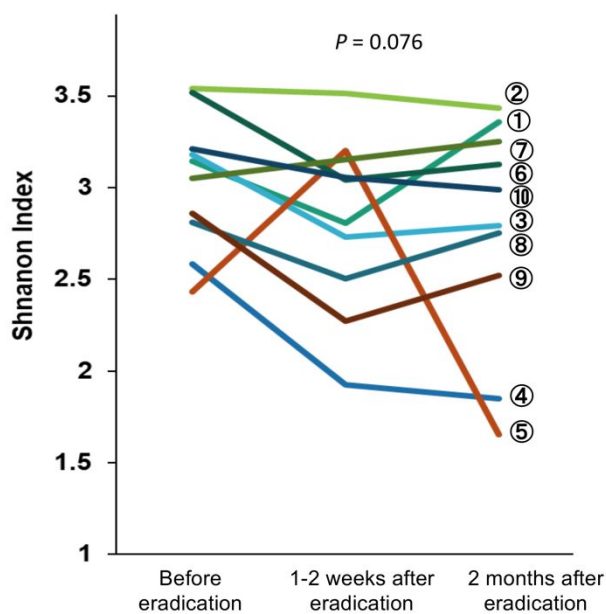
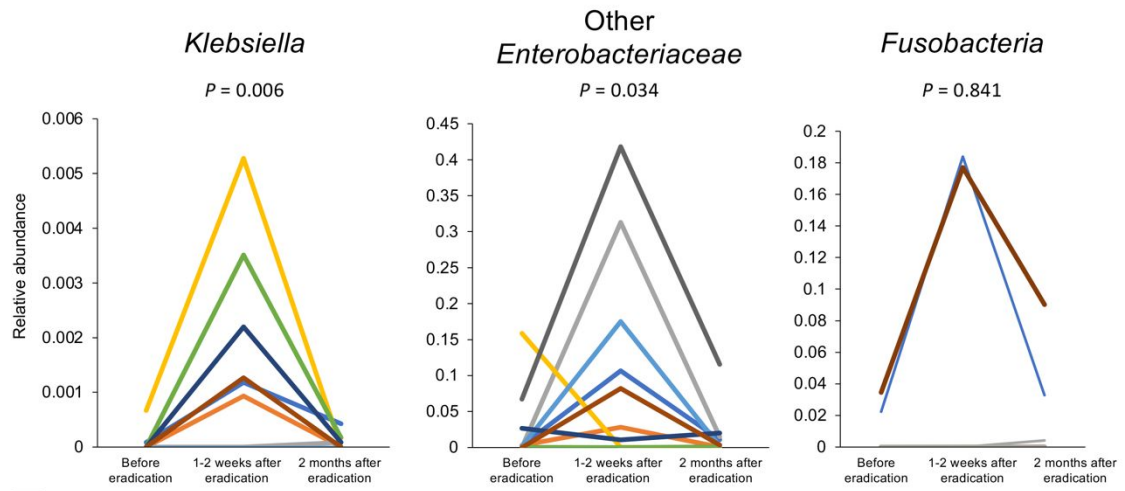


図2



3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡上昇太郎, 後藤和義, 横田憲治, 岡田裕之
2. 発表標題 若年者におけるヘリコバクターピロリ除菌治療による腸内細菌叢の変化についての検討.
3. 学会等名 第28回日本ヘリコバクター学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>[雑誌論文] Transient changes in the gut microbiome after Helicobacter pylori eradication in young adults. (2023/6現在投稿中)</p>
--

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
研究分担者	後藤 和義  (GOTO Kazuyoshi)  (20626593)	岡山大学・医歯薬学域・助教    (15301)	
研究分担者	横田 憲治  (YOKOTA Kenji)  (00243460)	岡山大学・保健学域・教授    (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	松下 治  (MATSUSHITA Osamu)  (00209537)	岡山大学・医歯薬学域・教授    (15301)	
研究分担者	田中 健大  (TANAKA Takehiro)  (70549857)	岡山大学・医歯薬学域・講師    (15301)	
研究分担者	岡上 昇太郎  (OKANOUE Shotaro)  (20839716)	岡山大学・大学病院・医員    (15301)	

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