

プレスリリース

2022年10月11日

東京医科大学 (Tokyo Medical University)
国立国際医療研究センター (National Center for Global Health and Medicine)
理化学研究所 (RIKEN)
江崎グリコ株式会社 (Ezaki Glico Co., Ltd.)

ヒト腸内細菌と代謝物質を介した免疫応答が新型コロナウイルス感染症

および合併症に与える影響を発見：膨大なオミックス情報解析研究

～ウイルス感受性や COVID-19 合併症の個人差の根底に腸内環境の違いが関与の可能性～

【本研究のポイント】

- ✓ COVID-19 や COVID-19 に伴う臓器合併症に特徴的な腸内細菌、腸内代謝物質、サイトカインの変化を同定しました。
- ✓ 「腸内の口腔由来細菌やアミノ酸と過剰な免疫応答との正の関係」や「腸内の短鎖脂肪酸産生菌、糖代謝物質、神経伝達物質と免疫応答との負の関係」など、特定の細菌種や代謝物質を介したユニークな免疫応答が COVID-19 に存在することを発見しました。
- ✓ 細菌や代謝物質を介した免疫応答は COVID-19 の肺合併症・重症者で最も顕著で、次いで凝固障害、腎障害、肝障害で、下痢では極端に少ないことを発見しました。
- ✓ コホート研究にて「個人が有する腸内細菌の割合や代謝物質の濃度が COVID-19 合併症の発症リスクに関係する」ことを証明しました。
- ✓ COVID-19 で変動する菌種は、糖尿病、炎症性腸疾患、PPIとは異なり、関節リウマチとは類似することを発見しました。また、腸内細菌種を組み入れた機械学習法の判別モデルを用いることで COVID-19 とその重症者を高確率で予測することができました。
- ✓ COVID-19 で変動する菌種は日本と香港で類似していましたが、アメリカとは異質であることを発見しました。

COVID-19 患者やその合併症を有する患者ではユニークな腸内環境の変化がみられ、過剰な免疫応答と関わっていることを発見しました。同じ日本人でも新型コロナウイルスの感受性や COVID-19 に伴う合併症リスクの違いがあるのは、腸内環境の個人差が寄与しているかもしれません。腸内環境の個人差はワクチンの効果や副反応の個人差にも影響する可能性があり今後の研究が期待されます。

【概要】

東京医科大学（学長：林由起子／東京都新宿区）消化器内視鏡学分野の永田尚義 准教授と河合隆 主任教授、国立国際医療研究センター（理事長：国土典宏／東京都新宿区）国際感染症センターの石金正裕 医師、木下典子 医師、大曲貴夫 センター長、産学連携推進部の木村基 部長、感染病態研究部の杉山真也 テニユアトラック部長、杉山温人 センター病院長、ゲノム医化学プロジェクトの溝上雅史プロジェクト長、上村直実 国府台病院名誉院長、江崎グリコ株式会社基礎研究室の青木亮 研究員、西嶋智彦 チーフ、井ノ岡博 室長、理化学研究所（理事長：五神 真/埼玉県和光市）生命医科学研究センターの増岡弘晃 特別研究員、竹内直志 特別研究員（研究当時）、須田亙 副チームリーダー、大野博司 チームリーダーらの研究グループは、新型コロナウイルス感染症患者と非感染者の患者の糞便中のマイクロバイオーームとメタボローム、血液中のサイトカインを網羅的に解析し、以下の知見を得ました。本研究成果は「Gastroenterology」（IF= 33.883）のオンライン版に掲載されました（現地時間 2022 年 9 月 24 日公開）。

【研究の背景】

新型コロナウイルス感染症の重症化や合併症の個人差は腸内細菌が鍵の可能性

新型コロナウイルス感染症（以下：COVID-19）の約 8 割が軽症のまま治癒しますが、2 割は重症肺炎となります。重症化は、宿主の過剰な免疫応答「サイトカインストーム」により生じると考えられています。一方、ヒトの腸内には千種類以上にも及ぶ腸内細菌が存在し、菌が作り出す、あるいは分解する代謝物質と共に腸内環境が構築されています。この腸内環境は免疫系を適切にコントロールし私たちの健康を維持する役割を担っています。我々は、新型コロナウイルスの感受性や COVID-19 に伴う重症化・合併症の個人差の根底に腸内環境を介した免疫応答の違いがあるのではないかと考えました。そこで、腸内細菌、その代謝機能、代謝物質などの腸内環境とサイトカイン変動との密接な関係を証明し COVID-19 に及ぼす影響を明らかにすることにしました。

これまでの COVID-19 と腸内細菌研究と解決すべき課題

COVID-19 におけるヒト腸内細菌研究はいくつかの報告がありましたがいくつかの課題が残されていました。第一に、COVID-19 で入院した直後の便や血液を 100 例以上の対象者で調べた研究はありませんでした。COVID-19 の病態と腸内細菌叢と関係性を調べるためには、感染直後または感染に伴う病態がおきる前に糞便や血液を調べるのが重要です。また、腸内細菌叢の変動は個人間の多様性が高いため症例数の担保が必要です。第二に、COVID-19 には肺外合併症が報告されていますが、腸内細菌や免疫応答との関係性は調べられておりませんでした。第三に、COVID-19 群と対照群を比較する際に患者背景のバランスが取られていませんでした。臨床研究では患者は多様な背景を有するため、COVID-19 と腸内細菌叢・代謝物との真の関連を同定するには、病気（ケース）-非病気（コントロール）間で背景因子を同率にする事が重要です。第四に、COVID-19 患者で見られた腸内細菌変動は COVID-19 に特異的であるかについては不明でした。様々な病気で変動する細菌と COVID-19 で変動する細菌を比較検証することが重要です。最後に、COVID-19 で同定された細菌変動が、日本以外の国で異なるのかは不明でした。もし、COVID-19 で特徴的な腸内細菌種が他の病気と判別でき、他国との一致が確認できれば、細菌種を世界的なバイオマーカーとしてウイルス感受性や重症化の予測に利用できるかもしれません。以上から、本研究では、COVID-19 で入院した日本人患者と、年齢、性別、患者背景因子

を 1:1 でマッチした非 COVID-19 コントロール症例、計 224 例において COVID-19 入院直後の特徴的な腸内環境とそれに伴う免疫応答を調べました (図 1)。次に、肺炎を主体とする重症や肺外合併症に特徴的な腸内環境と免疫応答を調べました (図 1)。最後に、COVID-19 で変動する腸内細菌と他の疾患で変動する腸内細菌との一致、日本と香港やアメリカの COVID-19 関連菌種との一致を検証しました。

図 1：本研究で調べた臨床情報、膨大な腸内環境情報、複数のサイトカイン



【本研究で得られた結果・知見】

1. COVID-19 患者に特徴的な腸内細菌、腸内代謝物質、血液サイトカインを複数発見

糞便のショットガンメタゲノムシーケンス解析¹⁾、メタボローム解析²⁾、血液のサイトカイン・ケモカイン解析³⁾ から、それぞれ腸内細菌 2,186 種、微生物の有する機能代謝遺伝子 (KEGG orthology) 7,664 個、腸内代謝物質 169 種、サイトカイン・ケモカイン 70 種を同定し、これらと COVID-19 や合併症との関係性を詳細に調べました (図 1)。まず、COVID-19 患者で顕著 (FDR<0.05) に変化する 55 種の腸内細菌種を同定しました。その菌種の特徴として、口腔由来細菌 (*Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Rothia spp.* など) の増加、*Ruminococcus spp.* の増加、短鎖脂肪酸⁴⁾ を産生する菌 (*Butyricicoccus spp.*, *Dorea spp.*, *Eubacterium spp.*, *Roseburia spp.*, *Bifidobacterium spp.* など) の低下が認められました (図 2)。これら菌種が患者背景によって影響を受けるのかを検証したところ、喫煙者、抗生物質使用者、脂質異常症を有する患者は、それらを有さない患者と比較して、COVID-19 関連菌種の一部の存在量を有意に増加させることが分かりました (詳細は論文中に記載)。

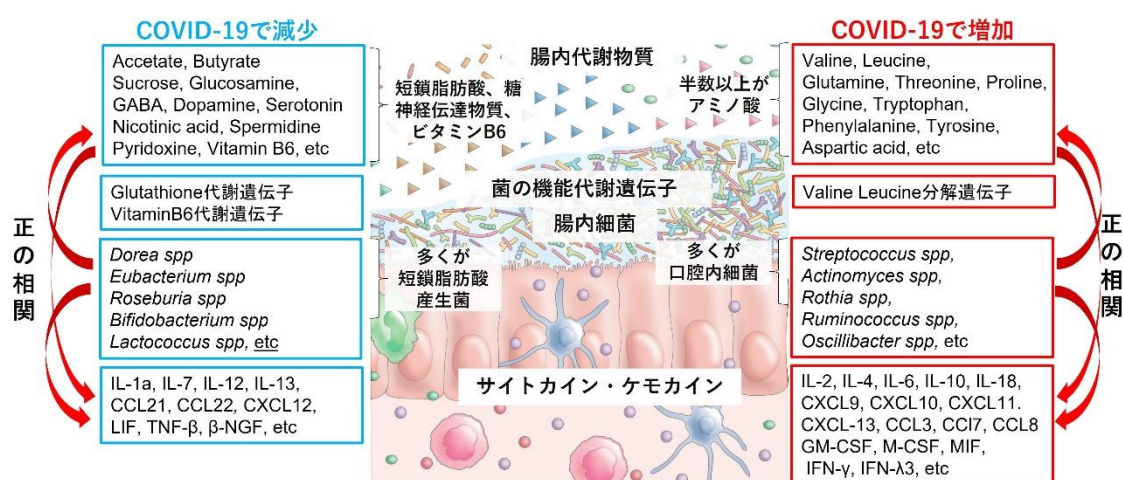
次に、COVID-19 で顕著 (FDR<0.05) に変動する腸内代謝物質 87 種類 (増加 30、減少 57) を同定しました。COVID-19 で増加した腸内代謝物質のうち、半数以上 (53%) がアミノ酸でした (図 2)。一方、減少した腸内代謝物質は、Acetate や Butyrate などの短鎖脂肪酸や Maltose、Sucrose といった糖代謝物質でした。また、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、Dopamine、Serotonin などの神経伝達物質、および神経伝達物質合成に必要な Pyridoxine や Vitamin B6 も COVID-19 で減少することを発見しました (図 2)。

次に、菌が有する代謝機能遺伝子に注目したところ、COVID-19 患者で有意に (P<0.05) 変動する 2,248 個の遺伝子を同定しました。そのうち、Valine、Leucine などの分岐

鎖アミノ酸分解経路や、Spermidine、Putrescine、Ornithine、Glycine などのグルタミン代謝経路、ビタミン B6 代謝経路にかかわる菌の機能遺伝子が増加しており、代謝物質の変化と一致していました（図 2）。この結果は、COVID-19 で検出された腸内代謝物の変化は細菌代謝の変化に起因することを示唆しています。

最後に、COVID-19 で顕著（FDR<0.05）に変動するサイトカイン・ケモカイン 56 個を同定しました。このうち、IL-6、IL-18、CXCL9、CXCL10、CXCL-13、CCL3、GM-CSF などが COVID-19 患者で増加しました（図 2）。この結果は、COVID-19 とサイトカイン変動との関係をまとめた研究報告（J Leukoc Biol 2020;108:17）とほぼ一致していました。一方、IL-12、IL-13、CCL21、CCL22、CXCL12 などのサイトカインが COVID-19 で減少することが判明しました。

図 2：COVID-19患者で変動する腸内細菌種、代謝物質、サイトカインとそれらの相互関係を同定



2. 「腸内細菌-代謝物質-サイトカイン」の特徴的な相互関係が COVID-19 に存在

COVID-19 で特徴的であった腸内細菌変化と代謝物質変化の関係に注目しました。興味深いことに、COVID-19 患者で増加した口腔由来細菌種を含むほとんどの菌種が、COVID-19 患者で増加した様々なアミノ酸と正の相関を示すことが分かりました（図 2）。一方、COVID-19 で減少した短鎖脂肪酸産生菌や *Bifidobacterium* は、COVID-19 で減少した短鎖脂肪酸や糖代謝物質と正の相関を示すことが判明しました（図 2）。さらに、短鎖脂肪酸産生菌や *Bifidobacterium* は神経伝達物質、Pyridoxine や Vitamin B6 とも正の相関を示しました（図 2）。以上から、COVID-19 と対照群の間で明瞭な腸内細菌の変動パターンが見られ、それらの変動はまた、アミノ酸、糖質、神経伝達物質などの特定の代謝産物変動とも密接に関与していることを見出しました。

次に、COVID-19 で特徴的であった腸内細菌・代謝物質変化がサイトカイン動態にも関係しているかを調べました。驚くべきことに、COVID-19 で増加した口腔由来細菌とアミノ酸は、いずれも COVID-19 で上昇した炎症性サイトカイン（IFN-γ、IL-6、CXCL9、CXCL10 など）と有意な正の相関を示し、COVID-19 で減少したサイトカインとは負の相関を示しました（図 2）。興味深いことに、分岐鎖アミノ酸（Valine、Leucine）や Glutamine、Threonine、Proline などのアミノ酸は共有の腸内細菌変動パターンを示し（一致率>72.7%）、また同じサイトカイン変動パターン（一致率>80%）を示しました。この結果は、COVID-19 では、腸内の口腔由来細菌やアミノ酸が過剰な免疫応答を惹起する可能性を示唆しています。一方、COVID-19 で減少した短鎖脂肪酸産生菌と腸内の糖代謝物質、神経伝達物質のいずれも、COVID-19 で上昇した炎症性サイトカインと負の相関を示

し、COVID-19 で減少したサイトカインと正の相関を示しました（図 2）。この結果は、腸内に存在する短鎖脂肪酸産生菌、糖代謝物質、神経伝達物質が COVID-19 における過剰な免疫応答の潜在的な制御因子として機能していることを示唆しています。今回の研究では、COVID-19 に特徴的な腸内細菌の変化、それに対応する代謝物質変化、さらにその両者の変化に対応するサイトカイン変動パターンを複数発見しました。つまり、菌種—代謝物質—サイトカインの相互関係が COVID-19 の病態に密接に関係していることを見出しました。

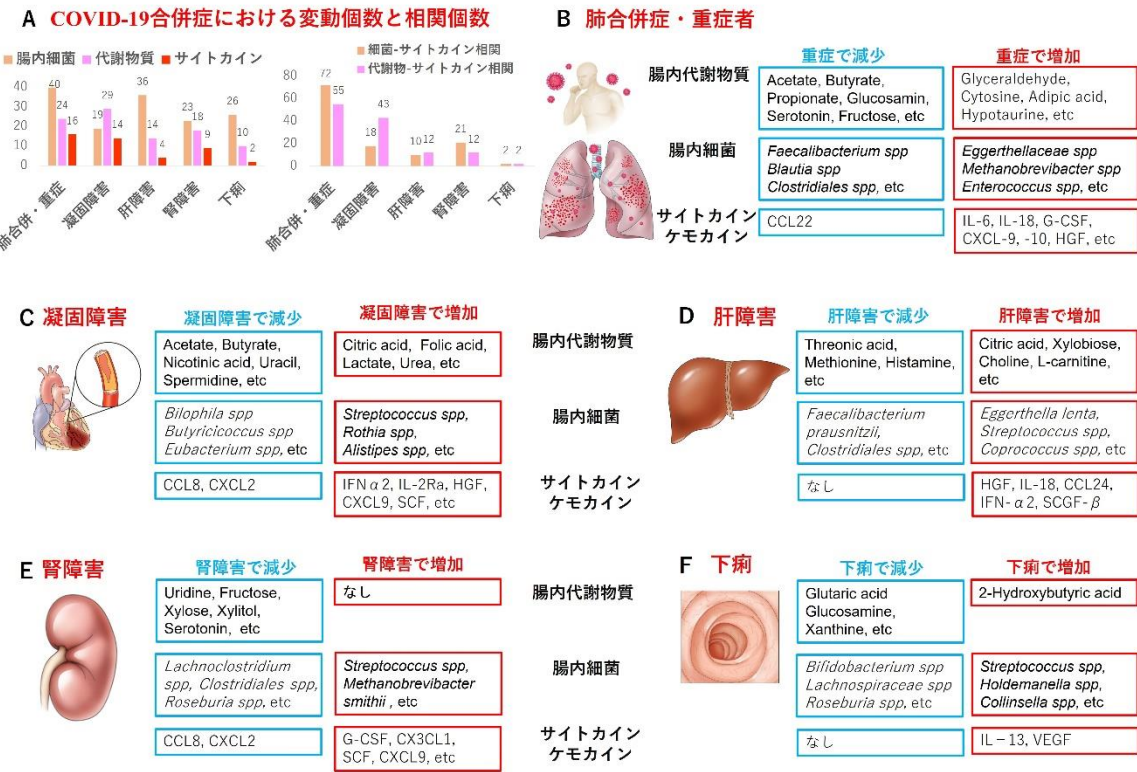
3. 「腸内細菌-代謝物質-サイトカイン」が COVID-19 肺合併症と肺外合併症と関連

COVID-19 では、様々な臓器合併症が起きることが分かっていますが、肺合併症以外の臓器合併症と腸内環境との関係や、その変化に伴う免疫応答との関係は不明のままです。そこで、肺合併症を主体とする重症患者⁵⁾や肺外の合併症を有した患者でこれらの関係性を調べました。COVID-19 の合併症において有意 ($P < 0.05$) に変動した腸内細菌種、代謝物質、サイトカインの個数は、合併症により様々でした（図 3A）。しかし、それぞれの合併症に有意に変動した腸内細菌とサイトカインの相関数、または有意に変動した腸内代謝物質とサイトカインの相関数に注目すると合併症により特徴的なパターンが見られました（図 3B）。すなわち、両者の間で有意 ($P < 0.05$) な相関を示した数は、肺合併症・重症で最も顕著であり、次いで凝固障害、腎障害、肝障害で、下痢では極端に乏しいことを発見しました。これは、腸内細菌や代謝物質を介した免疫応答が臓器障害の部位間で異なることを示しています。また、腸内環境変化を介した免疫応答が、肺合併症のみならず凝固障害、腎障害、肝障害の発症や病態進行にも関係していることが示唆されました。

COVID-19 で顕著に減少した短鎖脂肪酸産生菌は、重症、凝固障害、腎障害、肝障害でも同様に有意に減少することが判明しました（図 3B-E）。また、実際に腸内の短鎖脂肪酸（Acetate や Butyrate）は重症や凝固障害で有意に減少していることを確認できました（図 3B、C）。このように、短鎖脂肪酸は COVID-19 やその合併症の病態に深く関わっていることが分かり、この物質を増やすことで COVID-19 の合併症の治療または予防になる可能性が示唆されました。

次に、菌種—代謝物質—サイトカインの相互関係に注目したところ、腸内細菌-糖代謝物質-サイトカインの相互関係が重症、凝固障害、腎障害、肝障害において共通して存在することを発見しました（図 3B-E）。例えば、重症例で増加した *Enterococcus faecalis* は、Glucose、Galactose、Acetate、Butyrate、Propionate と負の相関があり、これらの代謝物質は CCL22 と正の相関がありました。さらに、この菌種は CCL22 と負の相関を示しました。実際、これら菌種と糖代謝物質の負の関係、菌種とケモカインの負の関係の結果を裏付けるように、重症者ではこれらの糖質や CCL22 の減少が確認されました（詳細は論文中に記載）。同様に、肝障害例で減少した *Faecalibacterium prausnitzii* は、Citric acid と負の相関があり、これは肝細胞増殖因子（HGF）とも正の相関がありました。また、本菌種は HGF と負の相関を示しました。実際、肝障害例では Citric acid と HGF の増加が確認されました。このような 1:1 の関係は他の COVID-19 合併症でも確認することができ、特定の腸内細菌に対応する代謝物変化やサイトカイン変化は COVID-19 合併症の病態に寄与していることが示唆されました。

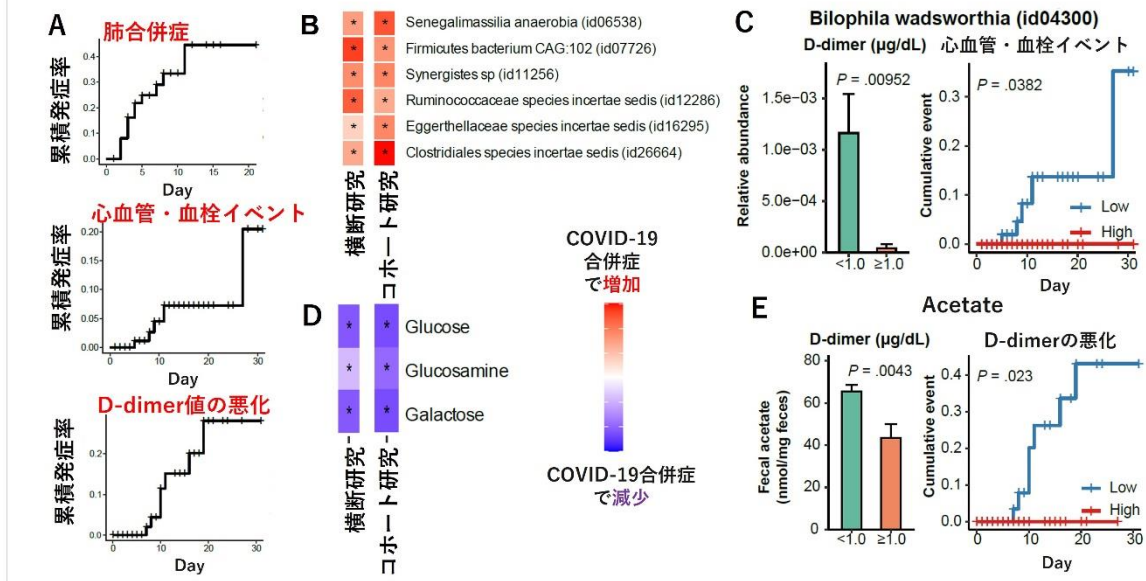
図3：COVID-19の肺合併症および肺外合併症で変動する腸内細菌種、代謝物質、サイトカインを複数同定



4. 個人が有する腸内細菌や代謝物の割合が COVID-19 合併症のリスク：コホート研究

入院直後に採取した糞便中の腸内細菌と代謝物質を同定し、その後 COVID-19 患者を追跡しその後の合併症発症や病態悪化との関係を見る研究（コホート研究）は、横断研究で同定した「腸内細菌や代謝物質の変化」が合併症による二次的なものなのか、それとも合併症の発症に寄与しているのかを区別するのに役立ちます。そこで、入院直後の便採取（ベースラインといいます）後の肺合併症、心血管・血栓イベント、D-dimer 値の悪化の累積発生率を調べました（図4A）。横断研究で同定したいくつかの菌種の割合の高さと肺合併症・重症との間に有意な関連を示しましたが（図4B）、コホート研究において、これら菌種を高い割合で有する患者はその後の肺合併症リスクが有意に高いことを証明しました（図4B）。このような結果は凝固障害でも当てはまり、例えば、横断研究で同定した *Bilophila wadsworthia* の割合の低さと凝固障害（D-dimer 高値）との間で有意な関連があり（図4C）、コホート研究においてこの菌種を低い割合で有する患者は心血管・血栓イベントのリスクが高いこと証明しました（図4C）。同様のことは腸内代謝物質でも当てはまり、横断研究で同定したいくつかの糖代謝物質の濃度の低さは肺合併症・重症と有意な関連があり（図4D）、コホート研究において、これら糖代謝物質の濃度が低い患者は肺合併症リスクが有意に高いことを証明しました（図4D）。例えば、凝固障害において、横断研究で同定した Acetate の濃度の低さと凝固障害（D-dimer）の間には有意な関連があり（図4E）、Acetate の濃度の低い患者は心血管・血栓イベントのリスクが高いことを証明しました（図4E）。今回世界で初めて、コホート研究から「個人が有している腸内細菌の割合や代謝物質の濃度が COVID-19 の様々な合併症の発症に寄与していること」を明らかにしました。

図4：腸内細菌や代謝物質の割合とCOVID-19合併症の関係をコホート研究から証明



5. COVID-19 で変動した腸内細菌種は疾患特異的

腸内細菌種は、ウイルスの感受性や重症 COVID-19 のハイリスク患者を層別化するためのバイオマーカーとして利用できる可能性があります。そこで、Japanese 4D (Disease Drug Diet Daily life) マイクロバイオームコホートデータ⁶⁾を用いて、様々な疾患で変動する菌種を調べました。COVID-19 で変動した菌種が、他疾患による変動と明瞭に区別でき、COVID-19 特異的であるかを検証しました。COVID-19 および他疾患による変動する菌種の相関の強さ (Spearman' s rho) は、多くが中程度以下の低い相関でした (図 5 A)：膠原病 (rho, 0.36)、炎症性腸疾患 (0.19)、糖尿病 (0.22)、慢性閉塞性肺疾患 (0.39)、PPIs⁷⁾ (0.40) しかし、関節リウマチで変動する菌種と COVID-19 で変動する菌種は高い相関を示しました (0.65)。疫学研究において関節リウマチは COVID-19 の発症・重症化のリスクが高いことが示されており (Arthritis Rheumatol. 2021;73:2179)、両疾患が特定の腸内細菌叢を介した病態を一部共有する可能性が示唆されました。一方、関節リウマチ以外では、COVID-19 で変動する菌種は特異的であることが示唆されました。

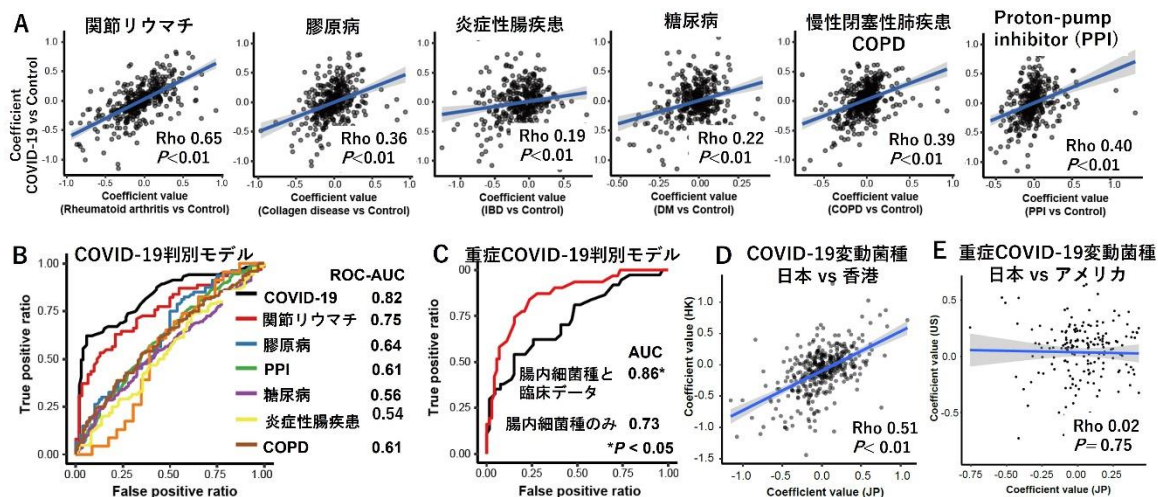
次に、腸内細菌種をマーカーとして疾患判別ができることを立証するため、腸内細菌を用いた機械学習法による COVID-19 判別モデルを構築しました。COVID-19 とそれ以外を分ける判別の精度は高い値を示すことがわかりました (図 5 B、Area Under the Curve[AUC]: 0.81)。COVID-19 判別の精度は他の疾患と比較して高い値を示しましたが関節リウマチとはあまり差が無く (図 5 B)、COVID-19 として誤分類される可能性が判明しました。また、重症と軽症とを判別するモデルも精度が比較的高い結果でしたが、既知の臨床的リスク因子を加えると有意にその精度は増加しました (図 5 C)。以上から、腸内細菌種は、ウイルスの感受性や重症 COVID-19 のハイリスク患者を層別化するためのバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆されました。

6. 日本人の COVID-19 で変動する菌種は香港と類似しアメリカとは異質

日本人の COVID-19 に特徴的な腸内細菌変動が日本人に特異的かを検証するため、香港のコホート (N=88) (Gut. 2021;70:698) とアメリカのコホート (N=28) (Sci Rep. 2021;11:13308) のメタゲノムデータセットを用いて日本と同様に解析を行いました。COVID-19 で変動する腸内細菌は日本と香港との間で中程度の一致度を示しました (図 5

D)。これは、図 5B で示した判別モデルがアジアでも利用できる可能性を示唆します。一方、日米間における重症 COVID-19 で変動した腸内細菌の一致度は極めて低い結果でした (図 5E)。疫学データでは、COVID-19 関連の死亡者数が日米間で顕著に異なっており、細菌を介した免疫応答の違いがその理由の一つである可能性が示唆されました。

図5：日本人のCOVID-19で変動する腸内細菌と他疾患で変動する菌種の一致、他国患者で変動する菌種の一致



【今後の研究展開および波及効果】

COVID-19 や重症者における膨大かつ特異的な腸内細菌種の変動は、腸内細菌種をバイオマーカーとして利用しハイリスク患者の層別化ができる可能性があります。また、プロバイオティクス、プレバイオティクス、バクテリオファージなど、特定の細菌を制御または増強する治療法は、免疫応答を通じて COVID-19 治療に補助的な役割を果たす可能性があります。今回、COVID-19 患者やその合併症を有する患者ではユニークな腸内環境の変化がみられ、過剰な免疫応答と関わっていることが分かりました。同じ日本人でも新型コロナウイルスの感受性や COVID-19 に伴う合併症リスクの違いがあるのは、この腸内環境の個人差が寄与しているかもしれません。腸内環境の個人差はワクチンの効果や副反応の個人差にも影響する可能性があります今後研究が期待されます。今回我々が明らかにした腸内細菌-腸内代謝物質-サイトカインの広範な関係は、COVID-19 だけでなく、他の免疫疾患や感染性疾患の病因を理解するための重要なカタログとなり得ます。

【掲載誌名・DOI】

掲載紙名：Gastroenterology

DOI：10.1053/j.gastro.2022.09.024.

掲載誌 URL：[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(22\)01081-2/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(22)01081-2/fulltext)

【論文タイトル】

Human gut microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications

【著者】

Naoyoshi Nagata, Tadashi Takeuchi, Hiroaki Masuoka, Ryo Aoki, Masahiro Ishikane, Noriko Iwamoto, Masaya Sugiyama, Wataru Suda, Yumiko Nakanishi, Junko Terada-Hirashima, Moto Kimura, Tomohiko Nishijima, Hiroshi Inooka, Tohru Miyoshi-Akiyama, Yasushi Kojima, Chikako Shimokawa, Hajime Hisaeda, Fen Zhang, Yun Kit Yeoh, Siew C Ng, Naomi Uemura, Takao Itoi, Masashi Mizokami, Takashi Kawai, Haruhito Sugiyama, Norio Ohmagari, Hiroshi Ohno

永田尚義*, 竹内直志, 増岡弘晃, 青木亮, 石金正裕, 岩本典子, 杉山真也, 須田瓦, 中西裕美子, 寺田 純子, 木村基, 西嶋智彦, 井ノ岡博, 秋山 徹, 小島康志, 下川周子, 久枝一, Fen Zhang, Yun Kit Yeoh, Siew C Ng, 上村直実, 糸井隆夫, 溝上雅史, 河合隆, 杉山温人, 大曲貴夫, 大野博司*
*責任著者

【主な競争的研究資金】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研 C JP17K09365 (代表：永田尚義)、20K08366 (代表：河合隆)、武田科学振興財団研究助成 (代表：永田尚義)、Takeda COCKPI-T Funding (代表：永田尚義)、国際医療研究開発費 28-2401 (代表：永田尚義、上村直実)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究 JP20fk0108416 (代表：杉山真也)、理化学研究所理事長裁量経費・理化学研究所生命医科学研究センターセンター長裁量経費 (代表：大野博司)、江崎グリコ株式会社研究費 (代表：大野博司、木村基) の支援を受け実施しました。

【補足資料：図解・表等 添付】

- 1) ショットガンメタゲノムシーケンス：サンプル中の微生物を単離や培養することなく、DNA 集合体を網羅した状態でゲノム配列を解読すること。16S rRNA シーケンスとは異なり、全ゲノム配列を対象とするため、より精度の高い菌種組成の解明が可能である。また、16S rRNA 解析では困難であった、菌叢の持つ機能・代謝遺伝子、細菌だけでなく、古細菌、バクテリオファージ、真菌なども解析可能である。
- 2) メタボローム：ヒトの体内には、糖、有機酸、アミノ酸などの低分子物質が存在している。これらの多くは宿主の消化酵素や腸内細菌などの働きによって分解、生成された代謝物質です。ヒトの体内に含まれる代謝物質を総じて「メタボローム」と呼ぶ。また、その種類や濃度を網羅的に解析する方法を「メタボローム解析」といわれる。今回は、液体クロマトグラフィー質量分析 (Liquid Chromatography Mass Spectrometry: LCMS) とガスクロマトグラフィー質量分析 (Gas Chromatography Mass Spectrometry: GCMS) を組み合わせた方法で、腸内細菌が分解または生成に関与する代謝物質を網羅的に調べた。
- 3) サイトカイン：ヒトの体内において刺激を受け活性化した細胞 (主に免疫系細胞) から分泌されるタンパク質で、その受容体を発現する細胞自身や近傍の細胞に作用し、細胞の増殖・分化・遊走・代謝など多様かつ重要な機能的役割を有している。また、好中球、単球、マクロファージなどを傷害箇所集まるための走化性サイトカインをケモカインという。外界からの細菌やウイルスなど病原微生物の侵入だけでなく、やけど、化学物質などの体内へのストレスに対する免疫応答とし種々の細胞からサイトカインやケモカインが産生され、臓器局所での炎症が惹起される。感染症などによって、大量に産生された炎症性サイトカインが血液中に放出されると、過剰な炎症反応が惹き起こされ、様々な臓器に致命的な傷害を生じることがある。

このような病態をサイトカインストームとよび、COVID-19 の呼吸不全の重要なメカニズムの一つと考えられています。

- 4) 短鎖脂肪酸：腸内細菌が産生する、酪酸、プロピオン酸、酢酸などの有機酸のこと。ヒトの免疫の恒常性を保つ作用（抗炎症作用）を持つほか、腸上皮細胞のエネルギー源となり、さらに腸管粘膜で抗微生物効果を示すなど、ヒトにおいて優れた生理効果を発揮することが分かっている。COVID-19 患者だけでなく、がん患者や炎症性腸疾患患者ではこの短鎖脂肪酸産生と関与する菌群が共通して減少している。
- 5) COVID-19 重症者の定義は、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き (<https://www.mhlw.go.jp/content/000967699.pdf>) の重症度分類の、中等症Ⅱ・呼吸不全あり (SpO2 ≤93%または酸素投与が必要な状況など) と重症 (ICU 入室または人工呼吸器が必要な状況など) に当てはまるものとした。
- 6) Japanese 4D (Disease Drug Diet Daily life) マイクロバイオームコホートデータは、日本人の腸内・唾液のショットガンメタゲノムデータに加え、多彩な疾患、薬剤情報、食習慣、生活習慣、身体測定因子、運動習慣などの情報を統合したデータである。現在、約 5,000 例の膨大な生活習慣・臨床情報とマイクロバイオーム情報がデータ化されており、世界の中でも最も大規模なマイクロバイオームコホートの一つである。 (https://www.tokyo-med.ac.jp/news/2022/0720_140210003017.html)
- 7) Proton-pump inhibitor (PPI)：胃粘膜の壁細胞には胃酸分泌を行うプロトンポンプというタンパク質があり、そのポンプを阻害すると胃酸分泌が強力に抑えられる。プロトンポンプ阻害剤には、胃酸分泌を抑えることで胃潰瘍や逆流性食道炎などに伴う症状を改善し、再発を抑制する効果がある。COVID-19 では腸内の口腔由来細菌の増加が特徴的であるが、PPI も同様に口腔由来細菌の増加を示す。