

# 腸内細菌叢の乱れが川崎病発症リスクか 川崎病に罹患後1年が経過した子どもの腸内細菌叢の特徴を解明

## 【本件のポイント】

- 川崎病罹患後約1年が経過した子どもに腸内細菌叢の乱れを発見
- 炎症を引き起こす菌が多く、抗炎症作用を持つ菌が少ない
- 腸内細菌叢を標的とした新たな川崎病の予防・治療戦略の  
開発に繋がる可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）小児科学講座（教授・金子一成）寺本芳樹助教、赤川翔平講師、金子教授らの研究チームは、川崎病に罹患してから約1年間が経過した子どもの腸内細菌叢を解析し、川崎病の既往がない健康な子どもと異なり、腸内細菌叢に特有の乱れが生じていることを発見しました。

川崎病の既往のある子どもの腸内細菌叢では、アレルギー疾患や自己炎症性疾患と関わる細菌で、炎症を引き起こすことで知られる *Ruminococcus gnavus*<sup>\*1</sup> group が多く、炎症を抑える作用のある *Blautia*<sup>\*2</sup> が少ないことが分かりました。このことから、腸内細菌叢の特徴的な乱れは川崎病の発症リスクである可能性があります。

川崎病の原因は不明であり、予防法もありません。しかし、本研究により腸内細菌叢の乱れが川崎病の発症リスクとなる可能性が示されました。本研究成果は川崎病の原因究明の一助となるだけでなく、プロバイオティクス<sup>\*3-1</sup> やプレバイオティクス<sup>\*3-2</sup> を用いた腸内細菌叢を標的とした新たな川崎病の予防・治療戦略の開発に繋がる可能性があります。

なお、本研究をまとめた論文が『Frontiers in Immunology』（インパクトファクター：7.3）に10月31日（火）付で掲載されました。

## ■ 書誌情報

掲 載 誌	「Frontiers in Immunology」(DOI: 10.3389/fimmu.2023.1268453) <a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1268453/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1268453/full</a>
論文タイトル	Dysbiosis of the gut microbiota as a susceptibility factor for Kawasaki disease

## 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



筆 者	Yoshiki Teramoto <sup>1</sup> , Shohei Akagawa <sup>1</sup> , Shin-ichiro Hori <sup>1</sup> , Shoji Tsuji <sup>1</sup> , Koichiro Higasa <sup>2</sup> , Kazunari Kaneko <sup>1</sup> <sup>1</sup> Department of Pediatrics, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan <sup>2</sup> Department of Genome Analysis, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan
-----	--

別 添 資 料

<本研究の背景>

川崎病は生後6か月から5歳の小児に好発する全身性血管炎で、500人に1人が罹患します。無治療の場合には約25～30%の割合で心臓の冠動脈に拡大性病変（coronary artery lesion: CAL）を合併し、適切な治療を行っても2%程度の患児ではCALを合併します。この病変は、血栓形成によって心筋梗塞発症の危険因子となり、小児の後天性心疾患の最大の原因となります。1967年に川崎富作博士によって急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群として報告されてから、原因について多くの研究が行われてきました。様々な病原体や免疫調節に関する遺伝子、食事や気候などの生活環境が原因となる可能性が考えられてきましたが、その特定には至っていません。現在では、遺伝的あるいは環境的に罹患しやすい状態にある子どもが、感染症を契機に過剰な免疫反応を起こして発症する多因子疾患であると考えられています。

これまでに川崎病の発症リスクを高める環境因子として、帝王切開で出生したこと、乳児期に人工乳栄養であったこと、抗菌薬の使用歴があることなどが報告されています。興味深いことに、これらはいずれも乳幼児の腸内細菌叢をかく乱させる因子として知られています。そこで、腸内細菌叢の乱れが川崎病の発症リスクになるのではないかと考え本研究を計画しました。

近年、川崎病に罹患中の子どもの腸内細菌叢が乱れていることがいくつかの論文で報告されました。しかし、その腸内細菌叢の乱れは川崎病の原因であるのか、異常な免疫反応の結果であるのかは明らかではありませんでした。そのため、本研究では川崎病に罹患してから約1年が経過し、健康な状態にある子どもの腸内細菌叢が乱れているか否かを検証しました。急性期疾患の罹患や抗菌薬の使用などの一時的な腸内細菌叢の乱れは1か月半程度でおおむね回復するため、川崎病罹患後約1年経過した子どもの腸内細菌叢の乱れは川崎病発症のリスク因子であると考えられます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

### <本研究の概要>

研究チームは、約1年前に川崎病で治療を受けた外来通院中の川崎病患者26例（川崎病群；年齢中央値2.7歳、男女比11：15）、ほぼ同年齢の健康対照57例（対照群；年齢中央値3.0歳、男女比35：21）を対象とし、便検体を採取して次世代シーケンサーで16S rRNA遺伝子解析<sup>\*4</sup>を行い、腸内細菌叢の多様性、細菌構成を比較しました。

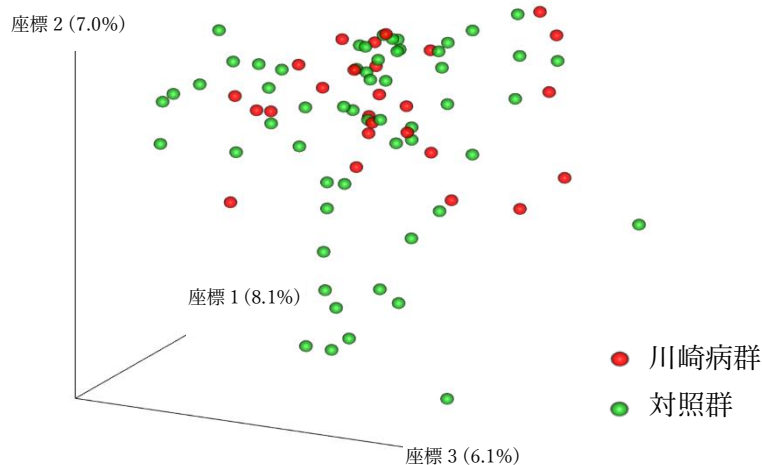
### <本研究の成果>

$\beta$ 多様性の指標であるBray-Curtis非類似度で川崎病群と対照群に有意な違いがみられ（図A）、2群の腸内細菌叢が科学的に異なることが示唆されました。細菌構成では川崎病群において *Ruminococcus gnavus* group が多く（川崎病群 vs. 対照群：1.9% vs. 1.3%）、*Blautia* が少ないことがわかりました。（川崎病群 vs. 対照群：3.6% vs. 6.8%）（図B、C）。

*Blautia* は酪酸<sup>\*5</sup>の産生によって腸管内で制御性T細胞<sup>\*6</sup>の分化を助け、炎症を抑制する作用を有します。一方で、*Ruminococcus gnavus* group は炎症を引き起こすことが知られています。

本研究成果は川崎病の原因究明の一助となるだけでなく、プロバイオティクスやプレバイオティクスを用いた腸内細菌叢を標的とした新たな川崎病の予防・治療戦略の開発に繋がる可能性があります。

図A 川崎病群と対照群の腸内細菌叢 $\beta$ 多様性の比較



各プロットが各個人の腸内細菌叢を示します。各プロットの距離が離れているほど、腸内細菌叢構成が異なっていることを視覚的に示します。2群は統計学的に有意に異なるクラスターを形成しており、2群の腸内細菌叢が異なることを示しています。

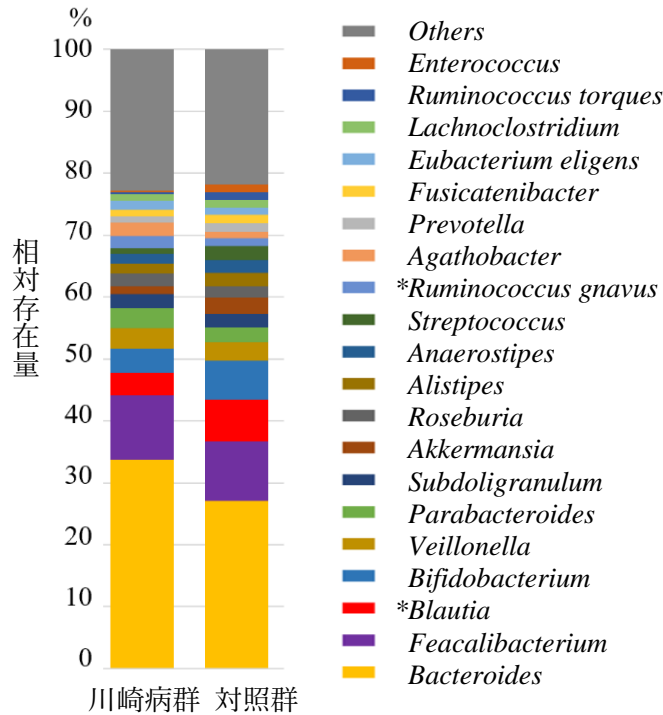
### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

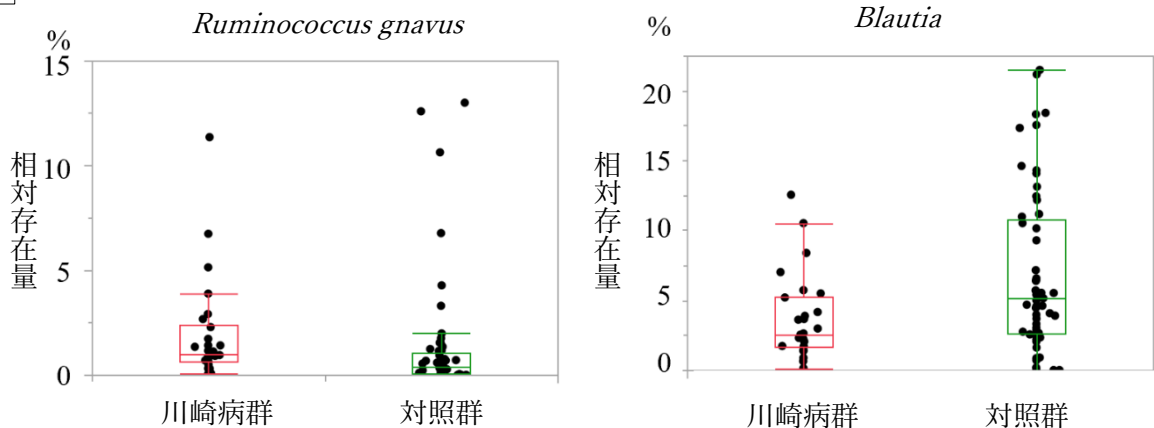
図 B 川崎病群と対照群の腸内細菌叢構成の比較(属レベル)



\*は統計学的に有意差があった菌を示しています。川崎病群には *Ruminococcus gnavus* (水色) が多く、*Blautia* (赤色) が少ないことが分かりました。

4

図 C 川崎病群と対照群の腸内細菌叢における各菌属割合の比較



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (目黒・佐脇)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 用語解説

### 1. *Ruminococcus gnavus* group

Bacillota 門 Clostridia 綱 Eubacteriales 目 Lachnospiraceae 科に属する細菌。以前は *Ruminococcus* 属に属する細菌種であると考えられていましたが、近年では別の属であると分類されています。*Mediterraneibacter* 属と呼ばれることもあります。アレルギーや自己免疫疾患、炎症性腸疾患、肥満、冠動脈疾患などと関連があり、炎症を誘発する菌と考えられています。

### 2. *Blautia* 属

Bacillota 門 Clostridia 綱 Eubacteriales 目 Lachnospiraceae 科に属する細菌。腸管内で酪酸を産生し、ヒトの健康を維持する有益な菌と考えられています。発酵食品や食物繊維を多く摂る人に多く存在します。肥満、糖尿病、炎症性腸疾患、直腸癌の患者では *Blautia* が少ないとする研究報告があります。近年、新たなプロバイオティクスとして注目されています。

### 3-1, 2. プレバイオティクス/プロバイオティクス

プレバイオティクスとは、大腸内の特定の細菌の増殖および活性を選択的に変化させることでヒトに有利な影響を及ぼし、健康を改善する難消化性食品成分です。具体的には、オリゴ糖や食物繊維などがあげられます。一方、プロバイオティクスとは、腸内細菌叢のバランスを改善することで宿主の健康に好影響を及ぼす生きて微生物や、微生物を含む食品を指します。具体的には、ビフィズス菌や乳酸菌製剤、ヨーグルト、乳酸菌飲料などがあります。

5

### 4. 16S rRNA 遺伝子解析

rRNA とはリボソームを構成する RNA で、細菌では大きさによって分類されます、そのうちのひとつが 16S rRNA です。ウイルスを除く全ての生き物に存在しており、タンパク質の合成に関わる重要な分子です。進化の速度が比較的遅く、同一種間で高い相同性を示すことが知られています。そうした特性から、配列をデータベースと照らし合わせるにより生物の系統をより正確に、かつ定量的に解析することが可能といわれています。従来腸内細菌叢の解析は培養法により行われており、同定できる菌種は限られていましたが、16S rRNA 遺伝子解析が普及し腸内細菌叢を網羅的に解析することが可能になりました。

### 5. 酪酸/酪酸産生菌

酪酸は、腸管内で制御性 T 細胞の分化誘導を促進し、過剰な免疫反応を抑える働きがあることが知られています。酪酸産生菌はヒトの腸内において、食物繊維を発酵・分解することで酪酸を産生することができる菌の総称です。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

**PRESS RELEASE**

**6. 制御性 T 細胞**

リンパ球のうちの一つ、T細胞の一種で、過剰な免疫応答を抑制する役割を担っています。近年、アレルギー疾患や自己免疫疾患との関連が報告されており、注目を集めています。

**<本件研究に関するお問合せ先>**

学校法人関西医科大学

小児科学講座 講師

赤川 翔平

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：akagawas@hirakata.kmu.ac.jp

**【本件取材についてのお問合せ】**

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp