



配信先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

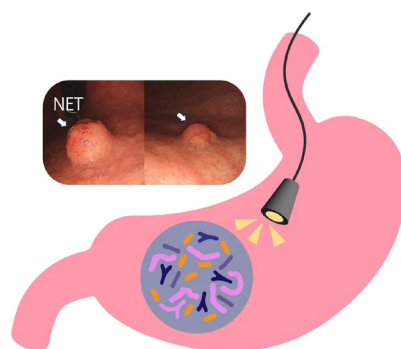
2025 年 9 月 26 日

大阪公立大学

自己免疫性胃炎による胃細菌叢の変化と代謝異常を解析 神経内分泌腫瘍の発症メカニズムの一端を明らかに

<概要>

自己免疫性胃炎（autoimmune gastritis : AIG）とは、体の免疫システムが誤って自分自身の胃粘膜を攻撃してしまうことで起こる慢性胃炎の一種です。進行すると胃に神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor : NET）という特殊な腫瘍ができやすくなります。従来は、胃の細菌叢にはヘリコバクター・ピロリ菌以外の菌は存在しないとされていましたが、解析技術の進歩により、胃にも多様な細菌が定着していることが近年明らかとなりました。しかし、AIG 発症による胃細菌叢の変化と胃 NET 発症の関連についての詳細なメカニズムは、十分に解明されていません。



大阪公立大学大学院医学研究科消化器内科学の大谷 恒史講師らの研究グループは、AIG 発症者と健常対照者の胃粘膜組織を対象に、AIG における胃細菌叢の変化と組織由来の代謝物の両面から解析しました。その結果、特定の組織代謝型が AIG と関連し、特定の胃細菌叢シグネチャー^{*1}が、NET 陽性者と強く関連していることが明らかとなりました。これにより、AIG から胃 NET が発症するメカニズムの一端が、宿主の代謝異常とそれにもなう細菌叢の変化によって説明することができると可能性が示されました。

本研究成果は、2025 年 9 月 11 日に国際学術誌「Journal of Gastroenterology」のオンライン速報版に掲載されました。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】Journal of Gastroenterology

【論文名】Development of gastric mucosa-associated microbiota in autoimmune gastritis with neuroendocrine tumors

【著者】Koji Otani, Geicho Nakatsu, Kosuke Fujimoto, Daichi Miyaoka, Noriaki Sato, Yuji Nadatani, Yu Nishida, Hirotsugu Maruyama, Masaki Ominami, Shusei Fukunaga, Shuhei Hosomi, Fumio Tanaka, Seiya Imoto, Satoshi Uematsu, Toshio Watanabe & Yasuhiro Fujiwara

【掲載 URL】<https://doi.org/10.1007/s00535-025-02298-w>

これまでヘリコバクター・ピロリ胃炎の陰に隠れてあまり注目されてこなかった稀少疾患である自己免疫性胃炎に着目しました。本研究は、胃粘膜に存在する細菌叢と組織内の代謝物質の両面から解析した、Harvard 大学の Geicho Nakatsu 先生らとの国際共同研究による成果です。



大谷 恒史講師

<研究背景>

自己免疫性胃炎 (autoimmune gastritis: AIG) は、自己抗体を介した免疫学的機序によって胃酸を分泌する胃壁細胞が破壊されることで起こる疾患です。AIG が発症すると、胃の中が無酸症の状態となり、血液中のガストリンというホルモンが増加します。その結果、胃に神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) という特殊な腫瘍ができやすくなります。日本の健診受診者における AIG の有病率は 0.49%程度と報告されており (Notsu T, et al. *Intern Med*, 2019)、AIG における胃 NET の発生率は 0.7~15.4%の範囲で報告されています (Kamada T, et al. *Dig Endosc*, 2022)。AIG はこれまでヘリコバクター・ピロリ胃炎の陰に隠れてあまり注目されてこなかった稀少疾患ですが、近年 AIG の診断基準や内視鏡所見が徐々に明らかにされ、この疾患への関心と注目が高まっています。

通常、胃は強い酸性環境下にあるため、胃酸を中和する酵素 (ウレアーゼ) をもつピロリ菌以外の細菌の生存は困難と考えられてきましたが、近年の解析技術の進歩により、実際には多様な細菌が胃に存在することが明らかになっています。AIG では無酸症にともなう胃細菌叢のディスバイオシス^{*2}が確認されており、ピロリ菌による胃炎とは異なる細菌叢の特徴を示すことが報告されています (Parsons BN, et al. *PLoS Pathog*, 2017)。しかし、AIG における胃細菌叢の変化と胃 NET 発症の関連についての詳細なメカニズムは解明されていませんでした。

そこで本研究では、胃粘膜に存在する細菌叢と組織内の代謝物質の両面から解析を行い、AIG における胃細菌叢の変化と胃 NET 発症の関連を明らかにすることを目的としました。

<研究の内容>

2020 年 10 月から 2023 年 2 月に大阪公立大学医学部附属病院 (旧：大阪市立大学医学部附属病院) で AIG と診断された 19 人と健常対照者 12 人の胃粘膜生検組織を対象に、解析を行いました。AIG の診断は、抗壁細胞抗体または抗内因子抗体の陽性、内視鏡で確認される胃体部の広範な萎縮、24 時間インピーダンス pH モニタリングによる無酸症を基準としました。

はじめに、採取した胃粘膜検体から DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子 (V3-V4 領域) の増幅産物を次世代シーケンサーで解析しました。その結果、AIG では胃細菌叢の α 多様性^{*3}が低下しており、 β 多様性^{*4}については対照群、NET 陰性群、NET 陽性群の間で、それぞれ異なる細菌叢の構成がみられることがわかりました。特に NET 陽性群では、*Haemophilus parainfluenzae* や *Fusobacterium* 属 (*F. periodonticum*, *F. nucleatum*) が増加し、一方で健康維持に關与する乳酸菌や *Streptococcus salivarius* が減少していました。さらに、胃細菌叢の相対存在量をヒートマップ解析した結果、NET 陽性群では対照群および NET 陰性群と比べて異なる構成パターンが認められました (図 1)。

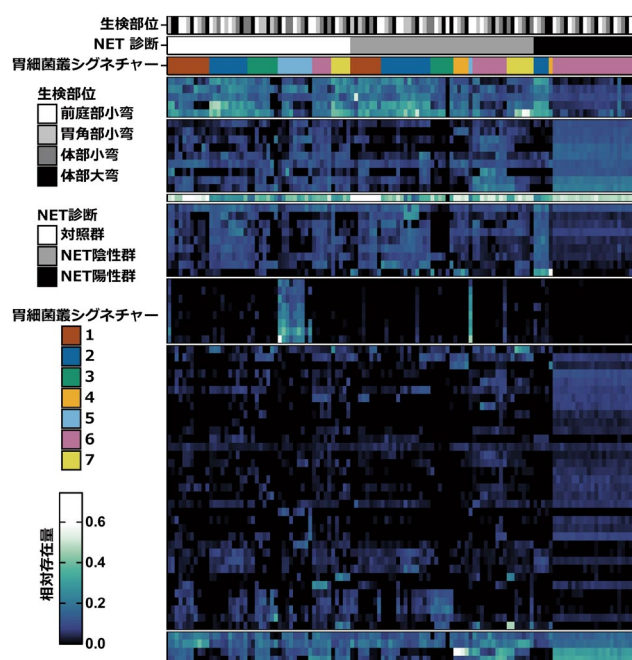


図 1. 胃細菌叢シグネチャーに基づく胃細菌叢の相対存在量のヒートマップ図

次に、キャピラリー電気泳動飛行時間型質量分析によって、組織内の代謝物質を網羅的に測定しました。その結果、AIG では解糖系や TCA 回路の活性が低下し、代謝が代替経路へ切り替わる代謝リプログラミングが認められました。さらに、胃細菌叢と代謝物質を類似性に基づいて分類し、両カテゴリー間の関連性をアリュービアルダイアグラムで統合解析した結果、特定の組織代謝型が AIG と関連し、特定の胃細菌叢シグネチャーが胃 NET と関連していることがわかりました (図 2)。

これらの結果から、AIG では宿主の代謝変化に続いて、粘膜ディスバイオシスが生じ、胃 NET 形成に関わる特定の細菌が増加する微小環境が形成される可能性が示されました。

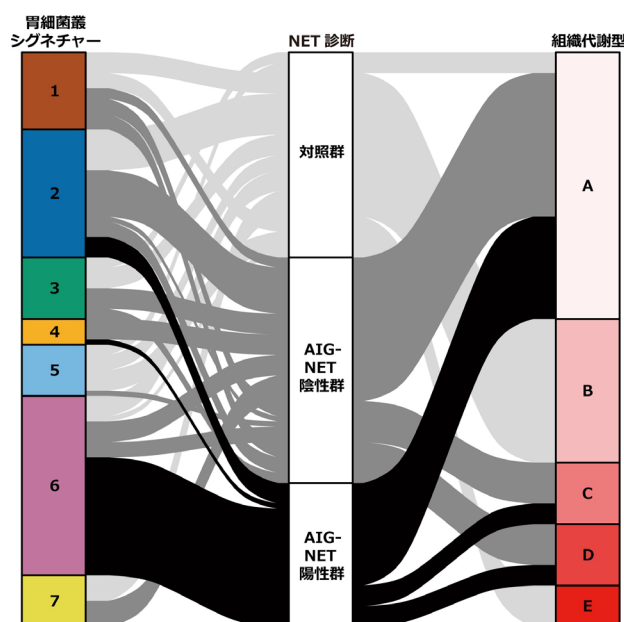


図 2. 胃細菌叢シグネチャーと組織代謝型の統合解析図

<期待される効果・今後の展開>

本研究により、AIG から胃 NET が発症するメカニズムの一端が、宿主の代謝異常とそれにもなう細菌叢の変化によって説明できる可能性が示されました。これらの知見は、AIG から胃 NET 発症に至る病態の理解を深め、胃 NET の早期発見や予防につながる新しい診断指標の開発に役立つことが期待されます。今後は、より多くの AIG 症例を対象に研究を進め、細菌叢や代謝の観点から AIG の病態解明をさらに進める予定です。

<資金情報>

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (課題番号: JP22K08040) の支援を受けました。

<用語解説>

- ※1 胃細菌叢シグネチャー: 胃の粘膜や内容物に存在する微生物 (細菌) の種類や構成パターンを指す言葉で、特定の疾患や生理状態と関連する特徴的な細菌構成のこと。
- ※2 ディスバイオシス: 体内に存在する微生物叢のバランスが崩れた状態を指し、炎症や疾患の発症に関与すると考えられている。
- ※3 α 多様性: ある一つの集団内における多様性を表す指標。
- ※4 β 多様性: 異なる集団間での多様性の違いを表す指標。

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科消化器内科学
講師 大谷 恒史 (おおたに こうじ)
TEL : 06-6645-3811
E-mail : kojiotani@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当: 久保
TEL : 06-6967-1834
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp