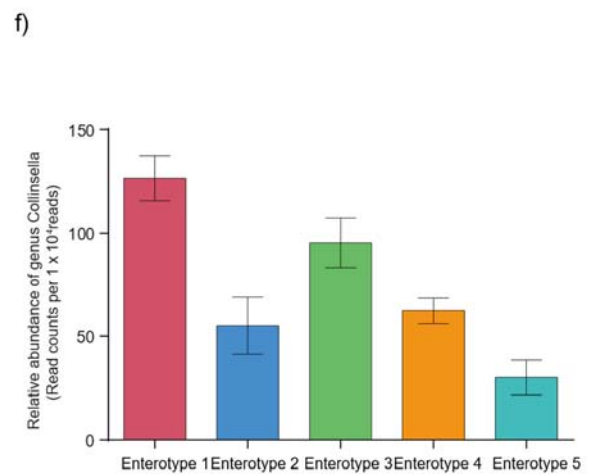
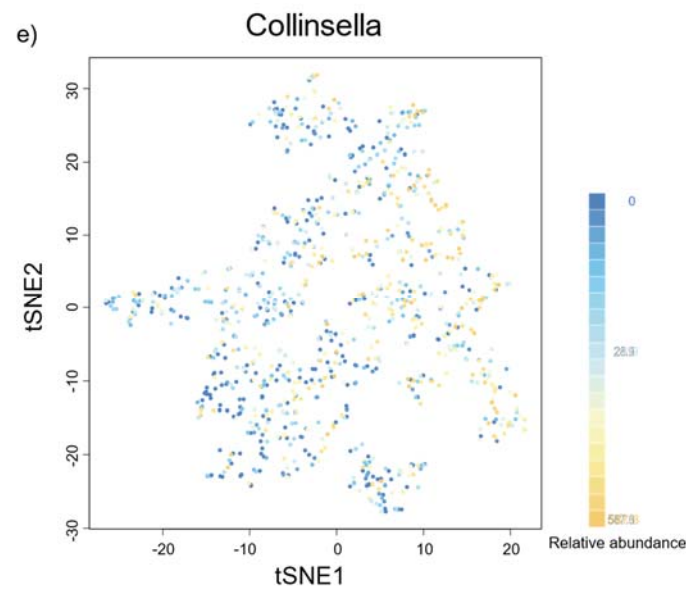
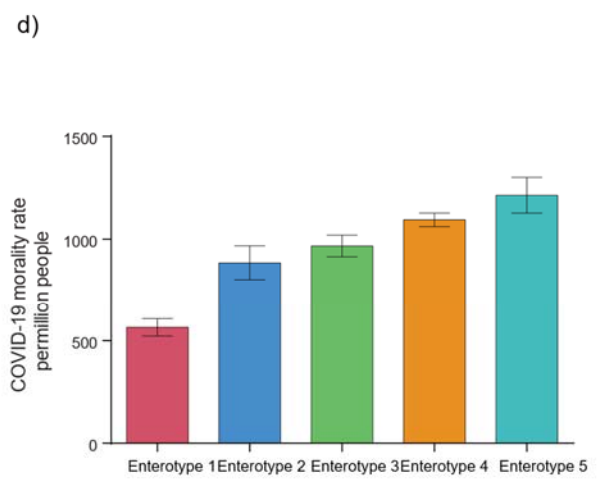
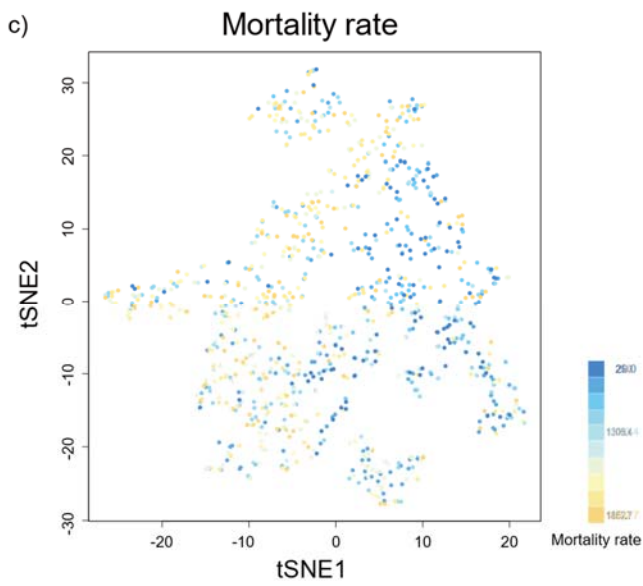
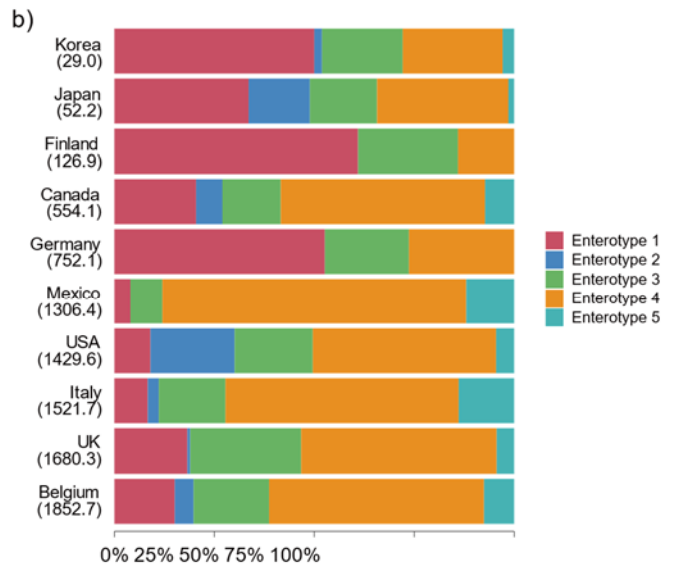
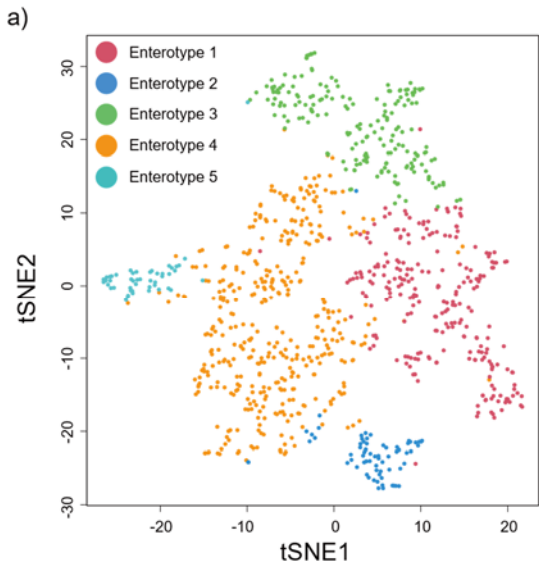


腸内細菌 *Collinsella* 属が COVID-19 の感染・重症化を予防

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・門松健治)・オミクス医療科学准教授・平山正昭、神経遺伝情報学教授・大野欽司、助教西脇寛らの研究グループは、腸内細菌 *Collinsella* 属が COVID-19 の感染と重症化を予防する可能性があることを発見しました。

2020 年初頭から世界中で猛威を振るっている SARS-CoV-2 による COVID-19 感染症において、欧米では感染者数や死亡率が高く、反対にアジアでは感染者数や死亡率が低い傾向にあります。この違いを決めるファクター X の候補として、遺伝子配列の違い・BCG ワクチン接種率・過去の類似ウイルスに対する暴露歴・生活習慣の違いなどが挙げられてきました。今回、ファクター X の候補として腸内細菌叢に着目し COVID-19 死亡率との関連を解析しました。公共データベースから OECD 10 カ国の 953 人の健常者の腸内細菌叢データをダウンロードして解析に用いました。腸内細菌叢を用いて各国の COVID-19 死亡率を予測する機械学習モデル generalized linear model^{*1} (GLM)を作成しました。GLM 解析の結果、腸内細菌 *Collinsella* 属の比率が低いほど COVID-19 の死亡率が高いことがわかりました。また、953 人のデータを使った教師なしクラスター解析^{*2} を行ったところ 5 つの腸内細菌叢の型(エンテロタイプ^{*3})が見つかりました。COVID-19 死亡率はエンテロタイプ 1 から 5 に移行するにしたがって増えました。一方、*Collinsella* 属はエンテロタイプ1から5に移行するにしたがって減少しました。*Collinsella* 属は肝臓で作られて腸内に放出される一次胆汁酸を二次胆汁酸ウルソデオキシコール酸に変換することが知られています。ウルソデオキシコール酸は SARS-CoV-2 のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)への結合を防ぐことが最近報告されています。ACE2 は SARS-CoV-2 感染時に最初に結合する受容体です。加えて、ウルソデオキシコール酸は炎症誘発性サイトカインの産生を抑制し、抗酸化・抗アポトーシス作用を有し、急性呼吸症窮迫候群 (ARDS)で肺胞液クリアランスを上昇させることが知られています。以上の結果から腸管内の *Collinsella* 属が産生するウルソデオキシコール酸は SARS-CoV-2 感染を防ぎ、COVID-19 による呼吸困難を改善する可能性が示唆されました。

本研究成果は、科学雑誌「*PLOS ONE*」に掲載されました(オンライン公開日 11/24 4:00 JST)。



ポイント

- 10カ国 953人の健常者の腸内細菌データを用いて各国のCOVID-19死亡率を予測する機械学習モデルを作成したところ、腸内細菌 *Collinsella* 属の比率が低いほどCOVID-19の死亡率が高くなることがわかりました。
- 先行研究から *Collinsella* 属は二次胆汁酸ウルソデオキシコール酸を腸内で産生することが知られていません。
- ウルソデオキシコール酸は、SARS-CoV-2が感染時に最初に結合する受容体アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2)との結合することを防ぐことが知られています。
- 加えて、ウルソデオキシコール酸は、炎症誘発性サイトカインを抑制し、抗酸化・抗アポトーシス作用を持ち、急性呼吸症候群 (ARDS)で肺胞液クリアランスを上昇させることも知られています。
- 腸管内の *Collinsella* 属が産生するウルソデオキシコール酸は、COVID-19感染を予防し、COVID-19による呼吸困難を改善する可能性が示唆されました。

1. 背景

COVID-19はsevere acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)の感染によって発症します。2020年初頭からのこのウイルスの世界的な広がりにより世界各国で医療体制や経済に大きな打撃を与えています。SARS-CoV-2は無症状から致死まで様々な症状を呈します。COVID-19死亡率は年齢とともに指数関数的に増加し、ワクチン未接種の場合80歳以上の患者の10人に1人が死亡します。COVID-19死亡率と関連する他のリスク因子として、肥満、糖尿病、たばこ、過去の呼吸器感染症があります。これらのリスク因子は各国で大きく異なりますが、COVID-19死亡率には大きな差があります。死亡率はアジアよりアメリカ、ヨーロッパで高い傾向にあります。また、ヨーロッパの中では、スペイン、イタリアで死亡率は高くドイツや北欧では低い傾向にあります。同様に、アジアでは台湾や中国は日本や韓国よりも死亡率が低い傾向にあります。これらの違いを決めるファクターXとして、遺伝子配列の違い、BCGワクチン接種率、過去の類似のコロナウイルスへの暴露歴、生活習慣の違いなどが提唱されてきましたが、腸内細菌叢の違いの可能性もあります。COVID-19患者の腸内細菌解析はいくつか報告されていますがCOVID-19感染によって共通して変化する細菌は同定されていません。

今回、地政学的な要因を排除するために日本を含むOECD 10カ国の健常者953人の腸内細菌データを解析して各国のCOVID-19の死亡率との関連を調べました。

2. 研究成果

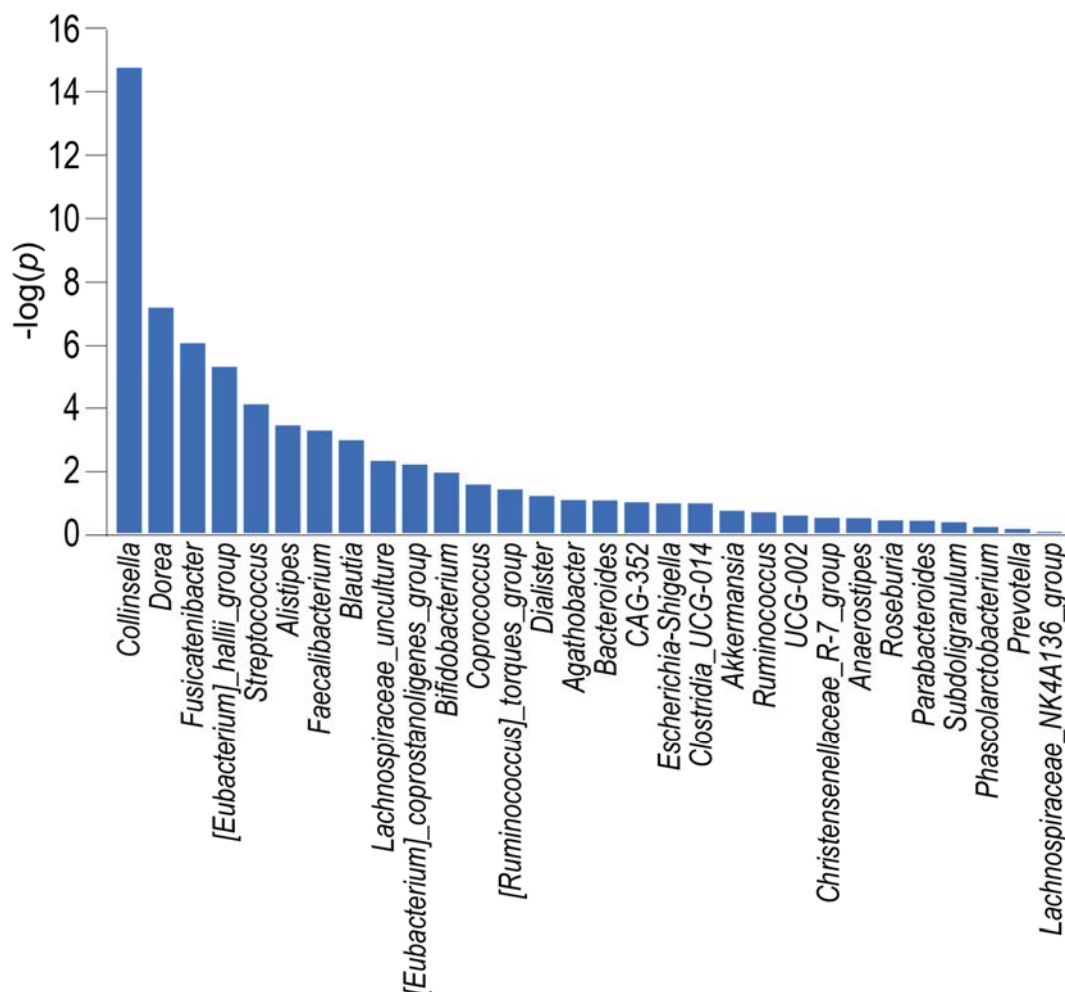


図1 COVID-19の死亡率を予測するための generalized linear model (GLM) 解析での 30 菌種の p 値のプロット

図1 OECD 10 か国の健常者 953 名の腸内細菌叢を使ってワクチンが普及する前の 2021 年 2 月の各国の COVID-19 死亡率を予測する generalized linear model を作成した。GLM 予測において重要な 30 種類の腸内細菌の有意確率 p 値の対数値を貢献度が高いものから順に示す。

公共データベースから OECD 10 カ国 953 人の健常者の腸内細菌データをダウンロードし、generalized linear model (GLM)を用いて COVID-19 の死亡率を予測する機械学習モデルを作成しました。Collinsella 属が最も低い有意確率 p 値を示し、死亡率と強く負に相関することがわかりました(図 1)。

次に教師なしクラスター解析ツールである LIGER を用いて 10 カ国 953 人の腸内細菌データを解析したところ、5 つの腸内細菌叢の型(エンテロタイプ)に分けられました(図 2a)。さらに、アジアの国ではエンテロタイプ1の割合が多く、ヨーロッパやアメリカではエンテロタイプ 4、5 の割合が多いことがわかりました(図 2b)。LIGER プロット上への COVID-19 の死亡率による色分けにより、図の右から左へと死亡率が上昇することがわかりました(図 2c)。事実、平均死亡率はエンテロタイプ 1 から 5 に行くにしたがって増えることがわかりました(図 2d)。LIGER プロット上への Collinsella 属の相対比率による色分けでは、図の右から左に行くにしたがって Collinsella 属が減少することがわ

かりました(図 2e)。事実、*Collinsella* 属の平均相対比率はエンテロタイプ 2 を除いてエンテロタイプ 1 から5にいくにしたがって減少していました(図 2f)。

Collinsella 属はウルソデオキシコール酸を腸内で産生することが知られています。さらにウルソデオキシコール酸は SARS-CoV-2 がその感染受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)へ結合することを防ぐこと、炎症誘発性サイトカインを抑制すること、抗酸化・抗アポトーシス作用を有すること、急性呼吸症窮迫候群 (ARDS)で肺胞液クリアランスを上昇させることが知られています。以上より、腸管内の *Collinsella* 属が産生するウルソデオキシコール酸は COVID-19 感染を予防し、COVID-19 から生じる ARDS を改善する可能性が示唆されました。

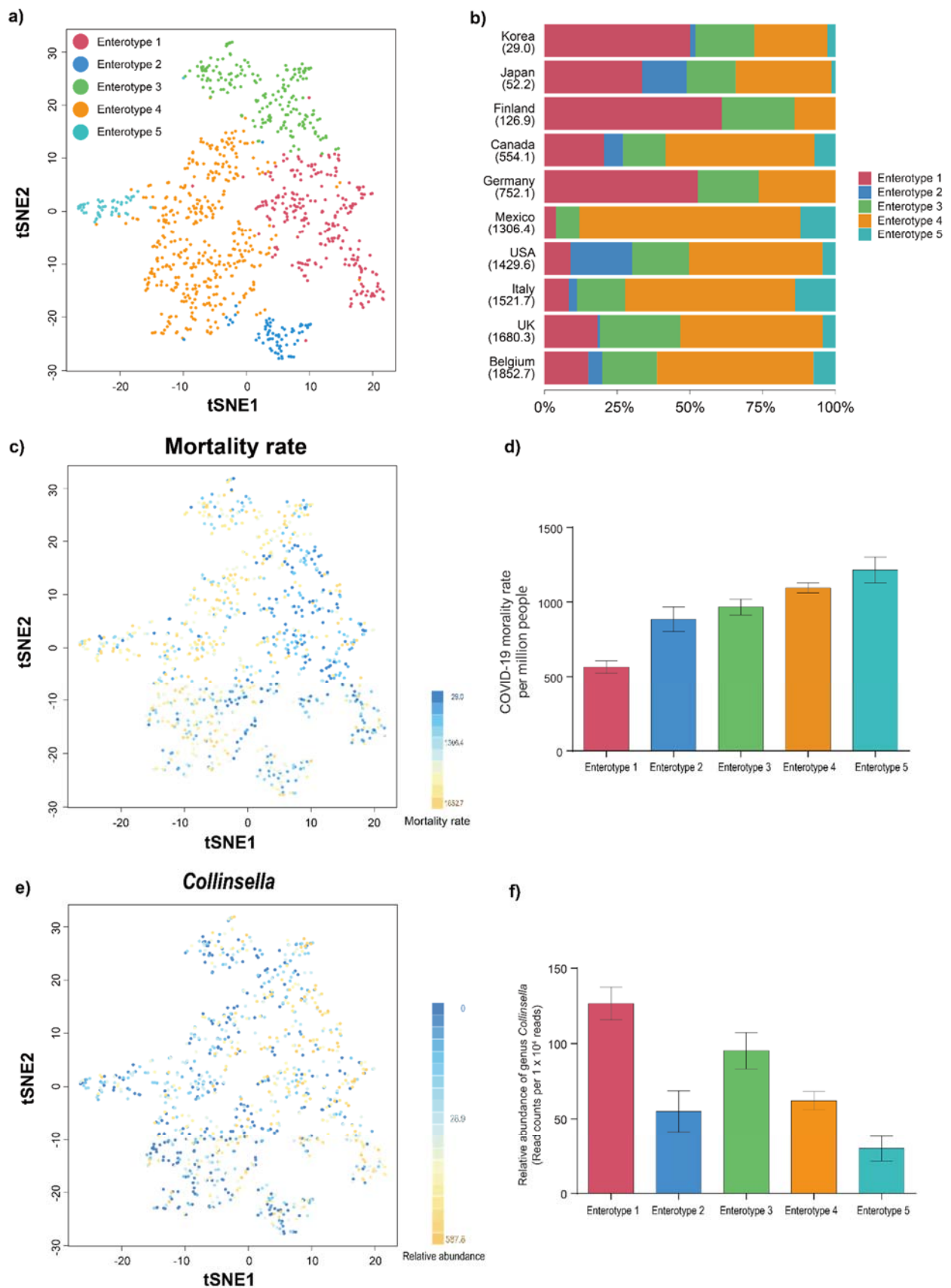


図2 10カ国のデータから生成された5つのエンテロタイプとCOVID-19の死亡率、腸内細菌*Collinsella*の関係性

図2 (a) OECD 10 か国の健常人 953 名の腸内細菌叢は5つの腸内細菌叢型(エンテロタイプ)に分類される。(b) COVID-19 死亡率が低い順に 10 ヶ国をならべエンテロタイプの分布をプロットしたところ、COVID-19 死亡率

が低い国ではエンテロタイプ 1 が多く、COVID-19 死亡率が高い国ではエンテロタイプ 4 と 5 が多い。(c, d) COVID-19 死亡率は右から左へと上昇し、事実、エンテロタイプ1から5へと COVID-19 死亡率が上昇する。(e, f) 一方、*Collinsella* 属は右から左へと減少し、事実、エンテロタイプ1から5へと *Collinsella* 属が減少する。

3. 今後の展開

今回は国レベルの解析を行いました。今後個人レベルの解析を行うことにより、各患者における *Collinsella* 属の COVID-19 重症化への関与を解明することが期待されます。加えて、重症化に関連する、もしくは、重症化を防ぐ新たな腸内細菌の同定も期待されます。また、さらに、便中のウルソデオキシコール酸の量と COVID-19 重症化との関連を個人レベルで調べることで、ウルソデオキシコール酸の COVID-19 重症化への関与を解明することが期待されます。ウルソデオキシコール酸が COVID-19 の感染と重症化を抑制することがわかれば既に肝疾患に対する薬として認可されているウルソデオキシコール酸が COVID-19 の感染と重症化を予防する薬剤として活用できる可能性があります。

4. 用語説明

※1 Generalize linear model

線形モデルによる機械学習手法のひとつで残差の分布を任意のものにすることができます。似た解析手法である general linear model(一般線形モデル)は残差の分布が正規分布のものを指します。GLM には線形回帰、ポアソン回帰、ロジスティック回帰などが含まれます。

※2 クラスタ解析

異なる性質をもつ集団から似た性質をもつ集団だけを集めて、新しい複数のクラスター(集団)を作る方法です。

※3 エンテロタイプ

腸内細菌叢の型。腸内細菌叢は共生関係にあり、特定の腸内細菌群が多いタイプがひとつのエンテロタイプを形成します。性別や人種とはあまり関係がなく、摂取する食物に影響されると考えられています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名: PLOS ONE

論文タイトル: Intestinal *Collinsella* may mitigate infection and exacerbation of COVID-19 by producing ursodeoxycholate

著者: Masaaki Hirayama^{1,†,*}, Hiroshi Nishiwaki^{2,†}, Tomonari Hamaguchi², Mikako Ito², Jun Ueyama¹, Tetsuya Maeda³, Kenichi Kashihara⁴, Yoshio Tsuboi⁵, and Kinji Ohno^{2*}

所属: ¹Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ²Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ³Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan, ⁴Department of Neurology, Okayama Kyokuto Hospital, Okayama, Japan, ⁵Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan, [†]These authors contributed equally to this work. *Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260451>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/PLOS_ONE_20211124en.pdf