



## Female microbiome axes

|       |                                                                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 科学評論社<br>公開日: 2025-06-09<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En): gut microbiome, bacterial vaginosis, metabolites<br>作成者: 伊東, 宏晃<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000431">http://hdl.handle.net/10271/0002000431</a>                                                                    |

## 特集Ⅰ 妊娠と免疫系の維持・破綻

## Female microbiome axes\*

伊東宏晃\*\*

**Key Words** : gut microbiome, bacterial vaginosis, metabolites

## はじめに

ヒトの個体あたりの細胞数と共生する細菌数はほぼ同等と考えられているが、ヒトの個体あたりに共生する最近のゲノム総数はヒトの少なくとも100倍であると推定されている<sup>1)</sup>。細菌叢の同定は従来単離培養によって行われてきたが、2000年代初頭にリボゾームDNAを用いた16S rRNA遺伝子配列データのoperational taxonomic unit(OTU)解析が導入され格段に多くの情報が得られるようになった。しかしながら、OTU解析は遺伝子配列断片間の類似度によりクラスタリングを行う特性から、解析に用いるアルゴリズムの影響を少なからず受け、配列間距離の設定の影響や、そもそもクラスタリングをグループで行うかサンプルごとで行うかなどさまざまな解析手法の影響を受ける可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。近年、細菌のゲノムデータそのものを解析することで、特定の細菌の株の特定や株間のゲノム情報の比較などが可能となるメタゲノム解析も行われている。たとえば、バクテリアのメタゲノムデータ(たとえばintegrated reference gene catalog)からバクテリアのゲノムを再構築するショットガンメタゲノム解析や、仮想的なゲノムを再構築するbenning

と呼ばれる手法を用いるmetagenome-assembled genome(MAG)などがあるが、いずれも解析に用いるreference gene catalogの質や年代による変遷の影響を受ける<sup>1)</sup>。

細菌叢の変化による生体への影響を研究する場合、具体的な生体反応をひき起こす代謝産物(メタボライト)の変化を解析することが重要である。メタボライトを解析するメタボローム解析の手法として、CE-MS, LC-MS, GC-MSやNMRなどが行われているが、メタボライトの極性や親水性によりこれらの手法ごとに検出感度が異なる。すなわち、メタボローム解析の手法を選んだ時点で、検出のターゲットとなるメタボライトの範疇がある程度限定されることから、網羅的な解析には自ずと限界がある。特定の臓器における細菌叢の特性や生体への影響を評価する場合、細菌叢とメタボライトそして結果として誘導される表現型(医学の視点であるならば病態)の3者を比較しつつ検討を進めることが重要であると著者は考えている(図1)。

## Female microbiome axes

膣、子宮、卵管、卵巣からなる女性生殖器は、種の保存に必須である生殖にかかわることから、女性ホルモンの影響を強く受ける臓器であり、その細菌叢も年齢により大きく変化すると考えられている。Łaniewskiらは、解剖学的に女性生殖器

\* Female microbiome axes.

\*\* Hiroaki ITOH, M.D., D.Med.Sci.: 浜松医科大学産婦人科学教室〔〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1〕; Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, JAPAN

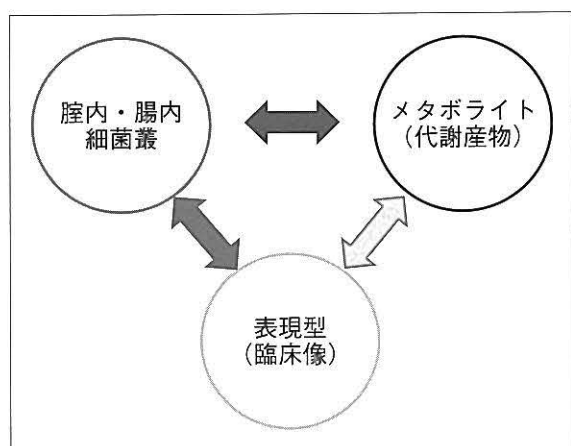


図1 メタボロゲノミクス：腔内・腸内細菌叢とメタボライト，表現型の比較検討

周辺に位置する膀胱，尿道，直腸，腸管における細菌叢と女性生殖器における細菌叢が相互に影響を及ぼす可能性を想定して“female microbiome axes”という概念を提唱している<sup>2)</sup>。

“Female microbiome axes”の例として，近傍に位置し細菌の相互移動が想定されている bladder-vagina axis や rectum-vagina axis が提案されている<sup>2)</sup>(図2)。大変興味深い例として oestrogen mediated vagina-gut axis がある<sup>2)</sup>(図2)。エストロゲンは肝臓でグルクロン酸抱合を受けた後腸管に排泄される。腸内細菌の中には oestrobolome と呼ばれる細菌群が知られており， $\beta$ グルクロニダーゼを産生して，脱グルクロン酸抱合によりエストロゲンをフリーにする<sup>3)</sup>。このエストロゲンは腸管から吸収され腔の細菌叢のみならず種々の女性生殖器の生理と病理に影響を及ぼす可能性が注目されている<sup>3)</sup>。また，Shiozaki らは正期産と早産の妊婦において腸内細菌叢のクラスターが異なることを報告しており<sup>4)</sup>，uterus-gut axis と呼びうる関連が妊娠中に認められる可能性が想定され大変興味深い(図2)。

Laniewski らは，細菌叢の視点から，女性生殖器を下部女性生殖器(腔，子宮頸管)と上部女性生殖器(子宮内膜，卵管，卵巣)に分類して論じている<sup>2)</sup>。下部女性生殖器の細菌叢については，dominant な *Lactobacillus spp* と「bacterial vaginosis(細菌性陰症)リスクを視点とした community state types(CST)分類」<sup>2)5)6)</sup>で後述する。

Laniewski らは，上部女性生殖器における細菌数の報告は下部女性生殖器における細菌数の報

告より約1万分の1少ないとし，上部女性生殖器の細菌叢についてはいまだ議論が分かれていると記載している<sup>2)</sup>。16S rRNA 遺伝子配列データベースの OTU 解析はきわめて高感度であるが，死菌の遺伝子断片を検出する可能性も否定できない。極論すれば次世代シーケンサーの陽性とするリード数の設定により純水からでも陽性とも解釈しうる所見を得ることが想定される。また，高感度であるために，経腔的なサンプリングの際のコンタミを計測している可能性の有無を評価する方法論も確立していない。手術による摘出標本を用いて評価する場合であっても，手術の適応となった病的背景の関与を考慮する必要がある。

妊娠子宮内における細菌叢の存在の有無についても大きく見解が異なる。Urushiyama ら羊水中に細菌が存在し，細菌検出のリード数は絨毛膜羊膜炎のステージと相関すると報告している<sup>7)</sup>。一方，de Goffau らは，ヒト胎盤は基本的に無菌であり一部に B 群溶連菌の感染を検出したと Nature 誌に報告している<sup>8)</sup>。

### 細菌性陰症(bacterial vaginosis)の CST 分類

下部女性生殖器(腔，子宮頸管)における細菌叢を主に構成するのは *Lactobacillus spp* である。*Lactobacillus spp* はメタボライトとして乳酸を産生して腔内 pH を 4.5 以下に保ち，抗感染作用に寄与すると考えられている<sup>2)6)9)</sup>。*Lactobacillus spp* が極端に減少して腔内細菌叢の恒常性が破綻し病原菌が増殖する状態は細菌性陰症と呼ばれ，通常の病原菌のみならず淋菌，クラミジア，単純ヘルペス，HIV，HPV，などに感染するハイリスク状態と考えられている<sup>2)6)9)10)</sup>。

近年，腔内細菌叢のクラスター解析により，dominant な *Lactobacillus spp* と「細菌性陰症リスクを視点とした CST 分類」<sup>2)5)6)</sup>が提案されている。*Lactobacillus crspatus* あるいは *Lactobacillus gasseri* が dominant な状態は，それぞれ CST-I，CST-II と分類される。両者とも乳酸を豊富に産生し，細菌性陰症を発症することは稀であると考えられている<sup>2)5)6)</sup>。

一方，*Lactobacillus iners* が dominant な状態は CST-III と分類され，細菌性陰症を高頻度に発症

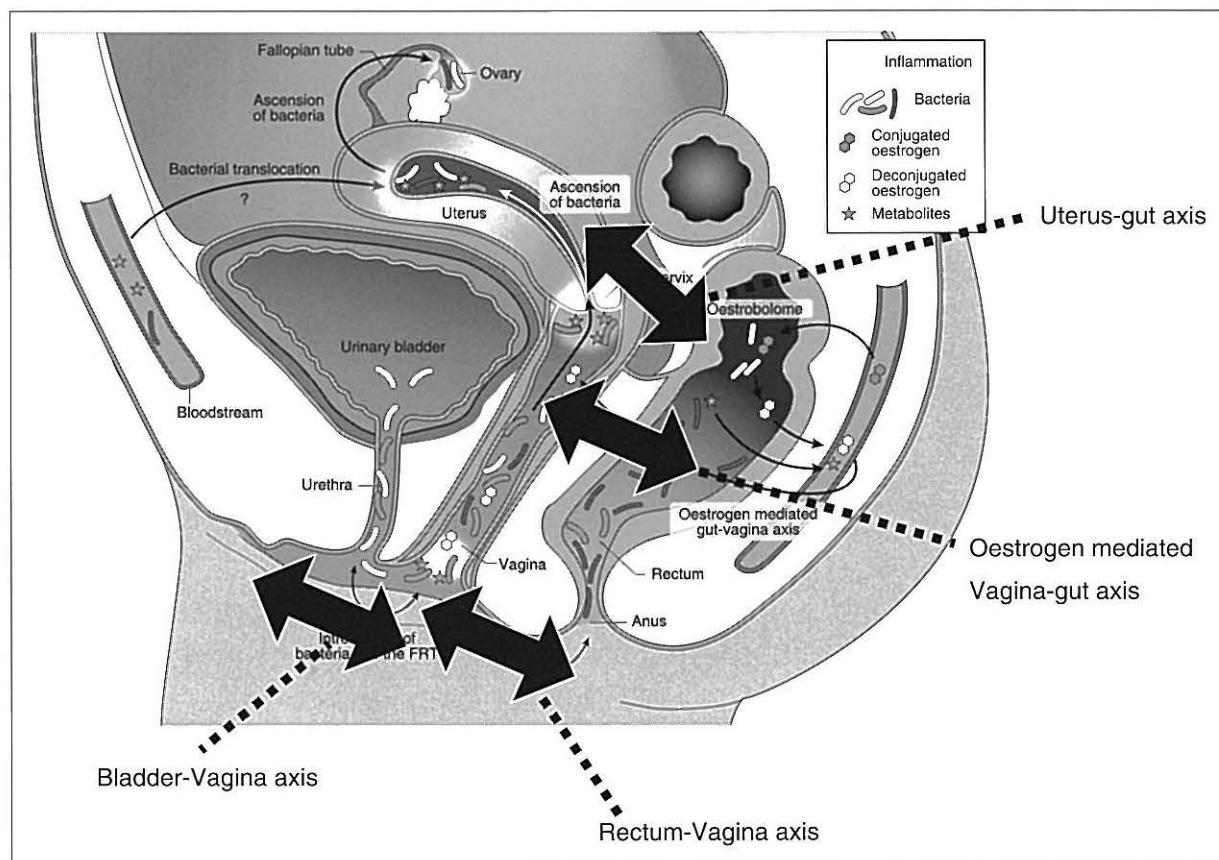


図2 女性生殖器をめぐる female microbiome axes による相互作用 (文献<sup>2)</sup>より改変)

するとされている。*Lactobacillus iners*は光学異性体であるL-乳酸のみを産生するため、腔内pHは4.5を上回り抗菌作用は十分でなく、種々の炎症関連因子の局所濃度の上昇が報告され、解糖系の酵素活性が低下していると考えられている<sup>6)</sup>。

*Lactobacillus iners*を含む種々の*Lactobacillus spp*ごとの全ゲノム解析が進み、*Lactobacillus iners*が腔内環境の健全化に貢献することが困難である背景が解明されつつある<sup>11)</sup>。*Lactobacillus crispatus*あるいは*gasseri*などの*Lactobacillus spp*においてbacteriophageにより遺伝情報を獲得したと想定されるprophage遺伝子が大量に発見されたことから、bacteriophageによる遺伝子情報獲得によりヒトとの共生に有利な環境適応の能力を獲得してきた可能性が提案された<sup>11)</sup>(図3)。すなわち、腸内細菌叢では多様性により健全な腸内環境を保つが、腔内細菌叢では、bacteriophageにより遺伝情報を獲得することで、*Lactobacillus crispatus*あるいは*gasseri*などの画一的な細菌叢により腔内環境を健全化してきたと考えられ、きわめて興味深い進化の結果であ

る可能性が注目されている<sup>11)</sup>(図3)。これに対して、*Lactobacillus iners*はbacteriophage感染抵抗遺伝子(hsdRなど)を持っているため、他の*Lactobacillus spp*に比べてprophage遺伝子がきわめて少なく、bacteriophageによる腔内環境適応に有利な遺伝子の獲得が困難であった可能性が指摘されている<sup>11)</sup>(図3)。

CST-IVAは、*Lactobacillus iners*と病原菌がdominantな状態、CST-IVBは病原菌がdominantな状態であり、いずれも細菌性陰症の状態である。

CST-Vは、*Lactobacillus jensenii*がdominantな状態であり、比較的健全と考えられているが、稀な状態であり詳細は十分に解明されていない。

ただし、著者らの予備的検討では、CST分類に含まれない*Lactobacillus spp*がdominantである女性も多く、地域性、人種などの視点からCST分類の詳細な検証が必要ではないかと考える。

### DOHaD学説の視点から

胎児期や乳児期の環境因子が児の長期的な健康や疾病リスクに影響を及ぼすDOHaD学

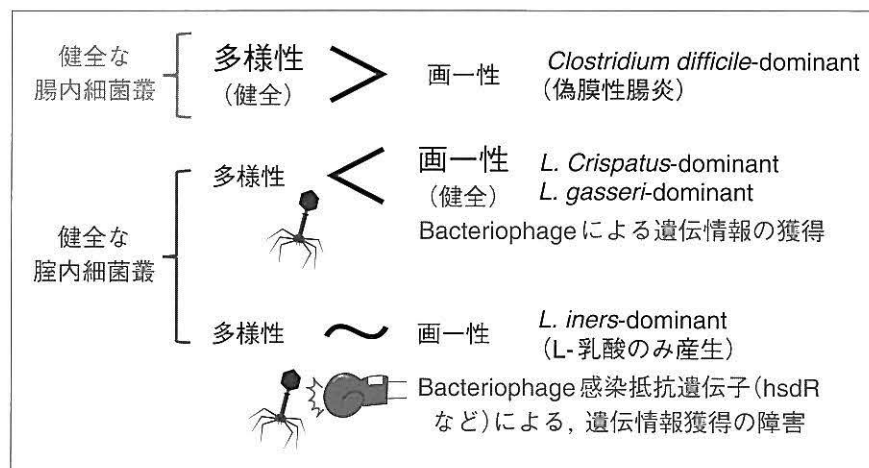


図3 健全な腸内細菌叢と健全な腔内細菌叢の比較(文献<sup>11)</sup>をもとにした仮説)

説<sup>12)13)</sup>の視点から考えてみたい。腸内細菌叢などの細菌叢が健康や疾患発症リスクに関連する可能性が注目されている<sup>1)</sup>。出生後にどのように腸内細菌叢を獲得するか、獲得した腸内細菌叢により健康などを規定する因子として母児間で引き継がれるか否かなどという視点が注目されてきた<sup>14)</sup>。しかしながら、多くの研究は16S rRNA遺伝子配列データベースのOTU解析によるクラスター解析を用いて母児の腸内細菌叢を比較しているが<sup>15)</sup>、細菌叢のクラスターのパターンが類似していても腸内細菌叢の世代間移行の直接的な証明とはならない。Yassourらはショットガンゲノム解析により株レベルの腸内細菌叢の解析を行い、母親の主たる腸内細菌の株あるいは2番目に主たる腸内細菌の株が一定数の乳児において主たる腸内細菌の株を構成することを報告した<sup>16)</sup>。しかしながら、Britoらは、ショットガンゲノム解析を用いてフィジー諸島の村々ごとに異なる腸内細菌の株が共有されていることを報告しており<sup>17)</sup>、Yassourらの成績が厳密に母児伝達の結果であるのか、あるいは家族内や地域内で共有されている細菌株であるか否かさらなる検証が必要ではないかと著者は考える。

DOHaD学説と腸内細菌叢のかかわりを考える場合も、細菌叢の母児伝達のみならず、細菌叢とメタボライトそして結果として誘導される表現型(DOHaDの視点であるならば健康と生活習慣病発症リスク)の3者を比較しつつ検討を進めることが重要であると著者は考えている(図1)。近年、Kimuraらは大変興味深いマウス動物モデル

を報告している。経口摂取された食物繊維は大腸で短鎖脂肪酸(酪酸、酢酸、プロピオン酸)をメタボライトとして産生し、GPR41やGPR43など特異的な受容体を介して多様な代謝改善作用を起こすことが注目されている<sup>18)</sup>。Kimuraらは妊娠マウス母獣に低食物繊維餌を給餌した場合に産生仔は高脂肪餌により肥満が増悪すること、妊娠マウス母獣に低食物繊維餌に加えても同時にプロピオン酸を給餌した場合に産生仔における肥満の増悪は改善されることを報告した<sup>19)</sup>。興味深いことに、妊娠母獣に抗生物質を投与した場合、低食物繊維餌を給餌した場合と同様の影響を産生仔に与えたと報告している<sup>19)</sup>。すなわち、妊婦が食した食物繊維は腸内細菌叢によって産生されたメタボライトである短鎖脂肪酸の産生を介して次世代の肥満発症リスクに影響を及ぼす可能性が示唆され、大変興味深い。

## おわりに

本稿では、“female microbiome axes”という視点から、主に女性の腔内細菌叢と腸内細菌叢について最近の話題を紹介した。腔と直腸は近接する臓器でありながら、細菌叢という視点では*Lactobacillus spp*によるいわば画一性による健全な環境と腸内細菌叢の多様性による健全な環境、メタボライトという視点では乳酸による健全な環境と短鎖脂肪酸による代謝改善作用など相異なる細菌叢とメタボライトによりそれぞれ恒常性が維持されている点で興味深い(図3)。臓器特異的な細菌叢という視点から臓器相互のネットワー



クの一端が解明されることが期待される。

## 文 献

- 1) 福田真嗣. もっとよくわかる!腸内細菌叢:健康と疾患を司る“もう1つの臓器”. 東京:羊土社; 2019. p. 146.
- 2) Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol* 2020; 17 : 232.
- 3) Ervin SM, Li H, Lim L, et al. Gut microbial beta-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem* 2019; 294 : 18586.
- 4) Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth : results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One* 2014; 9 : e111374.
- 5) Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1 : 4680.
- 6) Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact* 2020; 19 : 203.
- 7) Urushiyama D, Suda W, Ohnishi E, et al. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *Sci Rep* 2017; 7 : 12171.
- 8) de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature* 2019; 572 : 329.
- 9) Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *Int J Mol Sci* 2019; 20 : 266.
- 10) Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017; 595 : 451.
- 11) Kwak W, Han YH, Seol D, et al. Complete Genome of *Lactobacillus iners* KY Using Flongle Provides Insight Into the Genetic Background of Optimal Adaption to Vaginal Ecniche. *Front Microbiol* 2020; 11 : 1048.
- 12) Gluckman PD, Hanson MA. Developmental Origins of Health and Disease. Cambridge : Cambridge University Press ; 2006.
- 13) Itoh H, Kanayama N. Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) ; Perspective toward Preemptive Medicine. Singapore : Springer Nature ; 2017.
- 14) Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life : implications for health outcomes. *Nat Med* 2016; 22 : 713.
- 15) Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015; 6 : e00097-15.
- 16) Yassour M, Jason E, Hogstrom LJ, et al. Strain-Level Analysis of Mother-to-Child Bacterial Transmission during the First Few Months of Life. *Cell Host Microbe* 2018; 24 : 146.e4.
- 17) Brito IL, Gurry T, Zhao S, et al. Transmission of human-associated microbiota along family and social networks. *Nat Microbiol* 2019; 4 : 964.
- 18) Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev* 2020; 100 : 171.
- 19) Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science* 2020; 367 : eaaw8429.

\* \* \*