

血液マイクロバイームが拓く新しい医療



技術解説

神宮司 健太郎*

The Blood Microbiome: A New Window into Human Health and Disease

Key Words: Blood Microbiome, Extracellular Vesicles

はじめに

私たちの体は、これまで考えられてきた以上に、多くの細菌と深く結びつきながら成り立っている。腸内細菌をはじめとする微生物は、消化や免疫、代謝、さらには脳の働きにまで影響を与え、健康や病気の状態を左右する重要な存在であることが明らかになってきた。こうした研究の進展により、「人は自分自身の細胞だけでできているのではなく、細菌との共生によって生きている存在である」という新しい生命観が、医学の分野で広く共有されるようになってきている。近年では、かつて無菌だと考えられていた血液の中にも、細菌に由来する情報が存在し、それがさまざまな病気や免疫の状態と関係している可能性が示されている。とりわけ、血液中を循環する細胞外小胞という微小な粒子が、細菌由来の遺伝情報を運び、体内の変化を映し出す重要な手がかりであることが注目されている。本稿では、血液マイクロバイームと細胞外小胞の最新の知見をもとに、血液と細菌、そして病気やがん免疫治療との意外な関係について紹介する。

マイクロバイーム

私たちの体の中を流れる血液は、生命を支える重要な役割を担っている。酸素や栄養を全身に運び、老廃物を回収し、体温を保ち、免疫の働きを助けるなど、その機能は多岐にわたる。こうした血液について、長い間、医学の世界では一つの「常識」があっ

た。それは、「健康な人の血液は無菌である」という考えである。

一方で、近年の研究によって、私たちの体は決して「無菌」ではなく、むしろ数え切れないほど多くの細菌と共に生きていることが明らかになってきた。とりわけ腸には、数百兆個とも言われる細菌が存在し、これらは食べ物の消化を助けたり、ビタミンを作ったり、免疫の働きを整えたりする重要な役割を果たしている。これらの細菌の集まりは「腸内細菌叢」や「マイクロバイーム」と呼ばれ、健康との深い関係が注目されている。

腸内細菌のバランスが乱れると、下痢や便秘といった身近な消化器の症状が起こることは、比較的よく知られている。しかし近年の研究により、その影響は腸だけにとどまらないことが次第に明らかになってきた。腸内細菌の構成が変化することで、血糖値の調節がうまくいかなくなり糖尿病の発症リスクが高まったり、エネルギーの利用効率が変わることで肥満につながったりする可能性が示されている。また、慢性的な炎症状態が引き起こされることで、がんやアレルギー疾患の発症や進行に関与することも報告されている^{1,2)}。

さらに注目されているのが、腸内細菌と脳との関係である。腸と脳は神経やホルモン、免疫系を介して密接につながっており、「腸-脳相関」と呼ばれている。腸内細菌が作り出すさまざまな物質は、脳の働きにも影響を与えることが分かってきており、うつ病や不安障害、さらにはパーキンソン病などの神経の病気とも関係する可能性が指摘されている。このように、腸内細菌は単に食べ物の消化を助ける存在ではなく、全身の健康状態を左右する重要な要素であることが明らかになりつつある。

こうした研究の積み重ねによって、私たちの体に対する見方そのものが大きく変わり始めている。人



* Kentaro JINGUSHI

1983年3月生まれ
九州大学大学院 医学系学府 医学専攻 博士課程 修了 (2012年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 再生適応学分野 講師 博士 (医学)
TEL : 06-6879-8192
E-mail: jingushi-kk@phs.osaka-u.ac.jp

間は自分自身の細胞だけで完結した存在ではなく、体の中や表面に共存する膨大な数の細菌とともに一つのシステムを構築しているという考え方が広まりつつある。腸内細菌をはじめとする微生物は、いわば「目に見えない臓器」のような存在であり、その働きなしには健康を維持することが難しいとも言われている。

血液マイクロバイーム

この流れの中で、近年、血液に対する見方を大きく変える発見が相次いで報告されている^{3,4)}。それは、健康な人の血液の中にも、細菌そのものではないが、細菌に由来する「遺伝子の断片」が存在しているという事実である。研究者たちは、細菌が必ず持っている「16S rRNA遺伝子」という目印のような遺伝子を使って、血液中にどのような細菌の情報が含まれているのかを調べた。この遺伝子は、細菌の種類を識別するために使われるため、いわば「細菌の名前が書かれたタグ」のような役割を果たしている。

驚くべきことに、こうした解析によって健康な人の血液からもさまざまな細菌由来のDNA情報が検出された。しかも、その組み合わせや量は人によって異なり、病気を持つ人では特有のパターンを示すことが分かってきた。このように、血液中に存在する細菌由来の情報全体は「血液マイクロバイーム」と呼ばれるようになった。

血液マイクロバイームと病気との関係については、近年、世界中で数多くの研究が報告されるようになってきた。かつては「血液は無菌である」という前提が強かったため、この分野の研究はほとんど存在しなかったが、解析技術の進歩とともに、血液中に含まれるごく微量な細菌DNA情報を正確に捉えられるようになったことで、状況は大きく変わった。現在では、血液マイクロバイームは、体の中で起きている変化を映し出す新たな指標として注目されている。

たとえば糖尿病に関する研究では、すでに糖尿病を発症している人だけでなく、将来糖尿病を発症する可能性が高い人の血液マイクロバイームが、健康な人とは異なる特徴を示すことが報告されている⁵⁾。血液中に含まれる細菌由来のDNA情報の種類や割合が変化しており、これが体内の慢性的な炎症状態や代謝の乱れと関係している可能性が指摘されている。こうした知見は、血液マイクロバイームが、

病気が表に現れる前の「予兆」を捉える手がかりになりうることを示している。

心臓や血管の病気、いわゆる心血管疾患においても、血液マイクロバイームとの関連が報告されている⁶⁾。心筋梗塞や動脈硬化を持つ人では、血液中に含まれる細菌由来のDNA量が増えているだけでなく、その種類も多様化していることが明らかになってきた。これは、血管の内側で慢性的な炎症が起こっている状態と関係している可能性があり、細菌由来の成分が免疫反応を刺激し、病気の進行に影響を与えているのではないかと考えられている。

肝臓の病気に関する研究も進んでいる。肝臓は、腸から流れてくる血液を最初に受け取る臓器であり、腸内細菌との関係が特に深い。肝線維症や脂肪肝、肝硬変などの患者では、血液中の細菌由来のDNA量が健常人よりも多いことが報告されている^{7,8)}。また、その構成も特徴的であり、特定の細菌情報が増加していることが示されている。これらの変化は、腸と肝臓を結ぶ「腸-肝軸」と呼ばれる仕組みを通じて、病気の進行に関与している可能性がある。

自己免疫疾患の一つである関節リウマチにおいても、血液マイクロバイームとの関連が注目されている。関節リウマチは、本来は体を守るはずの免疫が、自分自身の関節を攻撃してしまう病気であるが、患者の血液中には健康な人とは異なる細菌情報のパターンが見られることが報告されている⁹⁾。さらに、治療によって症状が改善すると、血液マイクロバイームの構成も変化することが示されており、病気の活動性を反映する指標としての可能性も考えられている。

パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患では、腸内細菌の変化が注目されてきたが、近年では血液マイクロバイームとの関連も報告されている¹⁰⁾。これらの病気の患者では、血液中の細菌由来のDNA情報が健常人とは異なる特徴を示しており、その量や種類が病気の進行度と相関する可能性が示唆されている。脳と腸、免疫系が複雑に結びついていることを考えると、血液マイクロバイームは、神経の病気を理解するうえでも重要な手がかりになるかもしれない。

このように、糖尿病、心血管疾患、肝臓の病気、自己免疫疾患、神経の病気など、さまざまな疾患において、血液マイクロバイームが病気の状態や進

行と関係していることが次第に明らかになってきた。血液マイクロバイオームは、特定の一つの病気だけに特有のものではなく、体全体の免疫状態や炎症の程度、代謝のバランスと深く関わっている可能性がある。こうした特徴から、血液マイクロバイオームは、病気を個別に診断するための指標であると同時に、体の全身状態を映し出す「総合的な健康の鏡」としての役割を担っているのではないかと考えられるようになってきている。こうした発見は非常に興味深い、同時に大きな疑問を生む。血液の中には、外から侵入したDNAを分解する酵素が存在しており、細菌DNAがそのまま安定して存在するとは考えにくい。では、なぜ血液中で細菌由来のDNAが検出されるのだろうか。この疑問に対する重要な手がかりとして注目されているのが、「細胞外小胞」と呼ばれる非常に小さな粒子である。

細胞外小胞は、細胞が自分自身の中身の一部を包み込み、外に放出することで作られる小さな袋のような構造をしている。大きさはウイルスよりも小さいこともあり、電子顕微鏡でなければ見ることができない。人の細胞だけでなく、細菌もまたこの細胞外小胞を放出することが分かっている。この小胞の中には、DNAやRNA、タンパク質など、さまざまな情報が含まれており、外部の環境から守られた状態で体内を移動することができる。

細菌DNAを内包する細胞外小胞

例えるなら、細胞外小胞は「密閉された小包」のようなものである。中身は壊れやすい重要な情報だが、しっかりと包装されているため、運ばれている間に壊れることがない。細菌が放出する細胞外小胞の中には、16S rRNA遺伝子を含むDNAが搭載されており、これが血液中で安定して検出される理由の一つだと考えられている。実際に我々は、血液中の細胞外小胞において細菌DNAの存在を捉えることに成功している(図1)。

動物を使った研究では、腸に炎症が起こると、特定の細菌が放出する細胞外小胞の量や種類が変化することが示されている。さらに、こうした細胞外小胞を体内に投与すると、炎症が抑えられることも報告されている¹¹⁾。これは、細胞外小胞が免疫の働きに直接影響を与えている可能性を示している。

興味深いことに、腸内に多く存在する細菌が必ず

しも多くの細胞外小胞を作るわけではない。つまり、細菌の「数」と「情報発信力」は必ずしも一致しないのである。このことは、血液マイクロバイオームが、単純に腸内細菌の量を反映しているのではなく、「どの細菌がどれだけ情報を外に発信しているか」を反映している可能性を示唆している。

こうした背景のもと、血液中の細胞外小胞を利用して病気を調べる研究が急速に進んでいる(図2)。特に注目されているのが、がんとの関係である。ある研究では、卵巣がん患者の血液から細胞外小胞を回収し、その中に含まれる細菌DNA情報を詳しく調べた。その結果、卵巣がん患者では、良性の卵巣腫瘍を持つ人と比べて、血液中の細胞外小胞に含まれる細菌DNA情報の構成が明らかに異なっていることが示された¹²⁾。卵巣がんは初期症状が乏しく、発見が遅れやすいがんとして知られており、このような血液を用いた解析が実用化されれば、より早い段階で病気を見つける手がかりになる可能性がある。

胆道がんは、胆管や胆のうに発生するがんで、発症頻度は高くないものの、進行が早く予後が厳しいことが多い。この研究では、胆道がん患者、炎症性疾患の患者、そして健康な人の血液から細胞外小胞を回収し、それぞれに含まれる細菌DNA情報を比較した。その結果、特定の細菌情報の組み合わせを見ることで、胆道がん患者と健康な人を高い精度で区別できる可能性が示された¹³⁾。

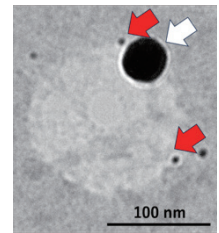


図1 免疫電子顕微鏡による細菌細胞外小胞観察像 40nm金コロイドが標識された抗LPS抗体、5nm金コロイドが標識された細菌DNAプローブを用いた。In situハイブリダイゼーションにより細菌DNAプローブを細胞外小胞内で反応させ、抗LPS抗体を反応させた後に電子顕微鏡による観察を行った。白矢印: グラム陰性菌マーカーLPS、赤矢印: 細菌DNA

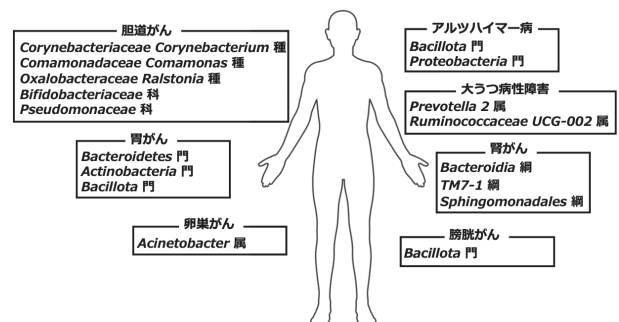


図2 疾患特徴的に顕著な変化が認められている血液マイクロバイオーム情報

がん免疫治療と血液マイクロバイオーム

さらに近年、腸内細菌や血液中の細菌由来の情報と、がん免疫治療との関係が大きな注目を集めている。がん免疫治療とは、手術や抗がん剤のようにがん細胞を直接取り除いたり殺したりする方法とは異なり、もともと私たちの体に備わっている「免疫」の力を活用して、がんと闘わせる治療法である。免疫とは、ウイルスや細菌などの外敵から体を守る仕組みであり、本来であれば体の中に生じた異常な細胞、すなわちがん細胞も排除する能力を持っている。しかし、がん細胞はさまざまな工夫によって免疫の攻撃から逃れ、体の中で増え続けてしまう。

免疫治療の一つである免疫チェックポイント阻害剤は、がん細胞が免疫のブレーキを踏ませる仕組みを解除し、免疫細胞が再び活発にがんを攻撃できるようにする薬である。この治療法は、これまで治療が難しかったがんに対しても効果を示す例があり、「がん治療の革命」とも呼ばれている。

一方で、この免疫チェックポイント阻害剤治療には大きな課題も存在する。それは、同じ治療を受けても、効果が現れる患者とほとんど効果が見られない患者がいることである。ある患者では劇的な改善が見られる一方で別の患者では、がんの進行を止めることができないことも少なくない。さらに、免疫が過剰に働くことで、自己免疫疾患のような副作用が生じる場合もある。そのため、誰にこの治療が向いているのかを事前に見極めることは、患者の負担を減らし、より適切な治療を選択するうえで極めて重要な課題となっている。

これまで、免疫チェックポイント阻害剤治療の効果を予測するために、がんの遺伝子変異の数や、がん組織に存在する免疫細胞の量など、さまざまな指標が提案されてきた。しかし、これらの指標だけでは十分に説明できない例も多く、より包括的な視点が求められていた。そこで注目されるようになったのが、腸内細菌情報である。

研究が進むにつれ、腸内細菌の構成が免疫の働きに大きな影響を与えていることが明らかになってきた。特定の腸内細菌を多く持つ人では、免疫細胞が活性化されやすく、免疫治療の効果が高い傾向があることが報告されている¹⁴⁾。逆に、腸内細菌の多様性が低下している場合や、特定の細菌が過剰に増えている場合には、免疫の働きが抑えられ、治療効果

が得られにくい可能性が示唆されている。

さらに興味深いのは、腸内細菌そのものだけでなく、細菌が放出する細胞外小胞や、それに含まれる遺伝情報が、免疫の状態を反映している可能性である。血液中の細胞外小胞を調べることで、体の中で免疫がどのような状態にあるのかを間接的に知ることができるのではないかと考えられるようになってきた。これは、がんの組織を直接採取しなくても、血液検査だけで治療効果を予測できる可能性を示しており、患者にとって大きな利点となる。

実際に、我々の研究では、血液細胞外小胞中のある特定の細菌由来DNAが少ないがん患者ほど、がん組織の中に多くの免疫細胞が集まり、免疫チェックポイント阻害剤治療に良好に反応することが示された^{15, 16, 17)}。この結果は、血液マイクロバイオームが、体全体の免疫状態や、がんと免疫の攻防の様子を映し出す指標になりうることを示している。言い換えれば、血液中の細菌DNA情報は、免疫治療がうまくいくかどうかを占う「手がかり」として利用できる可能性がある。

おわりに

このように、かつては無菌だと考えられていた血液が、実は体内の細菌と密接に関わり、その情報を静かに運んでいることが分かってきた。しかし、血液マイクロバイオームについては、まだ多くの謎が残されている。血液中の細菌DNA情報は、主に腸から来ているのか、それとも口の中や皮膚など、別の場所の細菌叢も反映しているのかは、まだはっきりしていない。また、血液マイクロバイオームの変化が病気の原因なのか、それとも結果として現れているのかについても、今後の研究が必要である。

それでも、血液マイクロバイオーム研究には大きな可能性がある。血液は比較的簡単に採取できるため、将来的には血液検査によって、体の中で何が起きているのかを詳しく知ることができるようになるかもしれない。病気の早期発見や、治療効果の予測、さらには個々の患者に最適な治療法を選ぶ手助けになる可能性もある。

参考文献

- 1) Hou K, Wu Z, Chen X, et al. Microbiota in health and diseases *Signal Transduct Target Ther.* 7(1)

- :135, 2022.
- 2) Afzaal M, Saeed F, Shah Y, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol.* 13:999001, 2022.
 - 3) Nikkari S, McLaughlin IJ, Bi W, et al. Does blood of healthy subjects contain bacterial ribosomal DNA? *J Clin Microbiol.* 39(5):1956-9, 2001.
 - 4) Païssé S, Valle C, Servant F, et al. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion.* 56(5):1138-47, 2016.
 - 5) Amar J, Serino M, Lange C, et al. Study Group. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia.* 54(12):3055-61, 2011.
 - 6) Dinakaran V, Rathinavel A, Pushpanathan M, et al. Elevated levels of circulating DNA in cardiovascular disease patients: metagenomic profiling of microbiome in the circulation. *PLoS One.* 9(8):e105221, 2014.
 - 7) Lelouvier B, Servant F, Païssé S, et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: A pilot analysis. *Hepatology.* 64(6):2015-2027, 2016.
 - 8) Vasudevan D, Ramakrishnan A, Velmurugan G. Exploring the diversity of blood microbiome during liver diseases: Unveiling Novel diagnostic and therapeutic Avenues. *Heliyon.* 9(11):e21662, 2023.
 - 9) Hammad DBM, Hider SL, Liyanapathirana VC, et al. Molecular Characterization of Circulating Microbiome Signatures in Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 22(9):440, 2020.
 - 10) Qian Y, Yang X, Xu S, et al. Detection of Microbial 16S rRNA Gene in the Blood of Patients With Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 10:156, 2018.
 - 11) Kang C, Ban M, Choi E, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS One.* 8(10):e76520, 2013.
 - 12) Kim S, Kang N, Leem S, et al. Metagenomic Analysis of Serum Microbe-Derived Extracellular Vesicles and Diagnostic Models to Differentiate Ovarian Cancer and Benign Ovarian Tumor. *Cancers (Basel).* 12(5):1309, 2020.
 - 13) Lee H, Lee H, Min S, et al. 16S rDNA microbiome composition pattern analysis as a diagnostic biomarker for biliary tract cancer. *World J Surg Oncol.* 18(1):19, 2020.
 - 14) Francesca S Gazzaniga, Dennis L Kasper, et al. The gut microbiome and cancer response to immune checkpoint inhibitors *J Clin Invest.* 135(3):e184321, 2025.
 - 15) Jingushi K, Kawashima A, Saito T, et al. Circulating extracellular vesicles carrying Firmicutes reflective of the local immune status may predict clinical response to pembrolizumab in urothelial carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 71(12):2999-3011, 2022.
 - 16) Uemura T, Kawashima A, Jingushi K, et al. Bacteria-derived DNA in serum extracellular vesicles are biomarkers for renal cell carcinoma. *Heliyon.* 9(9):e19800, 2023.
 - 17) Fujikawa K, Saito T, Kawashima A, et al. Bacteria-derived DNA in serum extracellular vesicles as a biomarker for gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 74(11):346, 2025.

