

微生物。2021年6月; 9 (6) : 1292。

PMCID : PMC8231954

オンラインで公開2021年6月13日 doi : [10.3390/microorganisms9061292](https://doi.org/10.3390/microorganisms9061292)

PMID : [34199203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199203/)

重度のCOVID-19患者における腸内毒素症とIL-21反応

[Mahejbin Khan](#)^{1, *}, [Bijina J. Mathew](#)², [Priyal Gupta](#)², [Garima Garg](#)², [Sagar Khadanga](#)²,
[Ashish Kumar Vyas](#)³, ²および [Anirudh K. Singh](#)^{2, *}

マリアクリスティーナメレ、アカデミックエディター

1.背景

コロナウイルス病（以下、COVID-19）は、主に人間の呼吸器系を標的とする主要な病原体の1つであるSARS-CoV-2によって引き起こされます。COVID-19感染の症状は、約5.2日間の潜伏期間の後に現れ、大きく異なります[1]。一部の人は何の症状も発症せず、感染は軽度です。他の患者では、COVID-19は肺炎として現れ、症状は発熱から咳、呼吸困難、息切れ、筋肉痛、倦怠感、白血球数の正常または減少、消化器官に損傷を与える胃腸（GI）症状にまで及ぶ可能性があります。これらの症状は、患者の年齢と患者の免疫系の状態によって異なります[2]。ウイルス感染のより速い進行を可能にする弱い免疫システムが原因で、重度の症状が発生する可能性があります。合併症は、免疫応答中のサイトカインの放出や過炎症、または「サイトカインストーム症候群」によっても発生する可能性があります[3]。

免疫系の最大の構成要素である粘膜表面は、SARS-CoV-2ウイルス感染における粘膜反応の誘導期およびエフェクター期において重要な役割を果たします。アンジオテンシン変換酵素2（ACE2）受容体は、感染を引き起こす上皮細胞へのウイルススパイクプロテインSを介したSARS-CoV-2の結合を促進します[4]。ACE2受容体は肺、腸、腎臓などの複数の臓器に見られるため、ACE2のアミノ酸輸送機能を消化管の腸内微生物生態学に関連付けるという発見は、COVID-19と腸内微生物叢との関連を示唆しています。[5, 6, 7]。COVID-19患者の糞便サンプルにおけるSARS-CoV-2ウイルスRNAの検出は、この仮説を強化しました。

人間の腸には何兆もの有益な細菌が生息しています。これらの微生物は、GI管内での完璧な調和に住んでいて、活性分子を生成し、毒素を排除し、有害な微生物に対するホストを保護するために、免疫システムを教育[8, 9]。微生物-腸-脳軸には、腸内細菌叢による中枢神経系の生化学的シグナル伝達が明示的に含まれています。腸レベルでの内分泌系の調節は、恒常性を維持し、さまざまな細菌性およびウイルス性病原体に対する防御を強化するために、粘膜レベルで免疫系と相互作用する一種の神経内分泌協調です。腸粘膜は、T細胞亜集団とそれらに関連する抗炎症性および炎症性サイトカイン、ならびに数兆の共生に加えて他のいくつかの炎症メディエーターを含む複雑な免疫機能器官をホストするため、免疫学的ニッチであると考えられています細菌[10]。

呼吸器ウイルス感染症は、腸内細菌叢の変化に関連している可能性があり、それらの相関関係は腸-肺軸として知られています。SARS-CoV-2ウイルスは、COVID-19患者のほぼ50%の肛門スワブと便のサンプルで報告されており、消化管がウイルスの複製と活動の肺外部位である可能性を示

唆しています。また、COVID-19の重篤度に関連する一般的な共存症は、げっ歯類におけるACE2発現【調節することが報告されているようなバクテロイデス及びファーミキューテスとして分類群、細菌における変更に関連付けられている11、12、13】。

COVID-19感染のさまざまなレベルの重症度の傾向を見ると、COVID-19の炎症反応は腸内細菌叢の変動に関連している可能性があるかと推測されています。したがって、COVID-19における腸内細菌叢の役割を説明するために、COVID-19患者の腸内細菌叢とサイトカインプロファイルを研究し、年齢を一致させた非罹患参加者と比較しました。

2.材料と方法

2.1. 研究計画とサンプル収集

横断的前向き研究は、治療のために2020年9月10日から20日にインドのボパールにある全インド医科学研究所に入院したRT-PCRで確認されたCOVID-19感染患者に対して実施されました。健康なボランティアを対照群として募集した。この研究は、ボパールの全インド医科学研究所の組織的人間倫理委員会によって承認されました（IHEC-LOP / 2020 / EF0202）。サンプルを収集する前に、患者と健康なボランティアからインフォームドコンセントを得た。糞便サンプルは、参加者が無菌容器に自己収集し、DNA分離のために処理されるまで冷蔵庫に保管しました。サンプルは6時間以上冷蔵庫に保管されませんでした。EDTAバイアルに採血し、250×gで遠心分離して血漿を分離しました。10分間。すべてのサンプルは、腸内細菌叢および血清レベルに対する薬物治療の影響を回避するために患者が入院したときに収集されました。

2.2. 研究会

以下の4つのグループが研究のために採用されました：グループ1：成人の健康な被験者は、定期的なスクリーニングを通してSARS-CoV-2感染が陰性であることがわかりました（対照グループ）。グループ2：症状のない無症候性のSARS-CoV-2陽性患者、主に医療従事者または既知のCOVID-19患者の密接な接触。グループ3：SARS-CoV-2陽性、軽度の症状、酸素サポート/人工呼吸器の必要なし。グループ4：AIIMSボパールに入院し、酸素サポート/人工呼吸器を必要とした重症疾患のSARS-CoV-2陽性。

2.3. 除外および包含基準

患者はRT-PCR診断アッセイでSARS-CoV-2が陽性であるとテストされ、インフォームドコンセントを与えることができたRT-PCRアッセイでSARS-CoV-2が陰性であることが確認された健康な被験者が研究に含まれました。重複感染および/またはインフォームドコンセントを与えることができない患者は研究から除外された。

2.4. 腸内細菌叢分析

2.4.1. DNA抽出 糞便サンプルからのDNAは、NucleoSpin DNA Stool Mini Kit（MACHERY-NAGEL GmbH & Co. KG, Dueren, Germany）を使用して、製造元のプロトコルにいくつかの変更を加えて分離しました。簡単に説明すると、180～220mgの便サンプルをセラミックビーズの入ったチュ

ープに移しました。溶解緩衝液を加え、ボルテックスにより混合した。サンプルを70°Cで5分間加熱し、Tissue LyzerLT (QIAGEN GmbH、ヒルデン、ドイツ) を使用して50Hzで10分間溶解しました。サンプルは指示に従って処理され、DNAは30 µLの溶出バッファーで溶出されました。

2.4.2. メタゲノムDNAの次世代シーケンシング 精製されたDNAは、KAPA HiFiHotStart ReadyMixを使用して16S rRNA超可変領域V3-V4を増幅するために使用され、修正された341Fおよび785Rプライマー[14]と配列ライブラリーが準備されました。

2.4.3. シーケンスデータ処理と統計分析 Trimgalore [15]を使用して生のシーケンスデータをフィルタリングし、低品質のシーケンスを削除し、Fast QC [16]およびMultiQCソフトウェアを使用してデータ品質を確認しました。データは、ベースコール品質の分布、Q20、Q30を超える%ベース、%GC、およびシーケンスアダプターの汚染についてチェックされました。UCHIMEアルゴリズム[17]を使用してキメラ配列をチェックしました。生成された生の配列データは、NCBIのバイオプロジェクトの下で提出されました。

QCしきい値 (Q20> 95%) を通過したフィルタリングされたコンティグは処理され、GREENGENES v.13.8-99データベースに基づいて分類学的アウトラインに分類されました[18]。次に、コンティグはOTU (Operational Taxonomic Units) にクラスター化されました。分類後、OTUの相対的な存在量が推定されました。

サンプル内の細菌の豊富さと相対的な存在量の測定値であるアルファ多様性は、ACE、InvSimpson、およびFisherインデックスを使用して評価されました。ベータ多様性は、LDA効果サイズ (LEfSe) によって分析され、対照群と試験群の間の微生物の多様性が比較されました。最初に、ノンパラメトリック因子計画クラスカル・ウォリス (KW) 合計ランク検定を使用して、対象のクラスに関して有意差のある存在量を持つ特徴を検出しました。続いて、(対になっていない) ウィルコクソン順位和検定を使用したサブクラス間の一連のペアワイズ検定を使用して、生物学的有意性を調査しました。LEfSeは、線形判別分析を使用して、それぞれの差別的に豊富な特徴の効果量を推定します。

グループ間の腸内微生物集団の相対的な存在量の違いは、95%の信頼水準でスチューデントの*t*検定を使用して分析されました。

2.5. 血漿IL-21、TNF-α、およびINF-γの定量化

IL-21、TNF-α、およびINF-γの濃度は、製造元のプロトコルに従って、それぞれのプレコートされたCUSABIOキットを使用して、すべての患者グループの血漿で測定されました。IL-21の検出下限は3.2pg / mLでした。

3. 結果

3.1. COVID-19感染患者

この研究には合計40人のボランティアが含まれていました ($n = 40$)。30人の患者がRT-PCRテストでSARS-CoV-2陽性でした。RT-PCRテストでSARS-CoV-2が陰性であることが判明した10人の健康な個人が対照群を形成しました (表1)。COVID-19患者の年齢の中央値は45.9歳から57.79歳の

間でした。COVID-19患者の間で、リンパ球数、好中球数、およびC反応性タンパク質に有意差がありました ($p < 0.05$)。

表1

AIIMS、ポパールへの入院段階の患者の臨床パラメータ。

パラメータ/患者グループ	無症候性 (平均 ±SD)	軽度 (平均 ±SD)	重度 (平均 ±SD)	p値 *
年齢 (年)	57.9±17.99	49.4±13.12	45.9±8.82	0.34
総白血球数 ($\times 10^9 / \mu\text{L}$)	6927.78±4342.4	10,481.11±5772.13	6878±3566.17	0.17
好中球	58.56±22.20	77.22±17.06	76±12.42	0.27
リンパ球	32.11±19.34	15.55±13.28	18.67±11.98	0.23
C反応性タンパク質 (mg/L)	11.41±10.54	44.66±31.76	99.18±41.15	0.02
好酸球	1.56±2.65	0.5±1.06	0.4±0.89	0.65
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	41.08±24.34	54.62±28.63	54.47±31.59	0.78
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/ L)	53.74±78.56	66.17±58.76	53.97±41.72	0.76

[別ウインドウで開く](#)

* p値は一元配置分散分析を使用して計算されました。

3.2. 重症度レベルが異なる患者は、腸内細菌叢が変化しており、多様性が少ない

すべてのテストグループの腸内細菌の微生物叢は、16 SリボソームRNA遺伝子のV3~V4領域のハイスループット次世代シーケンシングを使用して研究されました。ACE、InvSimpson、およびFisherインデックスを使用して、各グループ内の細菌種の豊富さと均一性を分析しました。細菌の腸内微生物の多様性は、対照群で顕著でした。症状の重症度が増すにつれて多様性は減少し、「重度」として分類されたグループで最も多様性が観察されませんでした (図1)。

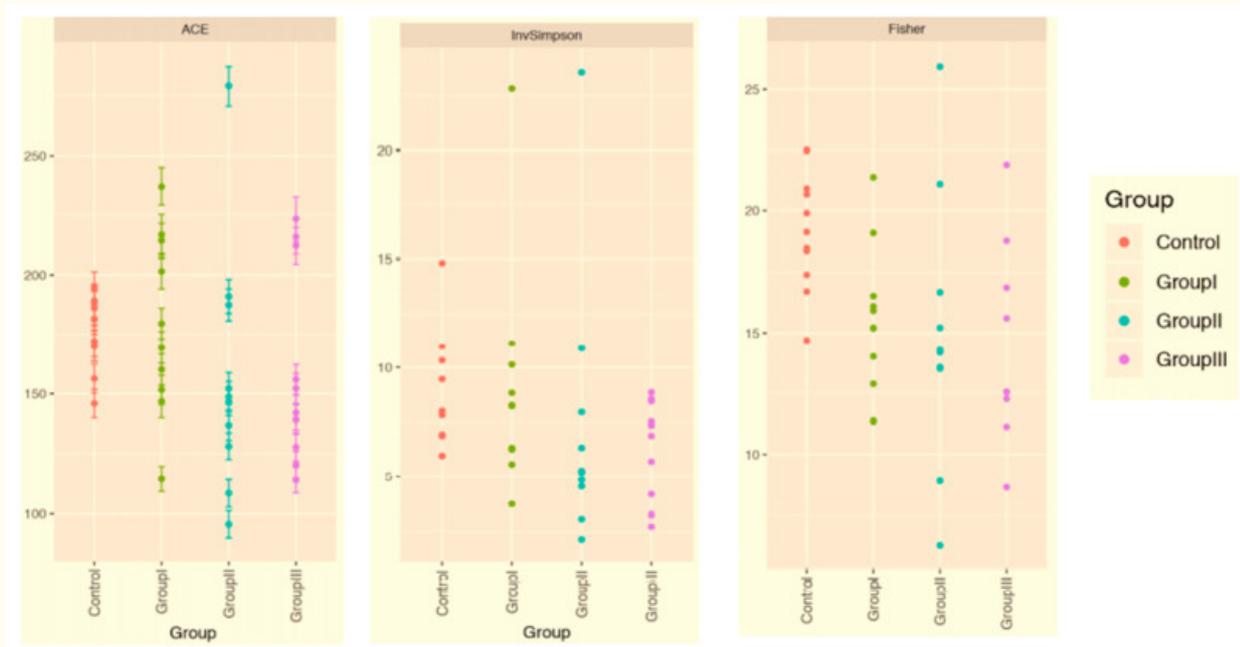
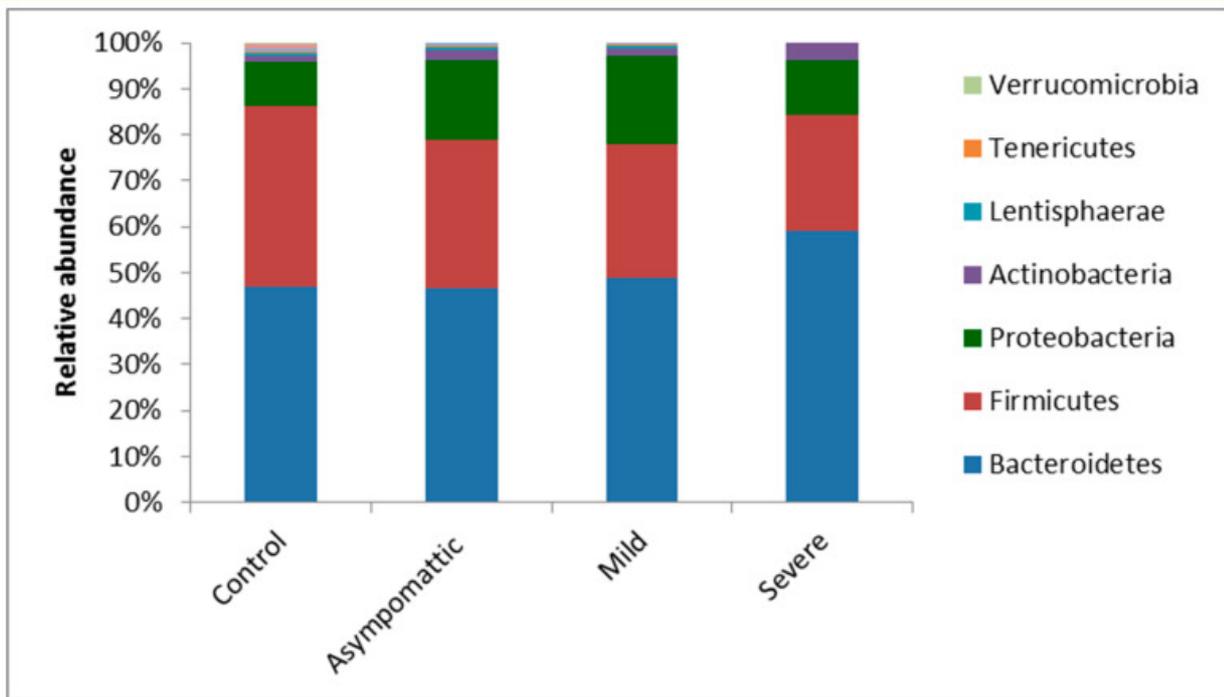


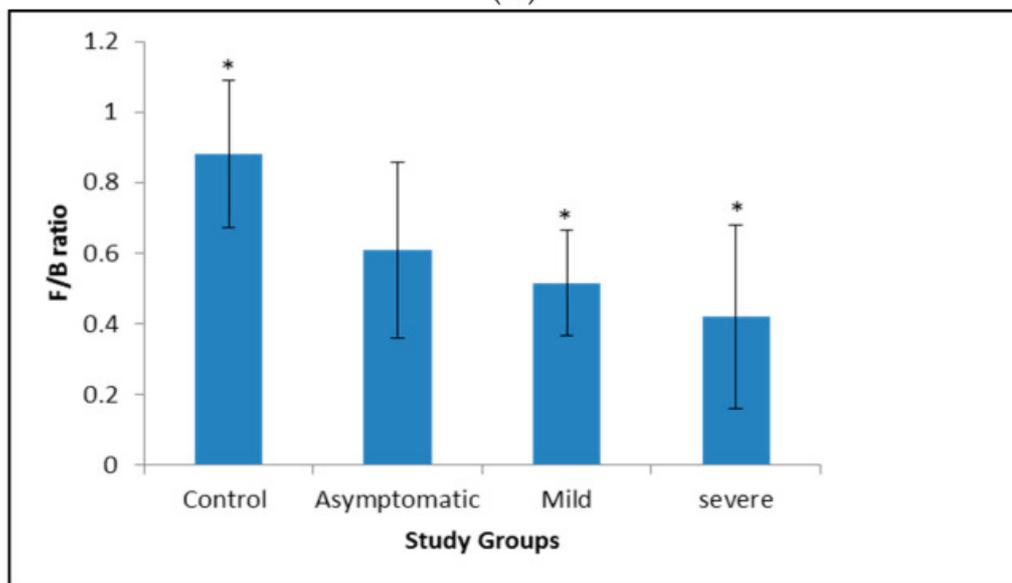
図1

COVID-19と健康な被験者の腸内細菌叢のアルファ多様性。コントロール：非COVID-19対象; グループI：無症候性グループ; グループII：軽度感染したグループ。グループIII：重度感染したグループ。

対照群と罹患群の間の腸内細菌多様性の変動を理解するために、ベータ多様性分析を実施した。フィルクテス門とバクテロイデス門は門レベルで優勢でしたが、COVID-19感染群では、対照と比較して、フィルクテス門の相対的な存在量が大幅に減少しました ($p < 0.05$)。Firmicutesが15、20、34%減少し、Bacteroidetesの数が2.41、13.77、29.40%増加したことで、それぞれ無症候性、軽度、重度の患者が特徴づけられました (図2NS)。軽度 (0.51) および重度 (0.42) の患者で観察されたフィルクテス門/バクテロイデス門 (F/B) 比の漸減 (図2B) 健康な参加者 (0.89) と無症候性の参加者 (0.61) の高いF/B比とは対照的です。同様に、軽度および重度に感染したCOVID-19患者では、プロテオバクテリアが44%増加し、放線菌が130%増加しました (図2NS)。



(A)



(B)

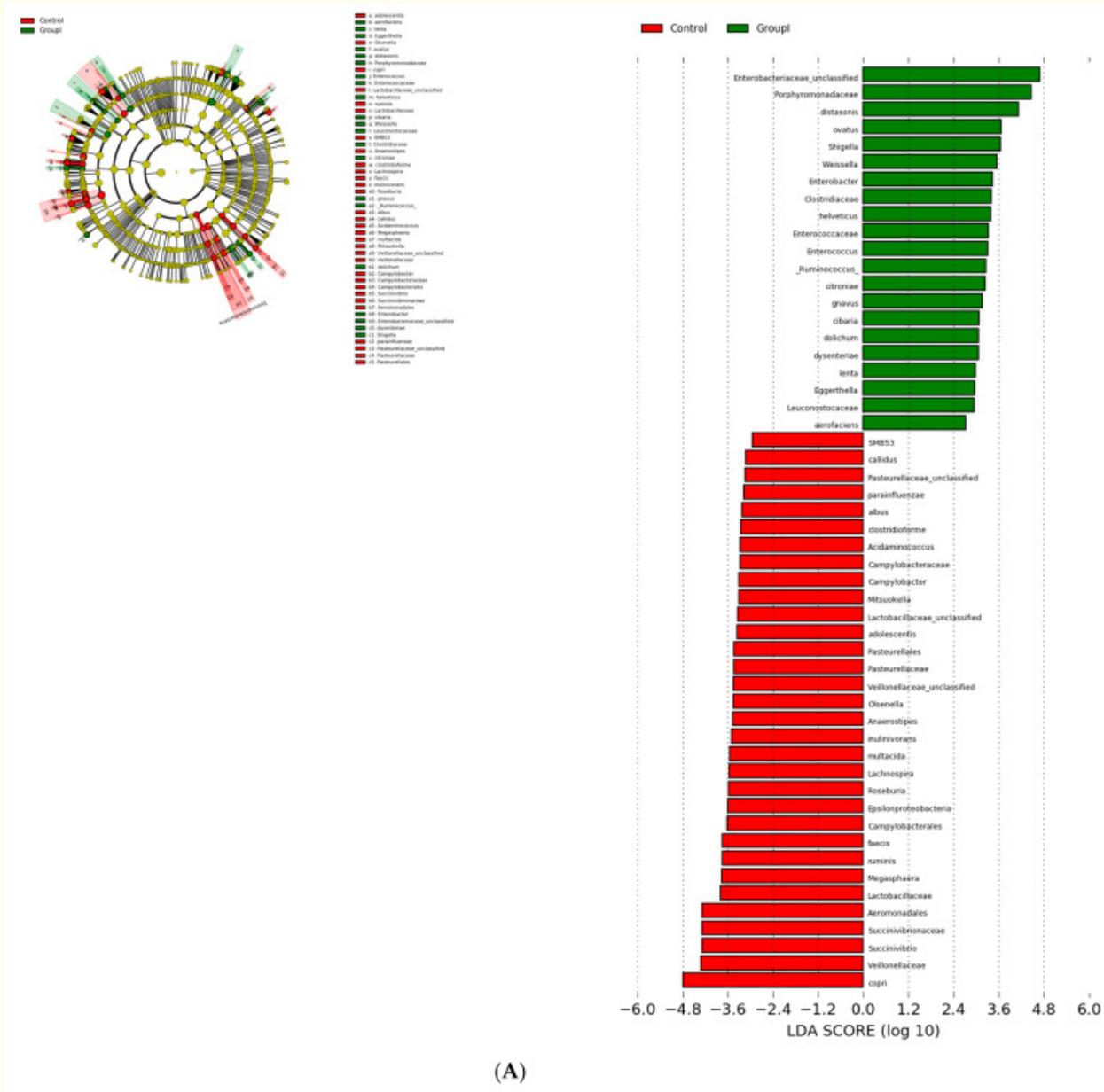
[別ウィンドウで開く](#)

図2

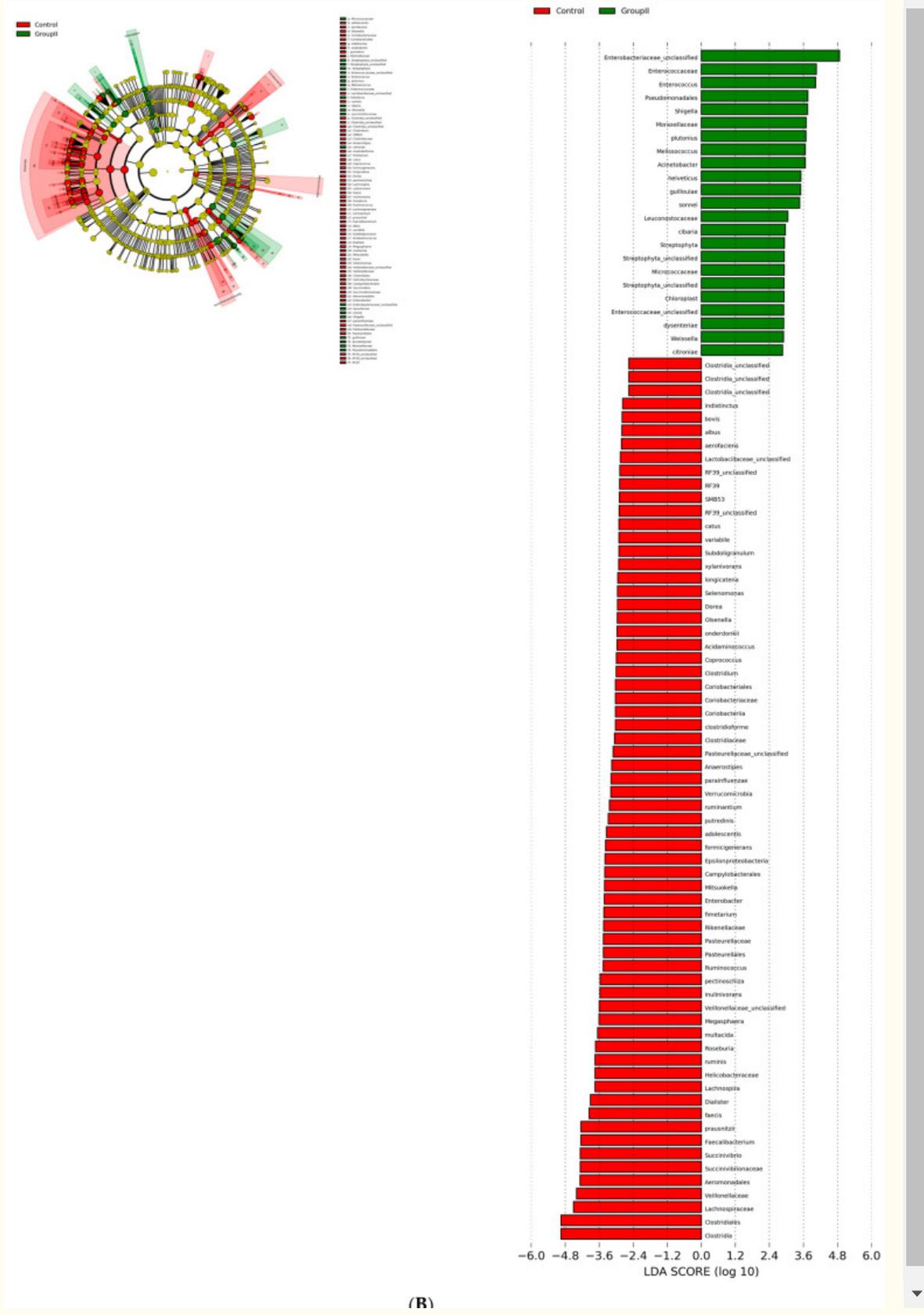
COVID-19に感染した被験者と感染していない被験者の腸内微生物の多様性の組成変化。結果は、平均 \pm SD、 $n = 10$ として表されます。統計的有意性は、スチューデントの t 検定（対応のない、両側）、 $*p = 0.05$ で決定されました。（A）：COVID-19感染群と非感染群の腸内の微生物門の相対的な存在量。（B）：COVID-19感染患者と非感染群の腸内のフィルミクテス門/バクテロイデス門の比率。

3.3. COVID-19患者の腸における細菌の属と種の違い

腸内細菌の属と種のCOVID-19感染患者の変化は、線形判別分析（LDA）効果量（LEfSe）を使用して研究されました。2.0の対数LDAスコアカットオフを使用して、健康な患者とSARS-CoV-2感染患者の間の重要な分類学的差異を特定しました。健康な患者とCOVID-19に感染した患者の間で、LDAスコア（ \log_{10} ） > 2 の細菌群に有意差がありました（表2; 図3交流）。



[別ウィンドウで開く](#)



(B)

[別ウィンドウで開く](#)

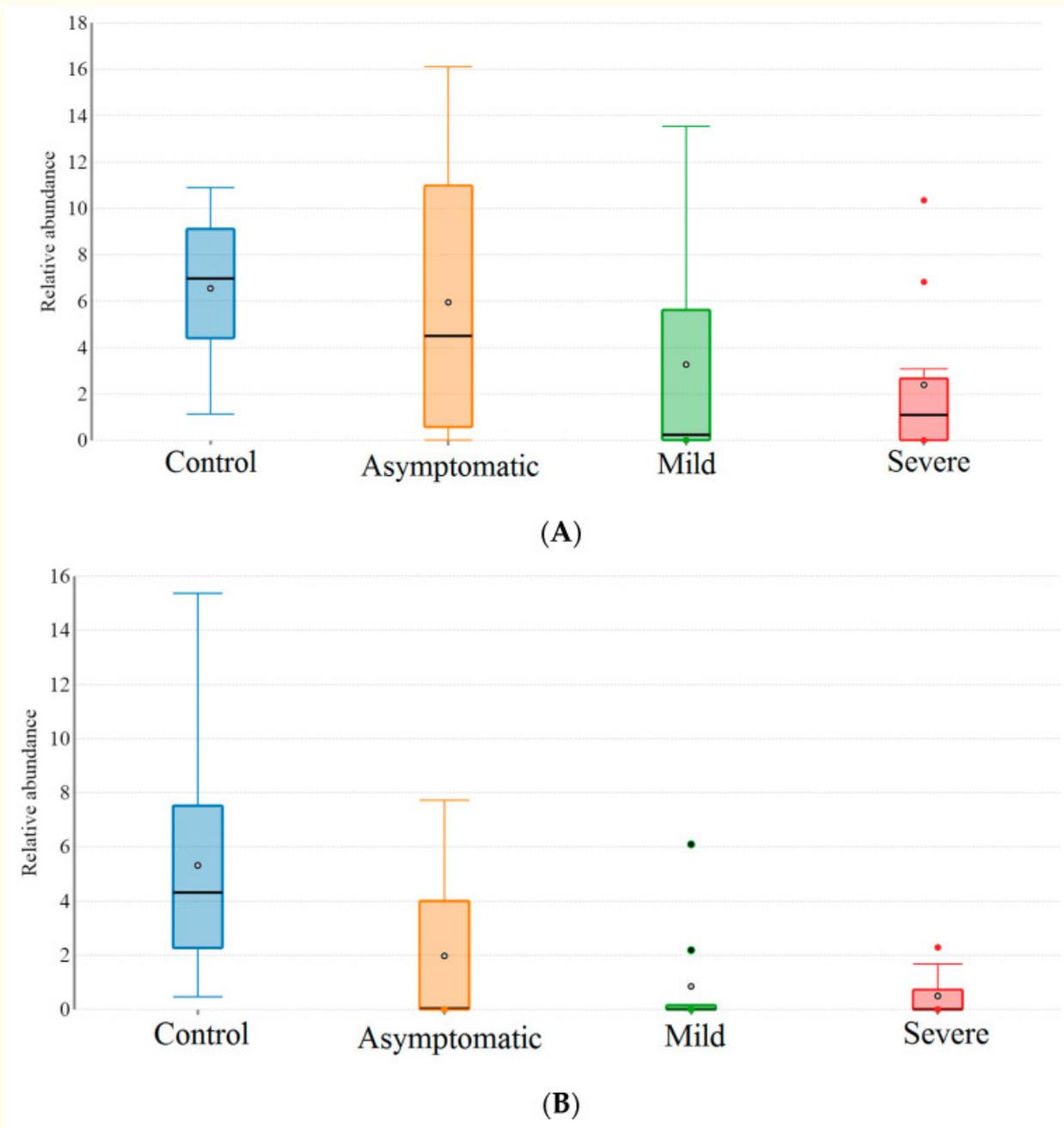
表2

腸内細菌叢の相対的な操作分類単位の変化。

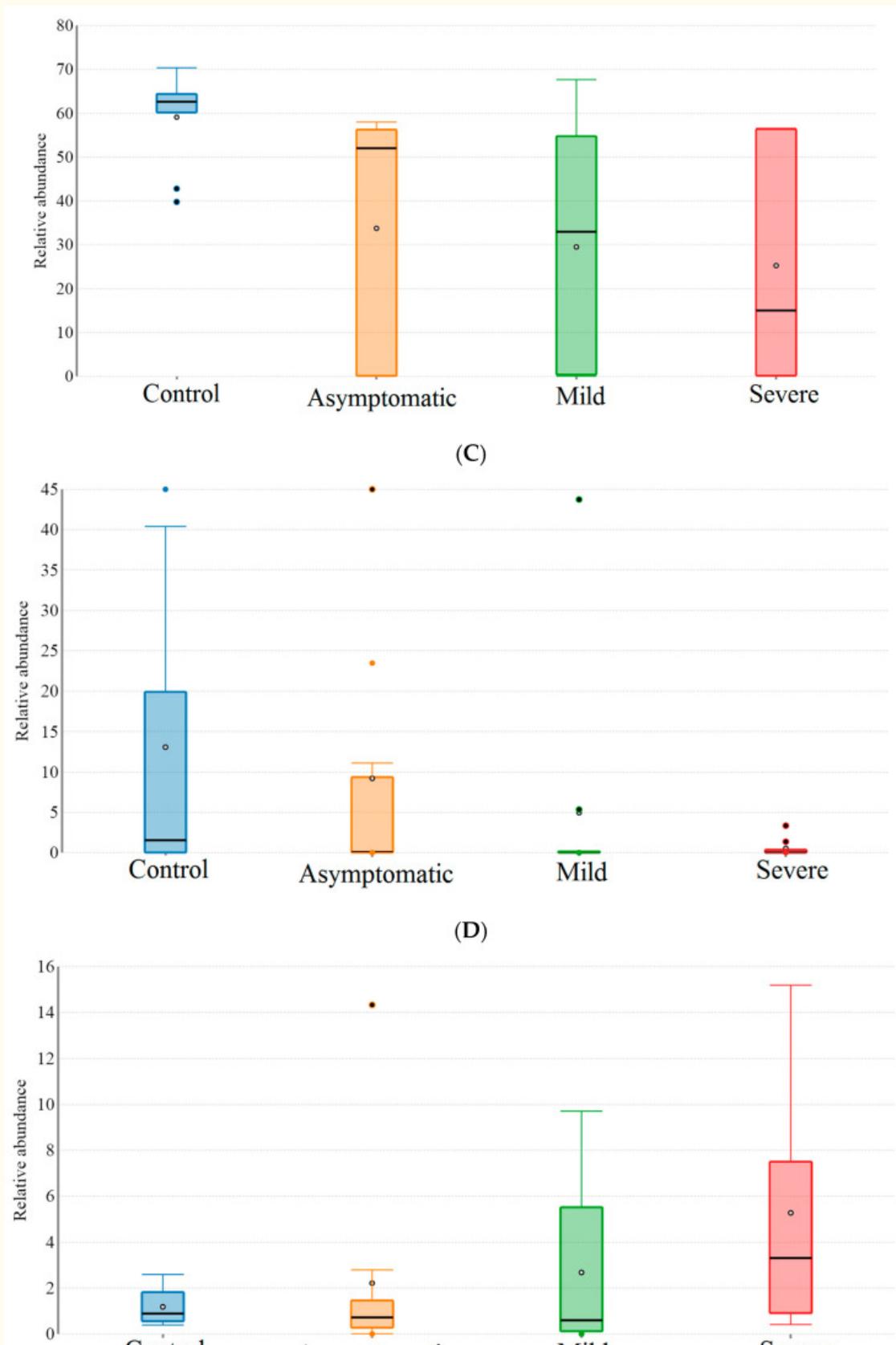
S.No	比較	OTU (absLDAスコア> 2.0)
1	健康vs無症候性	53
2	健康vs軽度感染	89
3	健康vs.重度の感染	104

ベータ多様性は、線形判別分析 (LDA) の効果量 (LEfSe) を使用して分析されました。

*Lachnospiraceae*と*Ruminococceae*は、クロストリジウム・クラスターのXIVAおよびIVに属する家族が健康でガッツ (対照群のすなわち、勇気を) 支配しました。減少*Lachnospiraceae*存在量 (無症候性グループで16%、軽度感染グループで28%、重度感染グループで43%) は、*B. plebeius*、*Prevotella*、*F. prausnitzii*、および*Roseburiaspp*で観察されたものと同様でした。。以下のような細菌群の一部*Butyricoccus pullicaecorum*、クロストリジウム・*ruminatium*、*Lachnospira pectinoschiza*、および*Pseudobutyrvibrio xylanivorans*は、COVID-19感染患者の腸には完全に存在していませんでした。ただし、*C. hathewayi*、*Parabacteroides distasonis*、および*R.gnavus*が豊富でした。ビフィドバクテリウムカウントは (ひどく感染した群では五倍に増加しました表3 と 表4; 図4)。



[別ウィンドウで開く](#)



[別ウィンドウで開く](#)

図4

健康なグループとCOVID-19に感染したグループの腸内細菌種の存在量を示す箱ひげ図。(A) *Faecalibacterium prausnitzii*; (B) *Roseburia sp.*; (C) ;プレボテラ (D) ;*Bacteroides plebeius* (E) ビフィズス菌。

表3

COVID-19感染患者の腸内の繊維分解細菌種の平均相対存在量の変化。細菌の門と種は、次世代のシーケンス後に糞便で識別されました。参照コントロールは、健康な腸に見られる門と種です。

門	種族	平均相対存在量の減少率		
		COVID-19感染		
		無症候性	軽度	ひどい
バクテロイデス門	* <i>Bacteroides plebeius</i>	29.3	62.2	96.6
フィルミクテス	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	3.32	27.9	50.59
フィルミクテス	<i>Roseburia faecis</i>	54.70	77.24	85.87
フィルミクテス	<i>Roseburia inulinivorans</i>	85.2	41.52	96.17
フィルミクテス	<i>Dorea formicigenerans</i>	30.12	69.87	61.44
フィルミクテス	<i>Lachnospira pectinoschiza</i>	61.29	77.71	96.77
フィルミクテス	<i>Pseudobutyrvibrio xylanivorans</i>	50.0	不在 (100)	不在 (100)
フィルミクテス	クロストリジウム・ルミナンティウム	59.09	不在 (100)	不在 (100)
フィルミクテス	<i>Butyricoccus pullicaecorum</i>	40	90.09	不在 (100)
		平均相対存在量の増加率		
放線菌	ビフィズス菌sp	87.61	126.43	347.24

[別ウィンドウで開く](#)

*腸内細菌を分解するアガロースとポルフィラン。

表4

重度に感染したCOVID-19患者と積極的に関連する細菌群。

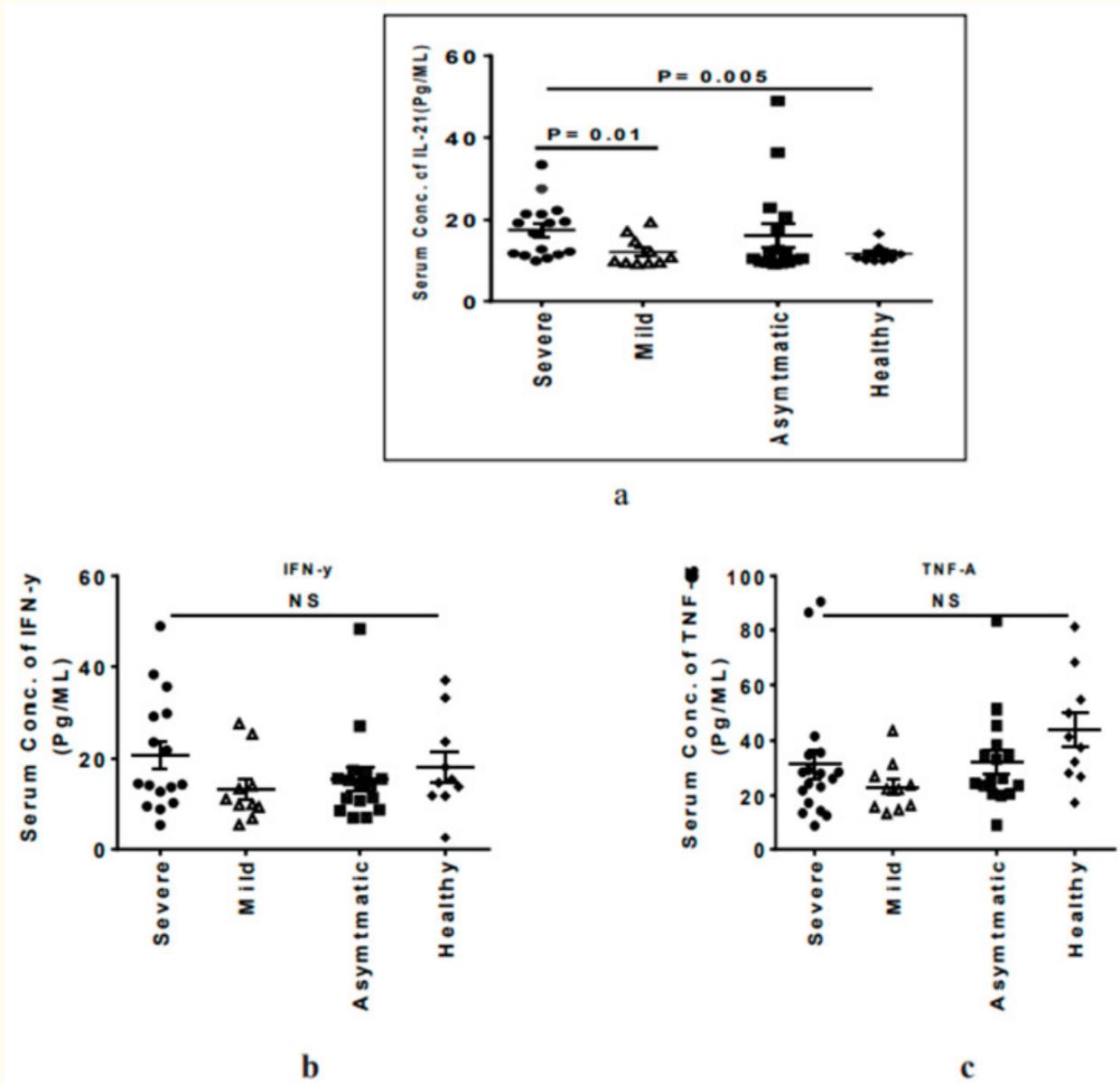
門	種族 #	平均相対存在量 (%)		P - Value
		コントロール	COVID-19 (新型コロナウイルス感染症)	
バクテロイデス門	バクテロイデス属	1.35	6.35	0.003
バクテロイデス門	バクテロイデス・オバタス	0.22	1.85	0.0284
バクテロイデス門	<i>Parabacteroides distasonis</i>	0.736	7.887	0.376
バクテロイデス門	バクテロイデスフラジリス	0.015	3.36	0.002
フィルミクテス	ルミノコッカス <i>gnavus</i>	0.021	1.96	0.135
フィルミクテス	クロストリジウム・ボルテエ	2.29	3.29	0.036
フィルミクテス	クロストリジウム・シトロニアエ	0.02	0.888	0.013
フィルミクテス	<i>Clostridium hathewayi</i>	0.001	0.971	0.03
プロテオバクテリア	赤痢菌ソネイ	1.95	3.48	0.0052
プロテオバクテリア	志賀赤痢菌	0.001	0.33	0.022
放線菌	アトポビウムリマエ	4.18	4.63	0.0303

[別ウィンドウで開く](#)

分類群は、LDAサイズ効果によってスコアログ弁別分析によって命じました。

3.4. 重度のCOVID-19患者は循環IL-21レベルが上昇しています

IFN- γ 、TNF- α 、IL-21などの炎症性サイトカインは、SARS-CoV-2を介した感染症の重症度に重要な役割を果たすことが示されています[19]。本研究では、重症患者は軽度の患者（ 17.54 ± 6.76 対 12.13 ± 3.71 、 $p = 0.01$ ）および健康な参加者（ 17.54 ± 6.76 対 11.6 ± 2.07 ）と比較してIL-21のレベルが高いことが観察されました。、 $p = 0.005$ ）（[図5NS](#)）。しかし、グループ間でTNF- α とINF- γ のレベルに有意差は見られませんでした（[図5紀元前](#)）。



[別ウィンドウで開く](#)

図5

研究グループのさまざまなサイトカインのレベルを示すドットプロットグラフ：水平の短いバーは平均±標準偏差を示します。 $p < 0.05$ は有意であると見なされます。(a) IL-21、(b) IFN- γ 、(c)、TNF- α 。

4. 議論

共生腸内細菌叢は、宿主の粘膜免疫系とともに、感染性微生物に対する防御の第一線として機能します。それは呼吸器、胃腸、および泌尿生殖器をカバーし、シグナル伝達分子と免疫学的マーカーを分泌することによって宿主の生理学的免疫応答を形作ります。腸のホメオスタシス (dysbiosis) の不均衡がさらに組織損傷[に貢献することができ、重度の炎症反応引き起こす可能性が20、21、]。

現在COVID-19パンデミック時には、最大の死亡率および罹患率は、高齢者のグループで、以前に肥満、冠状動脈性心臓病、または糖尿病などの慢性疾患と診断された患者で報告されている [22、23]。患者の糞便サンプル中の高レベルのカルプロテクチンの検出は、病気の重症度を腸の炎症反応に関連付けました [24]。腸内細菌叢の組成とその代謝物の変化は代謝性炎症に影響を及ぼし、それによっていくつかの健康障害を引き起こします [25]。したがって、腸内細菌叢とCOVID-19感染および疾患との関連性を調査しました。バクテロイデス門の有意な増加 ($p < 0.05$) COVID-19疾患が無症候性の段階から重度の段階に進行し、同時にフィルミクテスの相対的な存在量が減少することによって引き起こされます (表3) —具体的には、フィルミクテス門とバクテロイデス門の比率が低いことは、腸内毒素症を示しています。バクテロイデス比と同様に低いファーミキューテスは、2型糖尿病 [低悪性全身性炎症、認知障害、うつ病、クローン病で報告され、入力されている26、27]。さらに、軽度および重度のCOVID-19患者におけるバクテロイデス門の一貫した濃縮は、これらの患者における炎症性免疫応答の存在を示唆しています。Bacteroidetes、*Bacteroides dorei*、および*B vulgaris*のメンバーは、マクロファージおよび単球を刺激して、サイトカインストームによる異常な炎症反応のために、炎症性サイトカイン、インターロイキン-1、CXCL8、IFN γ 、およびTNF α の複雑な配列を分泌することが示されています [28]。私たちの研究グループではIFN α とIFN γ のレベルに有意差は観察されませんでした。重度のCOVID-19患者のIL-21レベルが高いことは、このグループに高炎症状態が存在することを示唆しています。共にローファーミキューテス/バクテロイデスとIL-21レベルおよびバクテロイデス存在量における同様の増加、炎症性疾患、全身性エリテマトーデスに観察されるような比 [29、30] この考えを支持しています。これらの発見はまた、サイトカインと腸内微生物叢の腸内毒素症およびCOVID-19疾患の炎症反応の悪化との直接的な関係を示唆している (Lucas et al.、2020)。

COVID-19感染に関与する受容体である粘膜表面ACE2発現の調節は、腸内微生物組成、特に結腸ACE2発現をアップレギュレートする*Coprobacillus*およびいくつかの*Bacteroidetes*種と相関しています [31]。同様に、ファーミキューテス種は [可変ACE-2受容体の発現に影響を与えることが報告されている32、33]。したがって、この研究で観察された対照群と比較した、COVID-19感染群におけるバクテロイデス種の存在量の違いとフィルミクテス門の数の減少 (図3A) COVID-19疾患の重症度の決定要因として、ACE-2発現に特有の腸内毒素症を説明する可能性があります。

枯渇*B. plebeius*重度罹患COVID-19患者 (健常対照者における13.66に対して0.58など) には、[炎症およびアレルギーに対する免疫調節効果の減衰を反映している34、35]。日本の原住民の内臓から特徴細菌は、劣化は [ポルフィラン海藻およびアガロース3,6-アンヒドロ-L-ガラクトース (AHG) へとagaro糖36、37の阻害を介して抗炎症反応を行います、] MAPKおよびNF- κ B経路 [38]。

プロテオバクテリアは腸内細菌叢の敏感な門であり、不均衡な腸内コミュニティの指標です [39]。感染していない健康な参加者 (9.5 \pm 7.8.5) に対するCOVID-19感染患者のプロテオバクテリアの存在量 (13.55 \pm 8.89) は、腸内毒素症を疾患と相関させました。低ファーミキューテスカウントとともに、データは [サイトカインの過剰産生および炎症反応に役割を実証40、41、42]。

結果は、体腔細胞代謝の切り替えを誘発することによって結腸の微生物叢の恒常性に影響を与えるCOVID-19感染を説明しています。そのような変化は、腸の偏性嫌気性細菌の優勢を混乱させ、繊維を発酵生成物に変換することによって宿主が一般的に得る利益に悪影響を及ぼします。これに

関連して、この研究は、プレボテラ数の減少を明らかにし、(a) 免疫系と相互作用する腸ムチン糖タンパク質の維持に影響を及ぼし、(b) 繊維発酵を低下させ、それによって短鎖脂肪酸、プロピオン酸、および酪酸の生成、炎症反応につながります。減少カウント *Lachnospira*、ベイヨネラ、ルミノコッカス属、*Faecalibacterium*、および *Roseburia* クロストリジウム *XIVa* および IV クラスタに属し、プレボテラ菌が減少しました。これは、健康で無症候性のグループの腸内細菌叢を支配します (表3)、影響を受けた腸内細菌叢の恒常性を文書化します。生物学的機能の障害は、炎症反応と結腸細胞代謝を引き起こし、GIバリアを維持および形成します[43]。

典型的な腸内毒素症は、軽度および重度の病気のCOVID-19患者の腸におけるクロストリジウム分類群 *F. prausnitzii* の差次的減少でした (図5)。この重要な共生生物は、NF- κ Bの活性化とIL8の産生をブロックすることによって宿主を炎症から保護します[44]。また、抗炎症性サイトカイン (IL-10、TGF- β 2、およびIL-1 Ra) の発現を調節します。IL-6、TNF- α 、TNF- β などの炎症性サイトカインの発現をダウンレギュレートします。そしてJAK2/STAT3 [の減少リン酸化を介してIL-6の分泌を阻害する45、46]。単一の細菌の同定は、COVID-19の病気と重症度の予後を予測できるアッセイのためにそれらの数を列挙する遺伝子ツールの開発を示唆しています。

重症のCOVID-19患者では、より高い数の *Bifidobacterium* が記録されましたが、その機能的重要性は腸内毒素症のために影響を受けました。クロストリジウム菌の減少と繊維分解種、*Butyricoccus pullicaecorum*、*C. ruminantium*、*Lachnospira pectinoschiza*、および *Pseudobutyrvibrio xylanivorans* の枯渇による結果としての乳酸塩の蓄積は、ベーチェット病症候群と同様に、COVID-19病症候群において別の全身性炎症性障害を引き起こしました。[47]。

この研究の主な制限はサンプルサイズです。腸内細菌叢とCOVID-19疾患の重症度との関係を説明する研究では、より大きなサンプルサイズが必要です。インドの人口からのこの試験研究は、SARS-CoV-2感染と病気の重症度に対する腸内細菌叢の組成と多様性の影響を示しています。併存疾患などの要因を調整し、重複感染のある患者を研究グループから除外して、これらの違いに応じた腸内細菌叢の変動を制御しました。同様に、糖尿病およびCOVID-19の重症度と腸内毒素症に関連する他の併存疾患の既知の病歴を持つ患者を含まないように注意が払われ、すべての非対照参加者はCOVID-19陽性でした。ただし、AIIMSに入院する前に患者が受けた教師なし投薬の記録がない場合は、ボパール、腸内細菌叢に対するこれらの薬の効果を除外することは困難です。それでも、各グループの参加者数が少ないため、このような要因が分析に与える影響はごくわずかであると考えるのが妥当です。すべてのサンプルは、食事パターンによる腸内細菌叢の変動を制御するために特定の地域から収集されました。研究グループは、酸素/人工呼吸器の要件と、発熱や呼吸困難の重症度を含む症状の重症度に基づいて、軽度と重度に分類されました。糞便サンプルは入院時に収集され、腸内細菌叢における薬物誘発性の混乱を避けるために回復後のサンプルは収集されませんでした。各グループの参加者数が少ないため、このような要因が分析に与える影響はごくわずかであると考えるのが妥当です。すべてのサンプルは、食事パターンによる腸内細菌叢の変動を制御するために特定の地域から収集されました。研究グループは、酸素/人工呼吸器の要件と、発熱や呼吸困難の重症度を含む症状の重症度に基づいて、軽度と重度に分類されました。糞便サンプルは入院時に収集され、腸内細菌叢における薬物誘発性の混乱を避けるために回復後のサンプルは収集されませんでした。各グループの参加者数が少ないため、このような要因が分

析に与える影響はごくわずかであると考えるのが妥当です。すべてのサンプルは、食事パターンによる腸内細菌叢の変動を制御するために特定の地域から収集されました。研究グループは、酸素/人工呼吸器の要件と、発熱や呼吸困難の重症度を含む症状の重症度に基づいて、軽度と重度に分類されました。糞便サンプルは入院時に収集され、腸内細菌叢における薬物誘発性の混乱を避けるために回復後のサンプルは収集されませんでした。研究グループは、酸素/人工呼吸器の要件と、発熱や呼吸困難の重症度を含む症状の重症度に基づいて、軽度と重度に分類されました。糞便サンプルは入院時に収集され、腸内細菌叢における薬物誘発性の混乱を避けるために回復後のサンプルは収集されませんでした。研究グループは、酸素/人工呼吸器の要件と、発熱や呼吸困難の重症度を含む症状の重症度に基づいて、軽度と重度に分類されました。糞便サンプルは入院時に収集され、腸内細菌叢における薬物誘発性の混乱を避けるために回復後のサンプルは収集されませんでした。

5. 結論

この研究は、腸内細菌叢の腸内毒素症がCOVID-19疾患の重症度の重要な素因であることを示唆しています。繊維を利用するバクテリアに影響された腸の恒常性の障害は、結腸の内側を覆う細胞からエネルギーを奪い、それによってそれらをウイルスに感受性にしました。この変化は、プロテオバクテリアの増加とフィルミクテスの減少により、異常な粘膜免疫反応を引き起こした可能性があります。枯渇*B. plebeius*と*F. prausnitzii*根性では、さらに、サイトカインの過剰産生および調節不全の炎症を引き起こすことによって状況を増幅しました。

腸内毒素症は、ビフィズス菌の数が多いにもかかわらず、繊維利用細菌のレベルが低下したためにCOVID-19患者の炎症を起こした腸で影響を受けたメタボロームを反映しており、プレバイオティクスによる食事療法ではなく、コンソーシアムベースの恒常性療法の使用を示唆しています。とプロバイオティクス。そのような治療法はまた、単一株のプロバイオティクス、特定のプレバイオティクス、またはそれらの組み合わせの投与が引き起こす可能性のある腸の生態系の強力な変化を防ぎます。

謝辞

サンプルを整理してくれたすべての研究参加者、看護師、研修医に感謝します。MKは、研究資金に対するCSIR助成金（第6/1 / covid health / 2020-IMD）と、施設を提供するためのCSIR-CFTRIを認めています。AKSは、インド政府のバイオテクノロジー部門からのラマリンガスワミ再入国フェローシップによってサポートされています。AKVは、インド政府の科学技術省からINSPIREファカルティフェローシップの受賞者です。

著者の貢献

概念化、MK; 方法論、MKおよびAKS; ソフトウェア、AKV、AKSおよびMK; 検証、AKV、AKSおよびMK; 正式な分析、SK、BJM、PG、GG調査、SK、BJM、PG、GG; リソース、MK; データキュレーション、MK、AKS、AKV。執筆-元のドラフトの準備、MK; 執筆—レビューと編集、MK、AKS、AKV、SK。視覚化、MK; 監督、MK、AKS; プロジェクト管理、MKおよびAKS; 資金調達、MKすべての著者は、原稿の公開版を読み、同意しました。

資金調達

科学産業研究評議会、インド、助成金番号6/1 / covidヘルスケア/ 2020-IMD。

機関審査委員会の声明

この研究はヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施され、ボパールの全インド医科学研究所の組織的人間倫理委員会によって承認されました（承認番号IHEC-LOP / 2020 / EF0202は2021年8月5日に承認されました）。

インフォームドコンセント声明

サンプルを収集する前に、患者と健康なボランティアからインフォームドコンセントを得た。インフォームドコンセントを与えることができない患者は研究から除外された。

データ可用性ステートメント

腸メタゲノムの生の配列データは、米国国立バイオテクノロジー情報センターの配列読み取りアーカイブにBioProjectアクセス番号PRJNA705797で寄託されました。患者のデータおよびその他の詳細は、対応する著者から入手できます。

利害の対立

著者は、利益相反がないことを宣言します。

脚注

出版社のメモ： MDPIは、公開された地図および所属機関の管轄権の主張に関して中立を保ちます。

参考文献

1. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, 他 中国の武漢における新しいコロナウイルス感染肺炎の初期感染動態。 *N.英語 J.Med.* 2020; 382 : 1199–1207。 土井 : 10.1056 / NEJMoa2001316。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Mehta P., McAuley DF, Brown M., Sanchez E., Tattersall RS, Manson JJ COVID-19 : サイトカインストーム症候群と免疫抑制を検討してください。 *ランセット*。 2020; 395 : 1033-1034。 土井 : 10.1016 / S0140-6736 (20) 30628-0。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., 他 中国の武漢で2019年の新しいコロナウイルスに感染した患者の臨床的特徴。 *ランセット*。 2020; 395 : 497–506。 土井 : 10.1016 / S0140-6736 (20) 30183-5。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric RS, Li F.武漢の新規コロナウイルスによる受容体認識 : SARSの10年にわたる構造研究に基づく分析。 *J.ピロル*。 2020; 94 : e00127-20。 土井 : 10.1128 / JVI.00127-20。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Penninger JM、Grant MB、Sung JJ腸内細菌叢、腸の炎症、およびコロナウイルス感染の調節におけるアンジオテンシン変換酵素2の役割。消化器病学。2021; 160 : 39–46。土井 : 10.1053 /j.gastro.2020.07.067。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Viana SD、Nunes S.、Reis F. ACE2は、加齢に伴う併存疾患のあるCOVID-19患者の転帰不良の主要なプレーヤーとしての不均衡-腸内細菌叢の腸内毒素症の役割。老化解像度。2020年改訂; 62 : 101123。土井 : 10.1016 /j.arr.2020.101123。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Camargo SMR、Vuille-Dit-Bille RN、Meier CF、Verrey F. ACE2および腸のアミノ酸輸送。クリン。科学 2020; 134 : 2823–2833。土井 : 10.1042 /CS20200477。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Byrne CS、Chambers ES、Alhabeeb H.、Chhina N.、Morrison DJ、Preston T.、Tedford C.、Fitzpatrick J.、Irani C.、Busza A.、他 結腸プロピオン酸の増加は、高エネルギー食品に対するヒト線条体の予想報酬反応を減少させます。午前。 *J. Clin. Nutr.* 2016; 104 : 5–14。土井 : 10.3945 /ajcn.115.126706。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Cani PDヒト腸内細菌叢 : 希望、脅威、および約束。腸。2018; 67 : 1716–1725。土井 : 10.1136 /gutjnl-2018-316723。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Pagliari D.、Gambassi G.、Piccirillo CA、Cianci R.腸の病理学における腸の「免疫学的ニッチ」、マイクロバイオータ、および生体異物の間の複雑なリンク。仲介。炎症。2017; 2017 : 8390595。土井 : 10.1155 /2017/8390595。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Geva-Zatorsky N.、Sefik E.、Kua L.、Pasman L.、Tan TG、Ortiz-Lopez A.、Yanortsang TB、Yang L.、Jupp R.、Mathis D.、他 免疫調節生物のためのヒト腸内細菌叢のマイニング。細胞。2017; 168 : 928–943.e11。土井 : 10.1016 /j.cell.2017.01.022。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Zang R.、Gomez Castro MF、McCune BT、Zeng Q.、Rothlauf PW、Sonnek NM、Liu Z.、Brulois KF、Wang X.、Greenberg HBなど。TMPRSS2およびTMPRSS4は、ヒト小腸腸細胞のSARS-CoV-2感染を促進します。科学 *Immunol.* 2020; 5 : eabc3582。土井 : 10.1126 /sciimmunol.abc3582。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Lamers MM、Beumer J.、Van Der Vaart J.、Knoops K.、Puschhof J.、Breugem TI、Ravelli RBG、Van Schayck JP、Mykityn AZ、Duijmel HQなど。SARS-CoV-2は、ヒトの腸細胞に生産的に感染しません。化学。2020; 69 : 50–54。土井 : 10.1126 /science.abc1669。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Klindworth A.、Pruesse E.、Schweer T.、Peplies J.、Quast C.、Horn M.、Glöckner FO古典的および次世代のシーケンシングベースの多様性研究のための一般的な16SリボソームRNA遺伝子PCRプライマーの評価。核酸解像度。2013; 41 : e1。土井 : 10.1093 /nar /gks808。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. バブラハムバイオインフォマティクス—トリムガロア。 [(2020年10月12日にアクセス)]; 2017 オンラインで入手可能 : https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/trim_galore/

16. Andrews S. FastQC高スループットシーケンスデータ用の品質管理ツール。 [(2020年10月12日にアクセス)]; 2017オンラインで入手可能 : <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
17. Edgar RC、Haas BJ、Clemente JC、Quince C、Knight R. UCHIMEは、キメラ検出の感度と速度を向上させます。 *Bioinformatics*. 2011; 27 : 2194–2200。土井 : 10.1093 / bioinformatics / btr381。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. DeSantis TZ、Hugenholtz P、Larsen N、Rojas M、Brodie EL、Keller K、Huber T、Dalevi D、Hu P、Andersen GL Greengenes、キメラチェックされた16SrRNA遺伝子データベースおよびワークベンチARBと互換性があります。 *Appl. 環境。微生物*。2006; 72 : 5069–5072。土井 : 10.1128 / AEM.03006-05。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Lucas C、Wong P、Klein J、Castro T、Silva J、Sundaram M、Ellingson MK、Mao T、Oh JE、Israelow B、etal。縦方向の分析は、重度のCOVID-19における免疫学的失火を明らかにします。 *自然*。2020; 584 : 463–469。土井 : 10.1038 / s41586-020-2588-y。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Schirmer M、Smeekens SP、Vlamakis H、Jaeger M、Oosting M、Franzosa EA、Ter Horst R、Jansen T、Jacobs L、Bonder MJ、etal。ヒト腸内細菌叢を炎症性サイトカイン産生能に関連付ける。 *細胞*。2016; 167 : 1125–1136.e8。土井 : 10.1016 / j.cell.2016.10.020。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Calder PCの栄養、免疫およびCOVID-19。 *BMJ Nutr. PrevandHealth*。2020; 3 : 74–92。土井 : 10.1136 / bmjnph-2020-000085。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Cai Q、Chen F、Wang T、Luo F、Liu X、Wu Q、He Q、Wang Z、Liu Y、Liu L、etal。中国、深センの指定病院における肥満とCOVID-19の重症度。 *糖尿病ケア*。2020; 43 : 1392–1398。土井 : 10.2337 / dc20-0576。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Hill MA、Mantzoros C、Sowers JR解説 : 糖尿病患者におけるCOVID-19。 *代謝*。2020; 107 : 154217。土井 : 10.1016 / j.metabol.2020.154217。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Mazza S、Sorice A、Peyvandi F、Vecchi M、Caprioli F。重度の急性潰瘍性大腸炎の患者に発生したCOVID-19肺炎の致命的な症例。 *腸*。2020; 69 : 1148–1149。土井 : 10.1136 / gutjnl-2020-321183。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Tilg H、Zmora N、Adolph TE、およびElinav E。代謝性炎症を助長する腸内細菌叢。 *ナット。牧師Immunol*。2020; 20 : 40–54。土井 : 10.1038 / s41577-019-0198-4。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Mariat D、Firmesse O、Levenez F、Guimarães V、Sokol H、Doré J、Corthier G、Furet JP ヒト微生物叢のフィルミクテス門/バクテロイデス門は、年齢とともに変化します。 *BMC微生物*。2009; 9 : 123。土井 : 10.1186 / 1471-2180-9-123。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Claesson MJ, Cusack S., O'Sullivan O., Greene-Diniz R., de Weerd H., Flannery E., Marchesi JR, Falush D., Dinan T., Fitzgerald G., et al. 高齢者の腸内細菌叢の組成、変動性、および時間的安定性。手続 国立 Acad. 科学 米国。2011; 108 (Suppl. 1) : 4586–4591。土井 : 10.1073 /pnas.1000097107。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Lin CH, Chen CC, Chiang HL, Liou JM, Chang CM, Lu TP, Chuang EY, Tai YC, Cheng C., LinHYなど。パーキンソン病患者の腸内細菌叢と炎症性サイトカイン反応の変化。J.ニューロインフラム。2019; 16 : 129。土井 : 10.1186 / s12974-019-1528-y。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Hevia A., Milani C., LópezP. , Cuervo A., Arboleya S., Duranti S., Turrone F., GonzálezS. , SuárezA. , Gueimonde M., et al. 全身性エリテマトーデスに関連する腸内毒素症。mBio。2014; 5 : e01548-14。土井 : 10.1128 /mBio.01548-14。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Johnson BM, Gaudreau MC, Al-Gadban MM, Gudi R., Vasu C. ループスを起こしやすいSNF1マウスの疾患進行と腸内細菌叢組成に対する食事の逸脱の影響。クリン。Exp. Immunol。2015; 181 : 323–337。土井 : 10.1111 /cei.12609。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Zuo T., Zhang F., Lui GC, Yeoh YK, Li AY, Zhan H., Wan Y., Chung AC, Cheung CP, Chen N., 他 入院中のCOVID-19患者の腸内細菌叢の変化。消化器病学。2020; 159 : 944–955。土井 : 10.1053 /j.gastro.2020.05.048。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. 橋本徹, Perlot T., Rehman A., Trichereau J., 石黒H., Paolino M., Sigl V., 花田T., 花田R., Lipinski S., 他 ACE2は、アミノ酸の栄養失調を微生物生態学および腸の炎症に関連付けます。自然。2012; 487 : 477–481。土井 : 10.1038 / nature11228。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Perlot T., Penninger JM ACE2-レニン-アンジオテンシン系から腸内細菌叢および栄養失調まで。微生物が感染します。2013; 15 : 866–873。土井 : 10.1016 /j.micinf.2013.08.003。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Yun EJ, Lee S., Kim JH, Kim BB, Kim HT, Lee SH, Pelton JG, Kang NJ, Choi IG, KimKHアガロースからの3,6-アンヒドロ-L-ガラクトースの酵素的生成とその精製およびinvitroでの美白と抗炎症作用。Appl. 微生物。バイオテクノロジー。2013; 97 : 2961–2970。土井 : 10.1007 / s00253-012-4184-z。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Zou Y., Fu X., Liu N., Duan D., Wang X., Xu J., GaoX. 異なる重合度のアガロオリゴ糖の相乗的な抗炎症活性。J. Appl. Phycol。2019; 31 : 2547–2558。土井 : 10.1007 / s10811-019-1740-2。 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Park NJ, Yu S., Kim DH, Yun EJ, KimKHヒトの腸内でアガロースの解重合を開始する重要な酵素であるBacteroidesplebeiusのBpGH16Aの特性評価。Appl. 微生物。バイオテクノロジー。2021; 105 : 617–625。土井 : 10.1007 / s00253-020-11039-3。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Li M., Shang Q., Li G., Wang X., Yu G. ヒト腸内細菌叢から分離されたバクテロイデス門による海藻由来炭水化物の分解。3月ドラッグ。2017; 15 : 92。土井 : 10.3390 / md15040092。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Wang W., Liu P., Hao C., Wu L., Wan W., Mao X. ネオアガロオリゴ糖モノマーは、MAPKおよびNF- κ B経路の抑制を通じてLPS刺激マクロファージの炎症を抑制します。科学担当者2017; 7 : 44252。土井 : 10.1038 / srep44252。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. シンN.-R., Whon TW, ペJ.-W. プロテオバクテリア : 腸内細菌叢における腸内毒素症の微生物学的特徴。トレンドバイオテクノロジー。2015; 33 : 496–503。土井 : 10.1016 / j.tibtech.2015.06.011。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Lavelle A., Lennon G., O'Sullivan O., Docherty N., Balfé A., Maguire A., Mulcahy HE, Doherty G., O'Donoghue D., Hyland J., et al. 潰瘍性大腸炎の患者と対照ボランティアにおける結腸微生物叢の空間的変動。腸。2015; 64 : 1553–1561。土井 : 10.1136 / gutjnl-2014-307873。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Feng Z., Long W., Hao B., Ding D., Ma X., Zhao L., Pang X. ヒトの糞便由来の *Bilophilawadsworthia* 株は、特定病原体除去マウスに全身性炎症を引き起こしました。腸の *Pathog*。2017; 9 : 59。土井 : 10.1186 / s13099-017-0208-7。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. 元J., 陳C., 崔J., 呂J., ヤンC., 魏X., 趙X., 李N., 李S., 雪G., 他 高アルコール産生クレブシエラニューモニエによって引き起こされる脂肪肝疾患。セルメタブ。2019; 30 : 675–688.e7。土井 : 10.1016 / j.cmet.2019.08.018。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Litvak Y., Byndloss MX, およびBäumlerAJ結腸細胞の代謝は、腸内細菌叢を形成します。化学。2018; 362 : eaat9076。土井 : 10.1126 / science.aat9076。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-HumaránLG, Gratadoux JJ, Blugeon S., Bridonneau C., Furet JP, Corthier G., 他 *Faecalibacterium prausnitzii* は、クローン病患者の腸内細菌叢分析によって特定された抗炎症性の共生細菌です。手順 国立 Acad. 科学 米国。2008; 105 : 16731–16736。土井 : 10.1073 / pnas.0804812105。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. QuévrainE., Maubert MA, Michon C., チェーンF., Marquant R., Tailhades J., ミゲルS., Carlier 作L., ベルムデス-HumaránLG, Pigneur B., ら。クローン病を欠損した共生細菌である *Faecalibacterium prausnitzii* からの抗炎症タンパク質の同定。腸。2016; 65 : 415–425。土井 : 10.1136 / gutjnl-2014-307649。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. 腸内細菌および血液代謝産物の抗腫瘍効果との間の馬J., 太陽L., 劉Y., レンH., シェンY., バイF., 張T., 王X. アルター *Faecalibacterium prausnitzii* で乳癌。 *BMC Microbiol*。2020; 20 : 82。土井 : 10.1186 / s12866-020-01739-1。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47清水J.、久保田T.、高田E.、高井K.、藤原N.、有光N.、上田Y.、脇阪S.、鈴木T.、スズキN.ビフィズス菌豊富-注目腸内微生物叢の組成変化パーチエット病の患者。 *PLoS ONE*。 2016; 11 : e0153746。 土井 : 10.1371 /journal.pone.0153746。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]