

2023年7月26日

報道関係者各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所  
神奈川県立産業技術総合研究所

## 下痢型過敏性腸症候群の診断を補完する分類器を開発 —患者の腸内におけるタンパク質分解酵素の特徴が明らかに—

慶應義塾大学先端生命科学研究所に所属する慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程3年田中一己と福田真嗣特任教授（順天堂大学大学院医学研究科細菌叢再生学講座特任教授・神奈川県立産業技術総合研究所腸内環境デザイングループグループリーダーを併任）らの研究グループは、東京大学大学院薬学系研究科の浦野泰照教授と小松徹助教、東北大学大学院医学系研究科の福土審教授と田中由佳里助教（研究当時）らとの共同研究成果として、下痢型過敏性腸症候群患者（IBS-D）の便ではトリプシン様のタンパク質分解酵素活性が高く、エラスターゼ様のタンパク質分解酵素活性が低いことを明らかにしました。また、384個のタンパク質分解酵素活性測定データを用いた機械学習により、高い精度で健常者とIBS-D患者とを便から見分けられることを明らかにしました。

IBS-Dは世界人口の3.8～9.2%が罹患していますが、臨床的に認められたバイオマーカーはなく、アンケートによる自己申告症状に基づいた診断しかありませんでした。本研究では東北大学病院に来院されたIBS-D患者35名と健常者35名の便中のタンパク質分解酵素活性について、蛍光プローブを用いて網羅的に測定しました。IBS-D患者の腸内ではトリプシンと呼ばれるタンパク質分解酵素と同様の酵素活性が高く、エラスターゼと呼ばれるタンパク質分解酵素と同様の酵素活性が低い特徴があることを見出しました。また、384個のタンパク質分解酵素活性を測定したデータを用いて機械学習により分類器を作成した結果、高精度に健常者とIBS-D患者を識別することができました。

本成果は、スイスの微生物学研究分野のオンライン学術誌「Frontiers in Microbiology」に2023年7月7日付（現地時間）で掲載されました。

### 【本研究成果のポイント】

- 便中タンパク質分解酵素活性を網羅的に測定することで、健常者とIBS-D患者を識別できることが明らかになった。
- IBS-D患者の便中ではトリプシン様タンパク質分解酵素活性が高く、エラスターゼ様タンパク質分解酵素活性が低いことが明らかになった。
- 本研究で機械学習により作成した分類器は、IBS-D患者の診断の補完に繋がることが期待される。

## 1. 【研究の背景】

過敏性腸症候群 (IBS)は、世界人口の 3.8~9.2%が罹患しているにも関わらず、臨床的に認められたバイオマーカーがなく、アンケートによる自己申告症状に基づいて診断が行われています。IBS とその他の腸管関連疾患では治療方法が異なるため、侵襲的で負担の大きい内視鏡検査が行われることもあります。そのため、IBS の簡便で身体への負担がない診断方法を確立することが求められています。

## 2. 【研究成果の概要】

本研究では、東北大学病院に来院され、研究協力の承諾を得た 35 人の男性の下痢型 IBS 患者 (IBS-D)と 35 人の男性健常者からそれぞれ便を採取し、腸内細菌叢のメタゲノム解析と代謝物質のメタボローム解析を実施しました。その結果、健常者と IBS-D 患者とでは腸内細菌叢や代謝物質の構成に大きな違いは認められませんでした。そこで次に 384 種類のタンパク質分解酵素活性について、蛍光プローブを用いた手法で便中の酵素活性を網羅的に測定したところ、健常者と比較して IBS-D 患者の便検体では、C 末端がリジン (K)やアルギニン (R)などの塩基性アミノ酸部位を切断する酵素活性 (トリプシン様タンパク質分解酵素活性)が高く、セリン (S)やグリシン (G)のような比較的小さなアミノ酸部位を切断する酵素活性 (エステラーゼ様タンパク質分解酵素活性)が低いことが明らかとなりました。

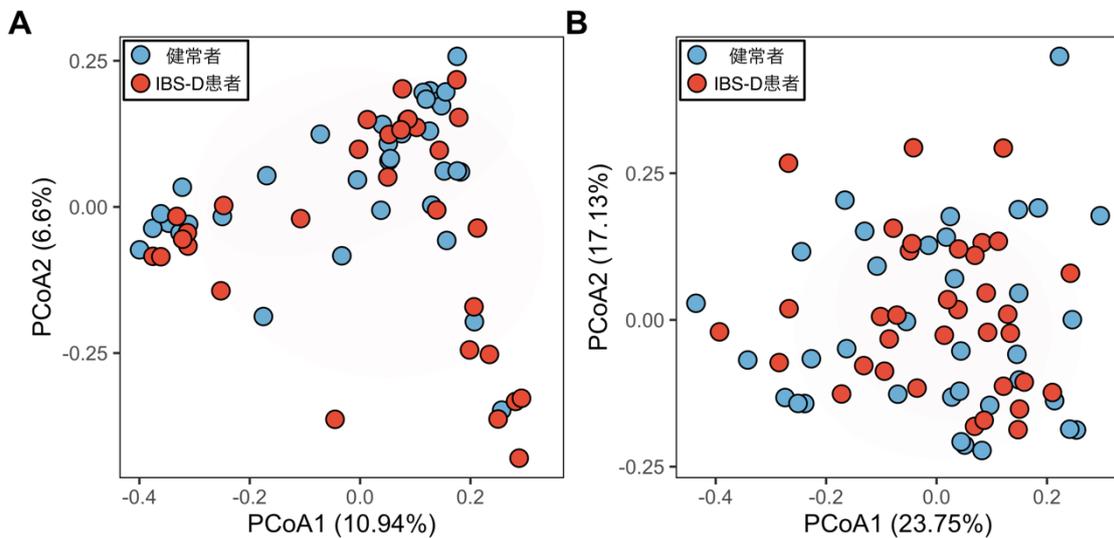


図 1. IBS-D 患者と健常者の(A)腸内細菌叢と(B)腸内代謝物質組成の特徴

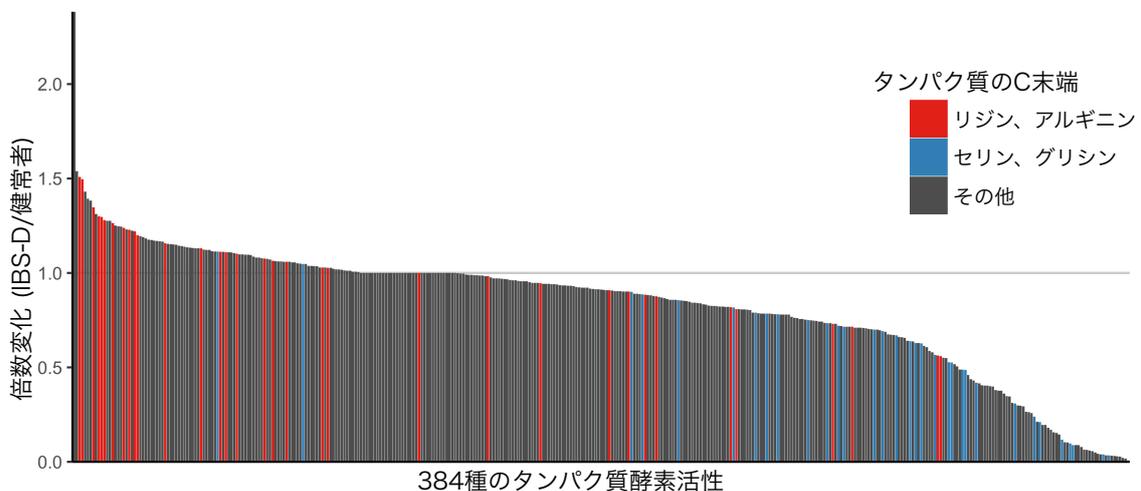


図 2. IBS-D 患者での酵素活性

さらに、測定した 384 種のタンパク質分解酵素活性のデータについて、ランダムフォレストと呼ばれる機械学習の手法の一つを用いて、IBS-D 患者を識別するための分類器を作成しました。その結果、便中タンパク質分解酵素活性データから健常者と IBS-D 患者を高い精度で識別することができました。

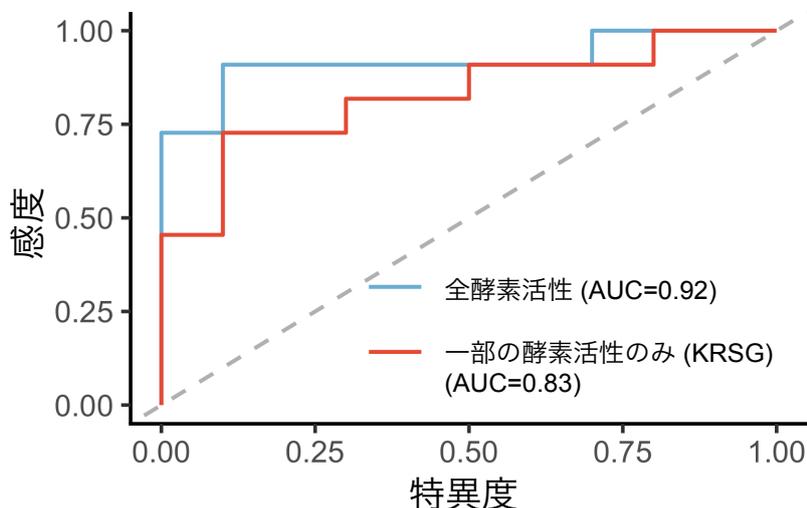


図 3. ランダムフォレストを用いた分類器の性能評価

### 3. 【今後の展望】

本研究では、腸内細菌叢や腸内代謝物質データには大きな違いがなかったものの、便に含まれるトリプシン様タンパク質分解酵素活性とエラスターゼ様タンパク質分解酵素活性が IBS-D 患者と健常者とで有意に異なることを明らかにしました。また、網羅的な便中タンパク質分解酵素活性データを用いた機械学習により、IBS-D 患者を識別することも可能なことが明らかになりました。本手法は便検体を用いた簡便で非侵襲的な検査が実現できる可能性を示唆するもので、将来的には IBS-D 以外にも様々な疾患のバイオマーカー探索や診断技術開発に応用することができ、患者と医療スタッフ双方の負担を軽減できることが期待されます。

#### 【特記事項】

本研究は、日本学術振興会 特別研究員奨励費 (課題番号:21J12844)、科学研究費助成事業 (課題番号: 22H03541)、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (JST ERATO) 深津共生進化機構プロジェクト (課題番号: JPMJER1902)、戦略的創造研究推進事業 (JST PRESTO)(課題番号: JPMJPR1537)、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) (課題番号: JP22gm1010009)、糧食研究会、Sylff Research Grant、森泰吉郎記念研究助成金、潮田記念慶應義塾大学博士課程学生研究助成プログラムの支援により実施されました。

#### 【用語解説】

- 1) トリプシン：塩基性アミノ酸部位を切断する役割を持つ消化酵素。
- 2) エラスターゼ：比較的小さなアミノ酸部位を切断する役割を持つ消化酵素。
- 3) ランダムフォレスト：多数の決定木を組み合わせることでデータの予測や分類を行う機械学習の手法の一つ。
- 4) リジン、アルギニン：トリプシンに認識される塩基性アミノ酸。
- 5) セリン、グリシン：エラスターゼに認識される比較的小さなアミノ酸。

### 【掲載論文】

<タイトル> A protease activity-based machine-learning approach as a complementary tool for conventional diagnosis of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome  
<著者> Kazuki Tanaka, Naoki Tanigawa, Isaiah Song, Toru Komatsu, Yugo Kuriki, Yukari Tanaka, Shin Fukudo, Yasuteru Urano, Shinji Fukuda  
<掲載誌> Frontiers in Microbiology  
<掲載日> 2023年7月7日（スイス現地時間）  
<DOI> DOI: 10.3389/fmicb.2023.1179534

### 【問い合わせ先】

（研究に関すること）

福田 真嗣（ふくだ しんじ）

慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任教授

Tel: 0235-29-0528 E-mail: sfukuda[at]sfc.keio.ac.jp

（報道に関すること）

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当 塩澤、日野

Tel: 0235-29-0802 Fax: 0235-29-0809 E-mail : office[at]ttck.keio.ac.jp

神奈川県立産業技術総合研究所

研究開発部 地域イノベーション推進課 担当：雨森、高橋

Tel : 044-819-2031 E-mail : rep-kenkyu[at]kistec.jp

※ご取材の際には、事前に上記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは、山形県政記者クラブ、鶴岡市記者会等に送信させていただいております。

※上記の[at]は@に置き換えてください。