腸内細菌叢と内分泌・代謝疾患

入江潤一郎 伊藤 裕

要 旨

ヒトは一人あたり 100 兆個にも上る腸内細菌と共存しており、その腸内細菌の機能を個体の維持に効率的に利用している。腸内細菌と宿主の関係はこれまで感染症において主に検討がなされてきたが、感染症とはみなされない肥満や糖尿病に対しても腸内細菌が能動的に病態の形成に寄与していることが遺伝学的網羅的検討から近年明らかとなってきた。腸内細菌は腸管内容物の代謝を通じてエネルギー獲得を促進し、また短鎖脂肪酸や胆汁酸などを代謝し、シグナルとして腸管ホルモンや代謝臓器に影響を与えている。腸内細菌は宿主の生存に有利な腸内環境を構築しているが、過剰な栄養下では肥満を助長する。一方、腸内細菌は宿主に慢性炎症を引き起こし、宿主に不利なエネルギー代謝を誘導する。腸内細菌叢を含めた腸内環境の包括的評価、およびその整備が生活習慣病の新たな臨床指標・治療標的となるであろう。

〔日内会誌 103 : 2813~2819, 2014〕

Key words 腸内細菌, 肥満, 糖尿病, 慢性炎症, エネルギー消費

はじめに

宿主の恒常性維持およびその破綻に対して腸内細菌が果たす役割に近年注目が集まっている。ビタミンKに代表されるように、腸内細菌の産物の一部には宿主の健康に重要な役を担うものが存在することは古くから知られていたが、いわゆる感染症ではない対象者における腸内細菌の宿主の健康維持に対する役割は、検討が十分に行われていなかった。その理由の1つは旧来の培養法による細菌の分類・同定では腸内細菌叢の全貌をつかむことに限界があったことであるが、細菌が有する 16s-rRNA などを利用した遺伝学的網羅的検討が技術的に可能となったことで、

腸内細菌叢に関する多くの新知見が得られるようになった。さらに腸管内容物のメタボローム解析により、消化された食物、腸管に分泌された消化酵素や胆汁酸、腸内細菌の代謝産物などの経時的情報が網羅的に得られるようになり、腸内細菌が腸管細胞に影響しホルモン産生を制御すること、逆に腸管から放出されるホルモンが細菌そのものを活性化すること、腸内細菌が保有し哺乳類が有さない酵素が物質の代謝を担うこと、異なる種の腸内細菌同士が栄養を供与し合い、生存に適した環境を形成していることなどが明らかとなり、腸管腔内は“一つの独立した内分泌代謝臓器”と理解されるに至っている。これら腸管に存在するコンポーネントは相互に作用し複雑系を形成しているため、これを

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

The Cutting-edge of Medicine ; Human gut microbiome and its implication in endocrinology and metabolism.

Junichiro Irie and Hiroshi Itoh : Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan.

図. 腸内細菌と宿主の代謝異常

包括的に解釈するMicrobial endocrinology(微生物内分泌学)の概念が提唱されている¹⁾。本稿では近年の腸内細菌に関する知見、内分泌代謝疾患である肥満および糖尿病と腸内細菌との関わり、および腸内細菌を介した治療応用の可能性について概説する(図)。

1. 個人の腸内細菌叢とその規定因子

ヒトの腸内細菌叢は分類学上、ラルトバチラスやクロストリジウムなどのファーミキューテイス門、バクテロイデスなどのバクテロイデテス門、ビフィズス菌などのアクチノバクテリア門、大腸菌などのプロテオバクテリア門の4門ではほとんどが占められている。自然界には20以上の

門に属する細菌が存在するが、限定された菌種のみが共存することが可能であり、門レベルではマウスにおいても同様である²⁾。

個人の腸内細菌叢は幼児期以降にある一定の個人特有の組成を示すようになるとされており、それは遺伝要因、環境要因双方により規定される。一卵性双生児間でも相同性が高いものの個人差が認められ、この個人差が生じる機構は明らかではない。

食習慣は腸内細菌叢の組成に影響することが明らかにされており、例えば、たんぱく質や動物性脂質の摂取とバクテロイデスの割合、また炭水化物摂取とプレボテラの割合が関連することが報告されている。また、海草に認められる細菌の一種が有する酵素が日本人の腸内細菌にのみ認められるとの報告があり、海産物を食する習慣により同酵素の遺伝子が日本人の腸内細菌に移行したと解釈されている。伝統的な食文化がその民族の腸内細菌叢にも影響を及ぼしている可能性が示されている³⁾。糖質制限などによる短期的な食事内容の変化も腸内細菌叢の組成を変化させることが可能ではあるが、個人特有の組成を変化させるほどのインパクトはないとされており、やはり個人の遺伝背景および食習慣の双方により腸内環境が決定されていると考えられる。これらの知見に基づき、食習慣および遺伝背景がその発症に大きく影響する肥満や糖尿病などの生活習慣病に対し、腸内細菌の視点からアプローチがなされることになった。

2. 肥満と腸内細菌

生命の生存に腸内細菌を含めた微生物の共存が必須ではないことは、1940年代に無菌動物が作成され、さらに継代に成功したことにより明らかとされた。しかし、この無菌動物は食事誘導性肥満に抵抗性であったため、腸内細菌が宿主のエネルギー蓄積を促進することが予想され

た。さらにその促進の過程が通常動物の肥満形成にも寄与している可能性が先述の遺伝学的網羅的技術を用いて検討され、通常動物においてもエネルギー獲得、分配、消費に腸内細菌が関与していることが明らかとなった。

1) エネルギー獲得と腸内細菌

哺乳類は植物細胞壁の主成分であるセルロースなどの繊維性多糖を分解する酵素を持たないため、腸内細菌によりこれらが分解されることでエネルギー源として利用可能となり、この経路により得られるエネルギーは、ヒトで1日140~180 kCalに及ぶとされている。したがって、肥満者の腸内細菌は非肥満者の腸内細菌に比較して食物からエネルギーを抽出する、すなわち、発酵能力が高く便中へのエネルギー喪失が少なく、そのために肥満に至る機序が想定された。

実際に無菌動物は糞便中へのエネルギー喪失が多く、この無菌動物にバクテロイデスの1菌株を移植すると、消化管のNa/glucose transporter (SGLT) 1やfatty acid binding proteinなど栄養素の輸送・蓄積に関連する遺伝子の発現レベルが亢進することから、宿主のエネルギー回収の促進に腸内細菌は寄与していると考えられる。また、無菌マウスに通常マウスの腸内細菌を移植するとレシピエントの体脂肪蓄積の増加が認められる⁴⁾。

本知見を踏まえ、肥満の形成に対する腸管内代謝産物および腸内細菌叢の役割が検討された。食事誘導性肥満マウスや遺伝性肥満マウスにおいては腸管内の酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸量は増加し、便中のエネルギー喪失は通常マウスに比較して低値であることが明らかとなった。また、これらの肥満マウスの腸内細菌を移植された無菌マウスにおいては、通常マウスの腸内細菌を移植されたマウスに比較して、便中のエネルギー喪失が少なく、肥満を呈することも明らかとなった⁵⁾。

さらに、この肥満マウスと非肥満マウスの腸

内細菌叢の組成が異なることが遺伝学的手法により示された。遺伝学的に腸内細菌をファーミキューティス門およびバクテロイデス門に大別すると、肥満マウスでは正常マウスに比してバクテロイデス門に属する菌が少なく、ファーミキューティス門に属する菌が多いという偏倚が認められた (dysbiosis)。

同様の検討がヒトの肥満者でも行われ、肥満患者では便中の短鎖脂肪酸濃度が高く、マウスと同様の腸内細菌叢の偏りが認められた。興味深いことに、その腸内細菌の偏りは肥満者が様々な食事療法で減量することで解消がみられ、偏りの解消は食事療法の種類とは独立し、体重の減少率と相関を認めていた⁶⁾。本所見は、個体のエネルギーバランスが、摂取エネルギーの質に関わらず、腸内環境を規定していることを示すものであった。

以上のことから、肥満個体に認められる腸内細菌叢の偏倚は代謝状態を反映すること、偏倚した腸内細菌がさらに個体のエネルギー獲得を促進することが明らかとなった。しかし、この肥満個体に認められる腸内細菌叢の偏倚に関しては必ずしも意見の一致をみておらず、動物種差・人種差などを踏まえたさらなる検討が必要である。

また、腸内細菌は腸管蠕動の制御を介することでも消化管内容物の吸収に影響を与えている。腸管ホルモンであるペプチドYY (PYY) は消化管運動を抑制するが、無菌マウスではPYY産生が低下しており、消化管運動が亢進しエネルギー回収が低下している。PYYの産生には腸内細菌の存在が必要であり、特に発酵産物である短鎖脂肪酸がGPR41 (FFAR3) を介してPYY産生を促進することが明らかとされている。同じく腸管ホルモンであるglucagon-like peptide 1 (GLP-1) も腸内細菌により産生制御を受けていることが明らかになっており、腸内細菌は種々の腸管ホルモン産生に影響し、腸管運動・エネルギー

回収に関与をしていることが推測される。

2) エネルギー分配と腸内細菌

腸内細菌により産生された短鎖脂肪酸はエネルギー源となるだけではなく、エネルギー分配のシグナルとしても機能をしていることが明らかとされている。GPR43 (FFAR2) は主に酢酸、プロピオン酸をリガンドとする受容体であるが、GPR43 は白色脂肪組織に多く発現が認められる。腸内細菌の発酵により腸管内で産生された短鎖脂肪酸の一部は血中を循環し、白色脂肪組織のGPR43 を介してインスリンシグナリング・脂肪蓄積を抑制することがGPR43 欠損マウス、過剰発現マウスの検討で明らかとされた⁷⁾。腸内細菌の代謝産物が遠隔臓器のエネルギー出納を制御している一例といえよう。

同様に体脂肪分布を制御する腸管由来の分子として、小腸上皮から産生放出されるlipoprotein lipase (LPL) 阻害タンパクであるfasting-induced adipose factor (Fiaf)/angiopoietin-like 4 (Angptl4) が挙げられる。血中から脂肪組織への脂肪取り込みには脂肪組織に発現しているLPLによるリポ蛋白の分解が必要であるが、腸管上皮細胞から産生され循環するangptl4 は末梢脂肪組織におけるLPL活性を抑制し脂肪蓄積を抑制する。腸内細菌の存在は腸管からのangptl4 発現分泌を抑制することで、脂肪蓄積に個体を傾けることがangptl4 欠損マウスを用いた検討で明らかとされた。また腸内細菌の種によりこのangptl4 発現の抑制の程度が異なることも明らかとされており、腸内細菌の違いがangptl4 の発現の差となり、個体の脂肪蓄積を規定する可能性が示唆されている。ヒトの腸管においてangptl4 はクロモグラニンA陽性細胞で産生されており、ヒトにおける腸管ホルモンとしての意義を示唆するものと考えられている。

3) エネルギー消費と腸内細菌

無菌マウスの筋肉では脂肪酸酸化・エネルギー消費の亢進が認められるため、腸内細菌は宿主

のエネルギー消費にも関与していると考えられている。また、エネルギー消費の主座である褐色脂肪組織 (BAT) においても無菌動物では脂肪酸酸化の亢進が認められる。本現象の機序は明らかではないが、BATでのエネルギー消費促進には循環血中の胆汁酸が胆汁酸受容体TGR5を介して寄与していることが知られており、腸内細菌による胆汁酸代謝が重要である可能性がある。胆汁酸は一次胆汁酸が肝臓で産生され腸管に分泌されるが、腸内細菌で脱水酸化などの代謝を受け二次胆汁酸となる。循環血中には一次、二次胆汁酸とも存在しており、二次胆汁酸の方がTGR5 アゴニスト活性は高い。胆汁酸代謝能の異なる腸内細菌が存在することで血液中の胆汁酸組成が変わり、BATにおけるエネルギー消費に差異が生じると考えられている⁸⁾。

3. 糖尿病と腸内細菌

無菌マウスは肥満を生じ難いが、同時に耐糖能も良好である。その解析から腸内細菌が宿主に耐糖能障害を発症せしめる機序が検討されており、慢性炎症、および腸管ホルモンを介する機序が想定されている。

1) 慢性炎症による耐糖能障害と腸内細菌

腸内細菌は共生体ではあるが異物である細菌であり、感染兆候を示さずとも弱い炎症を惹起し、それが耐糖能異常の形成に関与している可能性がある。2型糖尿病では慢性のlow gradeな炎症が存在し、それがインスリン抵抗性を惹起すると考えられているが、その炎症の原因として腸内細菌が産生するエンドトキシンの1つ lipopolysaccharide (LPS) の関与が想定されている。

高脂肪食を摂取させたマウスでは、腸内細菌叢の変化を伴って血中エンドトキシンの増加を認めることが示され、これはmetabolic endotoxemiaと呼ばれている。逆にマウスの皮下にLPS

を持続的に4週間注入したところ、高脂肪食摂取マウスと同様の肥満、インスリン抵抗性および耐糖能障害が生じた。これはLPS認識に必要なCD14 変異マウスでは認められず、代謝異常症の形成に腸管由来のエンドトキシンが認識されることが必要であることが示されている⁹⁾。

Metabolic endotoxemiaが生じる原因として、高脂肪食摂取マウスでは腸上皮におけるtight junctionに関連するタンパク (zo-1 およびoccludin) の発現減少が認められることから、腸内細菌叢の変化が腸管バリア機能を変化させ、エンドトキシンの体内への流入が増加する機序が考えられている。しかし、腸上皮においてLPSはリポ蛋白カイロミクロンとともに輸送されるため、腸粘膜上皮バリア機能障害によらず、食事内容により生体内への移行が決定するとの報告もあり、さらなる検討が必要であろう。

ヒトにおいても肥満およびメタボリックシンドロームの形成に関わる腸内細菌由来LPSの意義が検討されており、高脂肪食摂取後の健常者および2型糖尿病患者で血中エンドトキシン濃度が高値であること、また、健常者で食事エネルギー摂取量と血中LPS濃度との間に相関がみられることが報告されている。さらに健常者にLPSを静脈投与すると脂肪組織の炎症性サイトカインの増加を伴い、インスリン抵抗性が惹起されることが示されており、ヒトにおいてもmetabolic endotoxemiaが存在すると考えられる。

それでは2型糖尿病患者には特徴的な腸内細菌叢組成が認められるのであろうか。近年2型糖尿病患者と健常者で腸内細菌叢が異なるとする報告が相次いでいる。バクテロイデス門とファーミキューティス門の比が耐糖能の悪化と比例するとの報告や、特定の乳酸菌が増加し酪酸産生菌が減少しているとの報告などがある¹⁰⁾。糖尿病では腸管腔内の糖濃度が高くなるために腸内細菌叢組成に影響することが考えられるが、糖尿病を発症した患者は糖尿病発症以前から非

発症者と細菌叢が異なるとの追跡研究があり、糖尿病患者に認められる腸内細菌叢の偏倚は高血糖の二次的変化だけではないと考えられている¹¹⁾。糖尿病患者に認められた酪酸産生菌の減少は、腸管上皮のエネルギー源として重要な酪酸の低下を招き、バリア機能に影響しmetabolic endotoxemiaの発症に関与している可能性がある。また腸管の酪酸は制御性T細胞を増加させることが報告されており、腸内細菌の変化による制御性T細胞の減少が慢性炎症の原因となる機序も想定される¹²⁾。他にバリア機能の維持にはムチン粘液層が重要であるが、常在菌の1つである*Akkermansia muciniphila*がムチン粘液層の維持に重要であることが明らかにされており、同菌はbariatric surgeryや糖尿病治療薬により増加することから、これらの治療の代謝異常改善効果の一部を担っている可能性がある。

2) 腸管ホルモンと腸内細菌

インクレチンは腸管内分泌細胞から産生され膵β細胞の血糖応答性のインスリン分泌を促進するが、インクレチン応答は腸管内のアミノ酸、脂肪酸などの影響を受けることから、腸管内容物の分解を担う腸内細菌の変化がインクレチン応答に影響を与えることが想像される。前述のように腸管L細胞から産生されるPYYとGLP-1は腸内細菌の影響を受けており、腸内細菌叢の違いによる腸管ホルモン応答の差異が宿主の耐糖能に影響している可能性がある。またL細胞上には先述の胆汁酸受容体TGR5が発現しており、腸管腔内の胆汁酸代謝によってもGLP-1産生は影響を受ける。腸管腔内胆汁酸代謝の変化は耐糖能の改善をもたらすことが示されており、腸管ホルモン応答においても胆汁酸代謝を担う腸内細菌の役割が注目されている⁸⁾。

4. 代謝異常症の治療標的としての腸内細菌

これまで述べた腸内細菌が宿主の代謝に影響を与える様々な経路を応用して、代謝異常症の新規治療法が模索されている。

抗生物質により腸内細菌叢を変化させる方策は、マウスでは抗肥満効果および耐糖能が改善することが示されている。しかし、長期間のヒトへの抗生物質の投与は困難であり、また短期間の一般的な抗生剤の成人への投与では、中止後に再度個人元来の腸内細菌叢に戻ることも知られている。

直接的に腸内細菌叢を変化させるべく、非肥満健康者の腸内細菌を、メタボリックシンドロームを有する肥満者に十二指腸チューブを用いて移植するランダム化試験が行われている。非肥満者の腸内細菌を移植された被験者では、移植後6週間の時点で酪酸を産生する腸内細菌の増加を認め、インスリン感受性の改善が認められている¹³⁾。ヒトにおいてもある種の腸内細菌を直接的に増加させることが代謝異常症の改善に有効である可能性を示しているといえよう。

より多くの患者に適応可能な介入法としてはプレ・プロバイオティクスを用いた治療が探索されている。難消化性オリゴ糖で腸内細菌叢が変化し、血中エンドトキシンの減少、耐糖能障害、肥満の改善が認められることが肥満マウスで複数報告されている。また、ヒトにおいても同様に難消化性オリゴ糖の投与が血清脂質および血糖を低下させることがいくつかのランダム化試験で明らかとされているが、いずれも観察期間が半年間程度と短く、metabolic endotoxemiaの改善評価など、その機序を含めたさらなる検討が必要であろう。

おわりに

これまで述べたように腸内細菌は宿主の代謝に多面的に影響を与えており、時には異栄養症を惹起する可能性がある。アフリカのマラウイ共和国で栄養不良によりクワシオルコル(kwashiorkor)を呈した幼児の腸内環境の解析が行われ、同症の発症に腸内細菌による腸管内アミノ酸代謝異常が関与していることが示された¹⁴⁾。腸内細菌はまさしく宿主の健康状態を反映し、また健康に寄与することができるものであり、個体の健康増進につながる腸内環境の整備法の開発に期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：伊藤 裕：講演料 (MSD, 武田薬品工業), 寄付金 (アストラゼネカ, MSD, 協和発酵キリン, サノフィ, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 帝人ファーマ, 日本イーライリリー, ファイザー)

文 献

- 1) Lyte M: Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol* 12: 14-20, 2004.
- 2) Honda K, Littman DR: The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 30: 759-795, 2012.
- 3) Hehemann JH, et al: Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* 464: 908-912, 2010.
- 4) Bäckhed F, et al: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 15718-15723, 2004.
- 5) Turnbaugh PJ, et al: Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 3: 213-223, 2008.
- 6) Ley RE, et al: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022-1023, 2006.
- 7) Kimura I, et al: The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 4: 1829, 2013.
- 8) Watanabe M, et al: Bile acid binding resin improves metabolic control through the induction of energy expenditure. *PLoS One* 7: e38286, 2012.
- 9) Cani PD, et al: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56: 1761-1772, 2007.
- 10) Qin J, et al: A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490: 55-60, 2012.
- 11) Karlsson FH, et al: Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498: 99-103, 2013.
- 12) Furusawa Y, et al: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504: 446-450, 2013.
- 13) Vrieze A, et al: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 143: 913-916 e917, 2012.
- 14) Smith MI, et al: Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 339: 548-554, 2013.