

シンポジウム

2. 内科疾患治療における食と腸内細菌の重要性

司会 杏林大学消化器内科学

久松 理一

司会 慶應義塾大学内科学（消化器）

金井 隆典

司会者のことば

腸内細菌叢は、宿主の恒常性維持に働く1つの臓器と捉えることができる。解析法の進歩により、腸内細菌叢全体のダイナミクスや代謝物を含めた機能的変化の解析が可能となった。その結果、これまで想像されていなかった多くの内科疾患において、腸内細菌叢の病態への関与が明らかとなりつつあり、それに深く関与する“食”の重要性も改めて注目されている。本シンポジウムでは、領域横断的テーマとして内科疾患治療における食と腸内細菌の重要性を取り上げ、消化器、神経、リウマチ膠原病、腎臓内分泌代謝ならびに循環器、5つの領域のトップランナーの先生方から最新の知見を拝聴する予定である。

消化器領域からは、難治性疾患の原発性硬化性胆管炎を取り上げる。本疾患の根治療法は確立されておらず、最終的には不可逆的な胆管構造の破壊に至るが、病態に腸内細菌叢が関与することが明らかになりつつある。

神経領域からは、中枢神経系脱髄疾患の1つである多発性硬化症を取り上げる。本疾患の病

態には自己免疫機序が関与していると考えられているが、近年、ヒト患者において予後・経過の異なる各病型によって腸内細菌叢パターンが異なることが明らかとなっている。

リウマチ膠原病の発症には遺伝的要因、環境要因が関与しているが、ヒト関節リウマチ患者における腸内細菌叢の大規模ゲノム解析の結果、患者群で特有の変化が認められることが明らかとなっている。

慢性腎臓病における腎腸連関の研究が進んでおり、腎不全や慢性腎臓病病態における腸内細菌叢の関与や腎肝脂肪組織連関の結果としてのインスリン抵抗性の誘導が注目されている。

動脈硬化性疾患においても、免疫学的機序からみた制御性T細胞による動脈硬化抑制メカニズムや冠動脈疾患リスクと腸内細菌叢との関係等が明らかとなりつつある。

本シンポジウムを通して、さまざまな内科疾患の病態における腸内細菌や食の関与について理解が深まることを期待したい。

1) 原発性硬化性胆管炎と腸内細菌

慶應義塾大学内科学（消化器） 中本 伸宏

原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis：PSC）は、肝臓内外の胆管に炎症細胞の浸潤，狭窄を認め，胆汁うっ滞を来す原因不明の免疫難病である．根本的な治療法は存在せず，肝臓移植が唯一の治療法である．PSCの病因として多くの遺伝的要因，環境的要因の関与が報告されているが，未だ病態の解明には至っていない．PSCは高率に炎症性腸疾患を合併し，抗生物質の投与により肝胆道系酵素の改善が認められる経験から，PSCに特異的な腸内細菌が免疫細胞との相互作用を介して病態に寄与する，と仮説を立てた．近年，PSC患者の大腸生検体や糞便検体を用いた腸内細菌叢の解析により特定の腸内細菌叢が増加・減少していることが報告されているが，既存の菌叢解析のみでは腸内細菌叢の変化が病態の原因か結果であるかを判断することは困難である．この点を打開するた

めに，患者由来腸内細菌を無菌マウスへ移植したヒトフローラ化マウスを用いた検討を行い，PSC患者由来糞便微生物を移植したマウスの腸間膜リンパ節から宿主侵入性かつ自己免疫誘導能が高い“bacterial translocation菌”を分離培養することに成功した．本手法を用いて，PSCマウスの腸間膜リンパ節から*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus gallinarum*の3菌を分離同定し，重要なことにPSC患者便サンプルにおいても上記3菌が高率に検出されることを明らかにした．本講演において，これらの腸内細菌が腸管バリアの破壊，腸肝相関を介してPSCの病態に直接寄与する免疫学的機序を紹介する．さらに，腸内細菌を標的とする治療応用に関する最新の研究成果，今後の臨床応用の可能性について言及する．

2) 多発性硬化症と腸内細菌

順天堂大学大学院医学研究科免疫学 三宅 幸子

腸と中枢神経との関連は，以前から腸脳相関として注目されている．近年，特定の細菌が菌体成分や代謝産物を介して，免疫細胞の分化や機能に影響を与えることが明らかとなってきた．T細胞が重要となる中枢神経炎症の代表的な疾患である多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）では，16S rRNA（ribosomal ribonucleic acid）配列解析により，MS患者の腸内細菌叢にはdysbiosisが存在し，再発寛解型では*Clostridium* XIa, IV

に属する菌が減少し，口腔内細菌等が増加することを見出した．*Clostridium* XIa, IVに属する菌は，短鎖脂肪酸を産生するが，腸内細菌のメタゲノム解析を行うと，短鎖脂肪酸の産生経路がMSでは低下しており，MS糞便中では短鎖脂肪酸が減少していた．短鎖脂肪酸は，制御性T細胞の増殖を促すことが知られているが，MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis：EAE）マウスに，水溶性繊維を多く含む食事や短鎖脂肪酸を投与すると，制御性T細胞の増加と

各演者の略歴は120～121頁に記載

共に病態が抑制された。さらに、リンパ球を介さない脱髄モデルであるクプリゾン投与モデルやスライスカルチャーによる脱髄モデルにおいても、短鎖脂肪酸は脱髄を抑制し、再髄鞘化を促進することがわかってきた。これらのことから、腸内細菌叢の変化は、免疫細胞を介するのみでなく、直接的にグリア細胞の機能に影響を与え、病態に関与する可能性が考えられる。

二次進行型MSでは、短鎖脂肪酸とその産生菌

の低下に加え、メタゲノム解析では、DNA(deoxyribonucleic acid)mismatch repairに関するパスウェイが抽出された。また、糞便中のシステインとその酸化型、グルタチオンとその酸化型の比率により酸化状態をみると、進行型では酸化型の比率が上昇していた。進行型では、酸化ストレスが増加しており、そのため、DNAダメージが起りやすい環境になっていることが想定された。

3) 膠原病・リウマチ疾患と腸内細菌

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学 熊ノ郷 淳 前田 悠一

関節リウマチは、遺伝的素因だけでなく、さまざまな環境因子が発症に関与することが知られている。環境因子として、喫煙、歯周病と共に腸内細菌叢の異常が報告されている。これまで培養が困難であった腸内細菌叢の実態が、次世代シーケンサーを用いた網羅的DNA(deoxyribonucleic acid)シーケンス解析法により明らかになりつつある。さらに、腸内細菌叢は腸管のTh17細胞や制御性T細胞等の分化・活性化に関与し、腸管の生体防御における恒常性を維持している。この腸内細菌叢の組成に異常を来すと(dysbiosis)、宿主の腸管の免疫異常を介して、全身の免疫異常に発展すると考えられる。腸内細菌叢の異常は、炎症性腸疾患等の消化器疾患のみならず、関節リウマチ、肥満、糖尿病、動脈硬化症ならびに神経疾患との関与も報告されている。

本講演では、リウマチ性疾患の腸内細菌叢の

異常に関して解説し、関節炎モデルマウスを用いた我々の解析結果について説明する。初期の関節リウマチ患者では*Prevotella copri*を含む*Prevotella*属細菌が増加し、この細菌叢を無菌のSKGマウス(関節炎モデルマウス)に定着させるとTh17細胞依存性の関節炎が増悪することが判明した。そして、関節炎悪化のメカニズムとして、腸管でのT細胞の活性化が関与していることが示唆された。メタゲノムショットガンシーケンスを用いた解析では、*Prevotella denticola*等の*Prevotella*属細菌の増加を認めた。最近の報告では、*Prevotella*属細菌は、pre-clinicalな段階の関節リウマチ患者の腸内で増多していることが報告されており、*Prevotella*属細菌が関節リウマチ発症に寄与していることが示唆されている。これらの細菌叢の異常を是正することにより、疾患の発症を予防する新たな戦略が期待される。

4) Kidney-Gut axisから見た慢性腎不全

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 脇野 修 松井 歩 内山 清貴 伊藤 裕
済生会中央病院 吉藤 歩

近年、腸と腎臓との臓器連関が慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の病態を考えるうえで注目されており、腎腸連関 (Kidney-Gut axis) という概念が提唱されている。その1つが腸内細菌のCKD病態への影響である。CKDでは、腸内細菌叢の分布の変化が、腸内細菌由来の尿毒素の産生、吸収の亢進、腸管細胞のtight junctionの発現の低下、腸管透過性の亢進、エンドトキシンの体内への侵入の亢進を引き起こし、全身の微小炎症の成立に寄与する。これをuremic dysbiosisという。また、腸内細菌主要代謝産物である短鎖脂肪酸が血圧調節、腎保護作用に関与することも示唆されている。我々は腎不全ラットにおける腸内細菌叢を解析し、*Lactobacillus* の減少を明らかにし、その補充により、腎障害が抑制されることを明らかにした。さらに動物実験レベルであるが炭素吸着薬や、抗糖尿病薬であるSGLT2 (sodium glucose cotransporter

2) 阻害薬の一部、便秘薬の一部は腸内細菌の分布に影響を与え、腎障害抑制効果を示し、心血管系を中心に臓器保護効果を示す可能性が明らかにされている。CKDにおけるサルコペニアにもuremic dysbiosisが関与する。我々は無菌マウスの実験系を用い、uremic dysbiosisがインスリン抵抗性を引き起こし、その結果、リポジストロフィーやサルコペニアを引き起こすことを証明した。uremic dysbiosisを是正する目的で腸内細菌を直接投与する治療法 (probiotics)、腸内細菌の増殖を促す治療法 (prebiotics)、その2つの併用療法 (synbiotics) がCKD患者や透析患者に対して行われてきた。腸内細菌由来の尿毒素や血中尿素窒素の低下は認められるが、腎機能や運動耐容能に関する効果は得られていない。今後、Kidney-Gut axisをターゲットにした新しいCKDに対する治療法の開発が期待される。

5) 循環器疾患と腸内細菌

神戸大学医学部附属病院循環器内科 山下 智也 平田 健一

腸内常在細菌叢は宿主の代謝や免疫機能に影響を与え、さまざまな疾患の発症や増悪に関連することが示されており、腸内細菌を疾患の発症予測や治療標的として利用しようとする研究が世界中で進められている。循環器領域では、食事成分コリンの腸内細菌関連代謝物トリメチルアミンN-オキシド (trimethylamine N-oxide : TMAO) の血中濃度が高い人は、心血管イベントの発生が多いことが報告され、注目されるよ

うになった。食事中的コリンが腸内細菌の酵素によってトリメチルアミン (trimethylamine : TMA) に代謝され、そのTMAは腸管から吸収されて宿主の肝臓の酵素によってTMAOとなる。そして、TMAOには動脈硬化悪化や血小板凝集能亢進などの生体作用が示されており、循環器疾患の予防・治療目的に、腸内細菌のTMA産生酵素を抑制する薬剤も開発されている。また、心不全でもTMAO高値が生命予後増悪の予測因

子になることが示されており，腸内細菌ならびにその代謝物と循環器疾患との関わりが注目されている．

我々は，臨床研究にて，生活習慣病コントロール患者に比較して冠動脈疾患患者で有意に減少している*Bacteroides vulgatus*と*dorei*という2菌種を見出した．この2菌種を動脈硬化モデルマウスに微生物製剤として経口投与すると，血中・糞便中のグラム陰性桿菌の毒素リポポリサッカライド（lipopolysaccharide：LPS）の活性が低下し，抗炎症作用を示すと共に動脈硬化が抑制

されることを証明した．ヒトでも，この*Bacteroides* 2菌種の存在比率が高い人は，糞便中LPS活性が低いことがわかり，本2菌種に着目した動脈硬化性疾患予防法・炎症性疾患の制御法の可能性を検証している．さらに，この菌種を使用した微生物製剤の開発研究を手掛けており，紹介したい．その他に，心不全・心房細動患者においても腸内細菌叢の特徴を調査しており，循環器領域における腸内細菌研究の将来展望及び臨床応用について概説し議論したい．