

腸内細菌からみた 病態栄養

開催
日時

2024年1月28日(日) 12:00~12:40

開催
場所

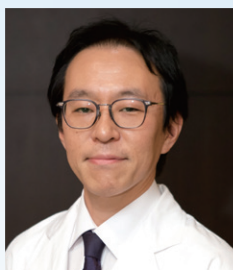
国立京都国際会館 Room A



座長

福井 道明 先生

京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 教授



演者

入江 潤一郎 先生

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 准教授

健康や疾患と腸内細菌の関連性について研究が進み、腸内細菌に焦点を当てた栄養療法にも注目が集まっています。本セミナーでは、腸内細菌研究の最前線に立つ入江潤一郎先生に、疾患や食事と腸内細菌の関わり、サルコペニアに対する腸内細菌の関与、さらには腸内細菌の機能を応用した栄養療法の可能性について解説いただきました。

腸内細菌からみた病態栄養

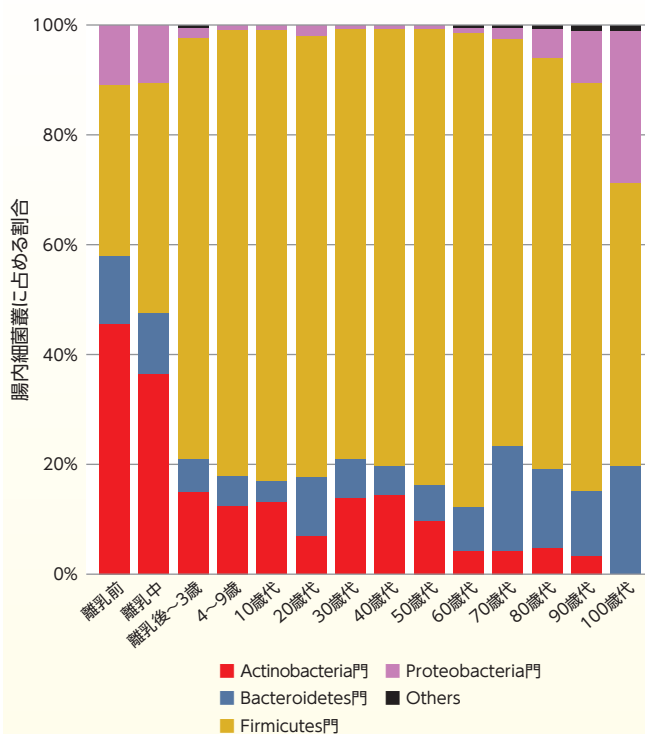
加齢に伴い変化する腸内細菌のバランス

ヒトの大腸内に約30兆個存在するといわれる腸内細菌は、全体として腸内細菌叢を構築し、ビタミンの産生や難消化性成分の代謝、腸管免疫機能の発達などさまざまな生理機能に影響を及ぼしています。この腸内細菌はさまざまな代謝産物をつくり、2型糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病などの病態に関与するだけでなく、冠動脈疾患、喘息、川崎病、自閉症にも関連することが報告されています。また、運動パフォーマンスの向上、長寿、良質な睡眠などの健康増進に影響する腸内細菌があることも徐々に判明しています。

近年、遺伝学的解析の進歩により、培養によらずとも腸内細菌の組成の把握や機能解析が可能になりました。さまざまな年齢、性別、人種の腸内細菌の遺伝情報を読み解いていくと、腸内細菌の組成はいわば個人の指紋のようなもので、個体差が大きいこともわかってきました。

腸内細菌叢は人それぞれ個性がありながらも、共通して影響を及ぼす因子がいくつかあります。その重要な因子の一つは「年齢」です。日本人の場合、離乳前の乳児期はビフィズス菌などが属するActinobacteria門が優勢ですが、成長につれて減少し、成人期にはFirmicutes門が7割、Bacteroidetes門が1割ほどの割合になります。やがて60代以降は、大腸菌などが属するProteobacteria門が増えていきます【図1】。つまり、加齢に伴い、腸内細菌叢も大きく変化するようになってきたのです。

図1 年齢による腸内細菌叢の変化



(BMC Microbiol, 16; 90, 2016)

食事、内服薬で腸内細菌が変化する

このほかに腸内細菌に影響を与える因子となるのが、食習慣です。栄養ごとの摂取状況を聴取した横断研究では、脂質・たんぱく質の摂取が多いとBacteroides属が多く、糖質を多くとる傾向であるとPrevotella属が多く観察されました。また脂質とひとくちにしても、動物性脂肪と魚由来油脂で腸内細菌に与える影響は異なります。とりわけ魚由来油脂は、善玉菌と呼ばれるAkkermansia muciniphila、ビフィズス菌などが増えることがわかっており、魚由来油脂は腸内環境に良い影響をもたらす脂質といえます。

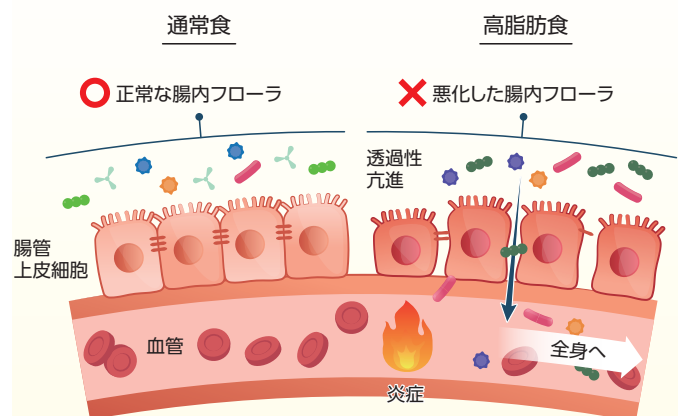
さらに薬剤や疾患からも強く影響を受けます。薬剤で大きく影響するのはPPIなどの消化器疾患薬、次いで糖尿病薬、抗生物質、抗血栓薬という順です。糖尿病薬ではα-グルコシダーゼ阻害薬が最も大きく影響し、次がDPP-4阻害薬、メトホルミンが属するビグアナイドと報告されています。

腸管バリア機能を回復させる栄養成分

腸の重要な機能として腸管バリアが挙げられますが、これは簡単に言えば、体にとって必要な成分だけを吸収し、不要なものを排除する機能といえます。このバリア機能を低下させる要因の一つとして高脂肪食が挙げられます。マウスの実験では、高脂肪食下では腸管上皮細胞が萎縮することで腸管バリアが壊れ、細菌由来の炎症性物質の血中濃度が上昇し、慢性炎症や耐糖能の悪化を招くことが確認されました【図2】。ヒトにおいては、血液中に細菌由来成分が検出される人の割合は糖尿病を有する患者さんでは28%にのぼり、健常者の4%に比べて高いことが報告されています。

腸管上皮細胞を修復し腸管バリアを高めるのに有効なのが、プロバイオティクスの摂取です。マウスにAkkermansia muciniphilaを投与させた試験では、腸管内粘膜層が厚く

図2 腸管バリア機能への食事の影響



※イメージ図

なることが確認されました。ヒト肥満者に3ヶ月間同細菌を投与した試験では、細菌由来のエンドトキシン(LPS)の血中濃度が低下し、腸管バリア機能の回復とインスリン抵抗性の改善が見られたことが報告されました。また、必須アミノ酸であるトリプトファン代謝物であるインドール酢酸などの芳香族炭化水素も腸管バリア機能を強くする効果が報告されています。

腸内細菌による骨格筋量の維持

私どもは、骨格筋量および筋力の維持にも腸内細菌が関わっていることを発見しました。腎不全の患者さんではサルコペニアになりやすいことが知られています。腎不全モデルマウスにおいても、握力や走行距離の低下などサルコペニアが確認されています。このマウスの腸内細菌叢を健康な無菌マウスに移植すると、移植されたマウスも握力や走行距離が低下することを見いだしました【図3】。これは腎不全マウスの腸内細菌がたんぱく質やアミノ酸の代謝・合成を変化させた事が影響を与えているものと考えられます。ヒトにおいても、腎不全の患者さんは健康者と比較して腸管バリア機能の低下が報告されています。また近年、アスリートを対象とした調査研究から、腸内細菌叢が運動パフォーマンスの向上にも影響していることが報告されていますが、我々の発見はこのことにも一致するといえるかもしれません。

また、アミノ酸代謝に腸内細菌が関わるといえる事は、減量

代謝改善手術による胃切除患者さんからも報告されています。術後は腸内細菌叢が大きく変わり、術後1ヶ月から血中胆汁酸、血中GLP-1の上昇が見られるほか、血中アミノ酸のバリン、ロイシン、イソロイシンの減少が確認されています。

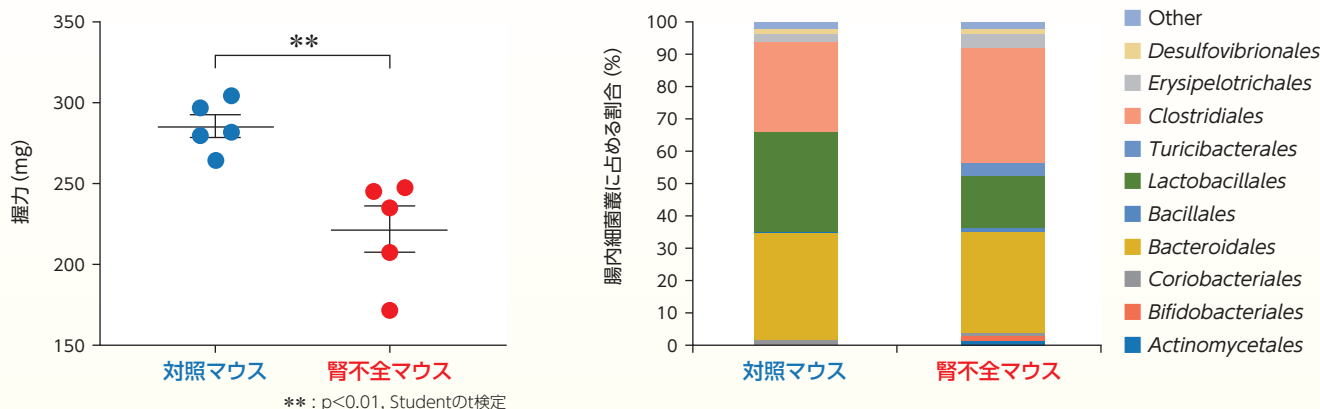
サルコペニアの予防においては、アミノ酸となるたんぱく質の摂取がきわめて重要ですが、アミノ酸代謝に腸内細菌が関わっていることが減量代謝改善手術の例からも示されています。

肥満・2型糖尿病と腸内細菌の関係

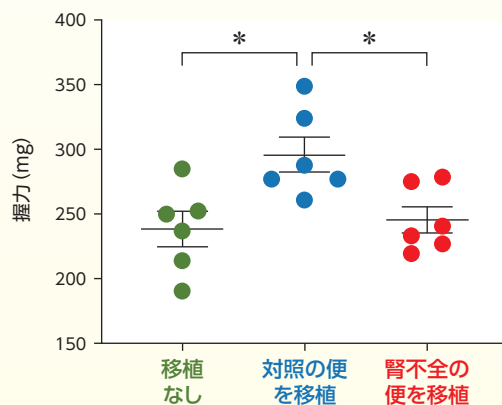
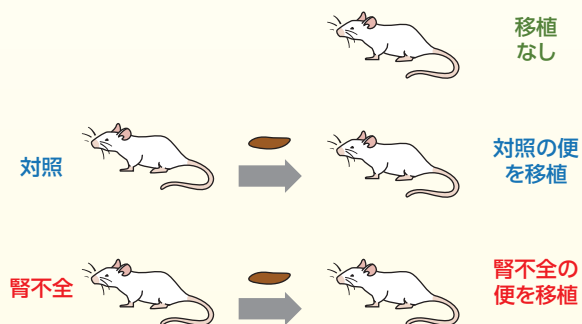
肥満・糖尿病を有する患者さんの腸内細菌叢に関しては、個人差もありますが、肥満者はFirmicutes門の割合が多く、一方、非肥満者はBacteroidetes門が多い傾向にあると報告されました。肥満者は減量につれて非肥満者の腸内細菌叢のバランスに近づくことから、腸内細菌叢の違いが肥満にも影響を及ぼしているものと考えられます。

肥満・糖尿病を有する患者さんの腸内細菌をさらにひもとくと、*Roseburia*属、*Eubacterium halii*、*Faecalibacterium prausnitzii*などが少ないことが見いだされ、これらは短鎖脂肪酸の産生菌です。短鎖脂肪酸はインクレチン分泌を促進し、血糖値を下げる効果を有します。インクレチンは、膵β細胞のインスリン分泌を促進する消化管ホルモンで、GLP-1とGIPに代表されます。短鎖脂肪酸の産生菌は、イヌリンなどの水溶性食物繊維やオリゴ糖、発酵食品に含まれる菌体外多糖(EPS)

図3 腎不全マウスのサルコペニアにおける腸内菌叢の影響



腎不全マウスの便を無菌マウスに移植



*: p < 0.05, 一元配置分散分析およびBonferroni検定

(Nephrol. Dial. Transplant. 35: 1501-1517, 2020)

などを積極的に摂取することで効率的に増やすことができます【図4】。また、プロバイオティクスである*Lactobacillus reuteri*の摂取によってもGLP-1の分泌増加が確認されています。

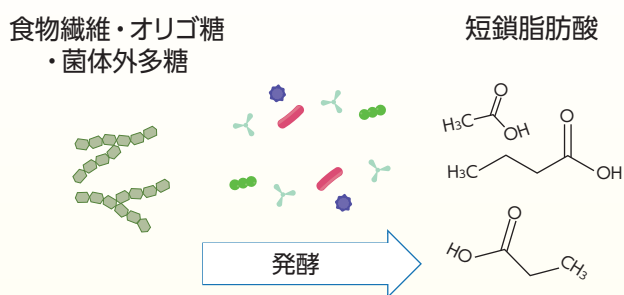
肥満・2型糖尿病の治療においては、腸管内腔の代謝に着目した栄養療法で、インクレチンが分泌されやすい腸内環境をつくっていくことが重要と思われまます。

脂肪肝、NAFLDを引き起こす腸内細菌

肥満・糖尿病に合併しやすい疾患である脂肪肝、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）も、その病態に腸内細菌が関与していることが報告されています。NAFLDもしくはNASH（非アルコール性脂肪肝炎）の患者さんの腸内細菌を調べるとアルコールを合成する*Klebsiella*属が多く存在し、血中アルコール濃度も上昇していました。従って腸内細菌の作るアルコールによってNAFLD、NASHが惹起されている可能性が考えられているのです。

また、肝臓疾患や脂質異常症の治療で服用されるコリンですが、本来なら腸内でフォスファチジルコリンに代謝されるべきところを一部の腸内細菌の働きで、トリメチルアミンオキシド（TMAO）に変換されてしまうケースがあります。TMAOは動脈硬化を惹起して、心筋梗塞や脳卒中のリスクを高めます。これらの報告は、腸内細菌の機能に応じた脂肪肝の治療戦略の必要性を示唆しているものと考えまます。

図4 腸内細菌が作る短鎖脂肪酸



短鎖脂肪酸の生理機能



腸内細菌の機能を応用した栄養療法

栄養療法は、生活習慣病などさまざまな疾患を予防・改善する手立てとして重要ですが、今後の病態栄養では、腸内細菌の組成や機能にも着目し、腸内細菌叢にアプローチする栄養療法の実践がさまざまな疾患の予防や改善において大きなインパクトをもつものと考えまます。

三大栄養素の代謝や吸収についても、腸内細菌が影響を及ぼすことがわかっています。たとえば、腸管における脂肪の吸収は、通常、Th17細胞によってある程度抑制されています。しかし、ショ糖を同時摂取することで腸内細菌叢が変化し、Th17細胞が減じ、脂肪の吸収が促進されることが報告されました。つまり、高脂肪食であってもショ糖を同時に摂取しなければ、脂肪が吸収されにくいという事が考えられます。

また、必須脂肪酸のリノール酸は、腸内細菌でHYA（10-hydroxy-cis-12-18:1）やHYB（10-hydroxy-18:0）に代謝されます。肥満になりやすいマウスにHYAを投与すると、肥満が抑制され、血糖上昇も防ぐことが確認されました。これはHYAによって腸管バリア機能が保持されたことによると考えまます。摂取したリノール酸の腸管内での代謝によって、宿主の肥満・糖尿病の程度が決定されることになりまます。同様に、食物繊維が多く含まれる大麦は、同じように摂取しても、腸内細菌のバランスによって血糖値が下がるグループと下がらないグループがいることもヒトの試験で明らかになってまます。

このように同じ食べ物、同じ薬を摂取しても、効果の表れ方が人によって異なることの要因の一つとして、腸内細菌が挙げられます。腸内細菌が介在することで吸収や代謝産物が個人で異なり、その結果さまざまな病態の形成につながっていることが明らかになってまます。腸内細菌へのアプローチとして、栄養療法は重要な役割を担ってまます。腸内細菌の組成や機能に着目した研究成果を活かし、腸管内代謝を標的とした新たな栄養療法の確立が望まれます【図5】。

図5 まとめ

