

## 腸内細菌と疾患を結び付ける代謝物

### ◆ 認知症のリスクと腸内細菌の代謝物との関連

2020年5月、国立長寿医療研究センターの研究者は、認知症のリスクが糞便中に検出される腸内細菌の代謝物と関連していると発表した。25人の認知症患者を含む107人の被験者の糞便中のさまざまな代謝物を解析した結果、表1に示すように、アンモニア濃度が高いほど、また、乳酸濃度が低いほど、認知症のリスクが高いことが判明した。

表1 腸内細菌の代謝物と認知症発症リスクのオッズ比\*

代謝物	オッズ比 (95%信頼区間)	代謝物	オッズ比 (95%信頼区間)
アンモニア	1.60(1.04-2.52)	4-エチルフェノール	1.04(0.50-1.74)
パラクレゾール	1.59(1.03-2.50)	コハク酸	0.99(0.39-1.79)
イソ吉草酸	1.52(1.00-2.34)	イソ酪酸	0.89(0.21-1.53)
インドール	1.44(0.93-2.24)	酢酸	0.84(0.40-1.36)
酪酸	1.34(0.85-2.09)	プロピオン酸	0.83(0.27-1.44)
フェノール	1.33(0.85-2.08)	吉草酸	0.67(0.34-1.13)
スカトール	1.13(0.60-1.92)	乳酸	0.28(0.02-0.99)

(\* : オッズ比とは、疾患への罹りやすさを示す統計学的尺度。1以上で疾患に罹りやすい。

Scientific Reports, doi.org/10.1038/s41598-020-65196-6 (2020)に基づき、ARCにて作成)

この研究では、個々の被験者に、どのような種類の腸内細菌が生息しているのかに関してエンテロタイプで評価している。エンテロタイプとは、表2に示すように、多種類の腸内細菌を3群に分類したもので、その存在比が腸内細菌の特徴付けに使われている。認知症の患者の腸内細菌には、エンテロタイプⅠが少なく、エンテロタイプⅢが多かった。このエンテロタイプ比でみた傾向と、代謝物濃度でみた傾向には、相関がなく、独立していた。

この結果は、人間の糞便サンプルを用いて、脳神経系の疾患と腸内細菌を関連付けたものとして興味深い。しかし、1,000種を超える腸内細菌を3分類したエンテロタイプや、アンモニアや乳酸といった代謝物全般の解析だけでは、直接、疾患の治療に結び付けることは難しい。

表2 エンテロタイプの代表的な細菌の種類と疾患との関係

エンテロタイプ	代表的な細菌	疾患との関係
エンテロタイプⅠ	バクテロイデス属	肥満の予防
エンテロタイプⅡ	プレボテラ属	冠動脈疾患や脳梗塞の予防
エンテロタイプⅢ	ルミノコッカス属	冠動脈疾患や脳梗塞の発症

(モンメディア, 65(3), 5 (2019)および

<https://unlog.me/topics/17thesis-the-effects-of-fibre>に基づき、ARCにて作成)

### ◆2つの技術の進歩による腸内細菌研究の大きな発展

人間の腸内には、種類にしておよそ1,000種類、数にして数十兆もの細菌が生息している。これらの腸内細菌の集団を腸内細菌叢（または、腸内フローラ、腸内マイクロビオームとも）と呼ぶ。腸内細菌は個々に生命活動を行うだけでなく、細菌の間で、さらには、宿主である人間との間で、いろいろな形で影響を与え合っており、個人に特徴的で、多様な腸内細菌叢を形成している。

腸内細菌叢と人間の健康の関わりは古くから研究されている。個々人をみれば、腸内細菌叢は安定しているが、その腸内細菌叢のバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える生きた微生物であるプロバイオティクス、消化管上部で分解・吸収されず、腸内に生息する有益な細菌の選択的な栄養源となり、それらの増殖を促進し、腸内細菌叢を健康的な状態に改善し維持する食品成分であるプレバイオティクスは、さまざまな健康食品に応用されている。

そうした腸内細菌叢を現象論的に捉える伝統的な研究から踏み出して、近年、腸内細菌叢の研究は大きな発展を遂げている。その背景には、二つの解析技術の急速な進歩がある。一つは、メタゲノム解析といわれる腸内細菌のゲノム配列の網羅的な解析手段（ゲノミクス）であり、もう一つは、メタボロミクスといわれる腸内細菌の代謝物の網羅的な解析手段である。メタゲノム解析を支えているのは、次世代シーケンサといわれるDNA配列解析装置であり、近年、ゲノム配列解析は高速化し、コストも大幅に下がっている。メタボロミクスを支えているのは、代謝物を分離する液体クロマトグラフィーと、分離された代謝物の構造を決定する質量分析装置の高感度化である。こちらの解析コストも年々下がっている。

ゲノミクスとメタボロミクスの発展によって、腸内細菌叢の研究が進む中で、前節で国立長寿医療研究センターの研究成果で示したように、人間のさまざまな

疾患と腸内細菌叢の関連が明らかになってきた。腸内細菌が生息する小腸や大腸の疾患ばかりでなく、肝臓、心臓、血管、気道、脳神経など、その他の臓器の疾患に腸内細菌叢が関与しているという知見が集まっており、日々、そのリストは増している。その代表的なものを表3にまとめた。

表3 腸内細菌叢が関与する各種臓器の疾患

臓器	疾患
脳・神経	自閉症、パーキンソン病、うつ病、多発性硬化症
心・血管	心疾患
肝・胆のう	薬物代謝、非アルコール性脂肪性肝疾患
肺・気管	ぜんそく、アレルギー
小腸	セリアック病
大腸	炎症性腸疾患、大腸がん

(PLOS Pathogens, doi.org/10.1371/journal.ppat.1008370 (2020)に基づき、ARCにて作成)

#### ◆腸内細菌叢のゲノミクス、メタボロミクスと疾患との関係

腸内細菌叢のゲノミクス研究は、腸内に1,000種類ほどの細菌が生息すること、人間の腸内細菌叢を構成する細菌の種類やその数が個々人で大きく異なることを明らかにする画期的なものであった。しかし、腸内細菌叢の本質的な多様性のために、現在まで集積されたデータでは、細菌の種類と疾患との関係を、直接、結び付けることができず、エンテロタイプなどの概要把握にとどまっている。メタボロミクス研究も、多数の代謝物の濃度が多いか少ないかの傾向を議論するだけでは、個々の疾患との関連がみえてこない。

そこで、最近では、腸内細菌叢による代謝の生産物の中から疾患に直接関わっている可能性を持つ化合物をピックアップして、代謝物の構造、それを合成する酵素、その酵素を保有する細菌、動物実験や人間での知見に基づく代謝物の活性などを示した研究が増加している。その代表的なものを表4にまとめた。

特定の代謝物であれば、その存在や濃度を追跡、比較することも容易であり、それを合成する酵素を医薬品開発の標的とすることもできる。また、ゲノミクス研究と合わせて、その代謝物を生産する酵素群や、それらの酵素を産生する一群の細菌を予測することもできる。そうした研究を発展させれば、疾患の診断法の開発、医薬品の開発などに結び付けられる可能性がある。

表4 腸内細菌叢代謝の原料と生成物と疾患との関係

代謝の原料	代謝の生成物	疾患との関係
トリプトファン	インドール代謝関連物質	尿毒症の促進 自己免疫疾患、大腸炎の抑制
一次胆汁酸	二次胆汁酸	肝臓がんの促進 細菌感染の抑制
食物繊維	短鎖脂肪酸	肥満、糖尿病の抑制と促進 自己免疫疾患、細菌感染、 大腸炎の抑制
コリン、カルニチン	トリメチルアミン、トリ メチルアミンN-オキシド	糖尿病、血栓症の促進
フラボノイド	デスアミノチロシン	ウイルス感染の抑制

(生化学, 91(1), 65 (2019)に基づき、ARCにて作成)

#### ◆腸内細菌叢の代謝物と疾患との関りに関する最近の研究

腸内細菌叢の代謝物が疾患に関わっていることを示す最近の研究成果から、共に、20年9月に発表された、米国のハーバード大学などの研究チームによる慢性腎臓病とインドールに関する報告、カナダのカルガリー大学の研究者によるがん免疫療法のチェックポイント阻害剤とイノシンに関する報告を紹介する。腸内細菌叢が関わることを示された臓器と疾患は着実に増えている。

ハーバード大学などの研究チームは、慢性腎臓病のモデルマウスに含硫アミノ酸を多く含む食餌を与えると、腸内細菌のトリプトファン分解酵素の活性が低下して、尿毒素であるインドールやインドリル硫酸の濃度が下がることにより、慢性腎臓病の増悪が抑制されることを示した。表4に示すように、トリプトファンの代謝物が尿毒症に関わることは既に知られていたが、この研究により、慢性腎臓病にも関与することが明らかになった。

この結果は、腸内細菌叢の細菌の種類を直接変化させるのではなく、摂取する食餌によって、慢性腎臓病の進行を遅らせるプレバイオティクスの可能性を示している。また、腸内細菌が発現しているトリプトファン分解酵素を標的とする医薬品開発の可能性を示唆するものでもある。

カルガリー大学の研究者は、3種の腸内細菌 *Bifidobacterium pseudolongum*、*Lactobacillus johnsonii*、*Olsenella*種は、4種のがんモデルマウスにおいて、免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強させることを示した。免疫チェックポイント阻害剤は、免疫の仕組みを使ったがん治療薬である。この効果は、腸内細

菌叢が生産する代謝物イノシンによるものである。イノシンは核酸合成の中間体である。イノシン受容体を発現しているがん細胞に対して効果が示された。

この結果から、イノシンを産生する特定の細菌を投与するプロバイオティクスを用いて、免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強することが考えられる。また、イノシン受容体を標的とした創薬の可能性も示唆するものである。

現在のところ、どちらの研究も実験動物のマウスをモデルとしており、人間で同じ効果が得られるか否かは今後の検証が必要になる。しかし、代謝物、さらには、それを生産する細菌が明確になれば、上記の通り、さまざまな手段を通して医療応用への道筋もみえてくる。

#### ◆腸内細菌叢を利用した疾患治療の現状

現在、疾患の治療や健康の促進に腸内細菌叢を応用する手法として、プレバイオティクス、プロバイオティクス、糞便移植（FMT）が知られている。

前述のように、プレバイオティクス、プロバイオティクスは古典的な手段であり、現在でも、健康食品としてその位置を占めているが、特定の疾患を標的とするものではない。

FMTも古くから試みられているが、近年、手法が洗練され、盛んに臨床研究が行われるようになってきている。消化器の感染症や炎症性腸疾患などで有効性が示されているが、腸内細菌が生息する臓器の疾患ばかりでなく、表3に示した腸内細菌叢が関わりとされる各種の臓器の疾患にも応用が検討されている。

19年6月に米国でFMTによる多剤耐性菌感染で患者が死亡する事故が発生しており、糞便の投与には十分な注意が必要であるが、経鼻の十二指腸への直接注入、カプセル化などの投与法の発展によりFMTの臨床研究の安全性は増している。

#### ◆適用範囲を広げている糞便移植の最近の研究

最近のFMTの研究例として、20年8月のオランダのアムステルダム大学などの研究グループの造血幹細胞移植による移植片対宿主病への応用、20年3月の米国のハーバード大学などの研究グループの肥満への応用を紹介する。FMTの手法が安全なものになってきたため、生活習慣病などの広範囲な可能性が検討できるようになった。

アムステルダム大学などの研究グループは、FMTにより腸における移植片対宿主病が抑制されるか否かを検討した。他家の造血幹細胞移植は有用な治療手段であるが、移植片対宿主病を引き起こし、腸を含むいろいろな臓器に影響を与えることが知られている。

対象群を設けずに、15人の腸の移植片対宿主病患者に対して、健康な人間の糞便懸濁液を経鼻十二指腸注入したところ、1ヵ月後、その内10人で移植片対宿主病が治り、腸内細菌叢の多様性が回復し、酪酸を産生する細菌が増加した。

ハーバード大学などの研究グループは、マウスのモデル実験では有効性が示されているFMTによる肥満改善という生活習慣病に対する応用を、初めて、人間を対象とした臨床研究として実施した。

健康でやせたドナーの糞便を凍結カプセル化したものを、24人（FMTカプセル投与群12人、プラセボカプセル投与群12人）の肥満患者に対し、6週間、毎週投与して、0、6、12週間後の体重や各種の代謝パラメータの比較を行った。カプセル投与による重篤な有害事象はみられず、少なくとも、12週間、ドナーからの移植によって変化した腸内細菌叢は安定していた。残念ながら、体重の変化に関しては腸内細菌叢投与群とプラセボ投与群との間で有意差はみられなかったが、FMTの可能性を追求する果敢な試みといえる。

FMTでは、ドナーによって腸内細菌叢が異なるため、近年は、純粋培養によって得られる腸内細菌、あるいは、その数種類のカクテルを治療に用いる研究も盛んになっている。これは、プロバイオティクスに通じる考え方である。

#### ◆腸内細菌叢の疾患治療への展開に関する今後の展望

腸内細菌叢が代謝物を通して、さまざまな臓器の疾患に関与することが明らかになってきている。こうした知見は、具体的に、細菌、遺伝子、酵素、化合物を特定するものであり、現在の医薬品開発のプラットフォームの利用を可能にするものである。現在、腸内細菌叢を利用して疾患の治療を行う試みとして、FMTなどがある。そうした成果も取り入れつつ、医薬品開発の標的となる代謝物を確定することで、腸内細菌叢の機能を基盤とした、より一般的な治療法が開発されることを期待したい。

【戸潤一孔】