

Review

糖尿病の発症と腸内細菌叢・ 腸内細菌代謝物との関連

理化学研究所生命医科学研究センター粘膜システム研究チーム

大野博司

はじめに

ヒトを含む動物の腸内には膨大な数の細菌群、腸内細菌叢が定着・共生している。とくにヒト大腸では、その数 40 兆以上と、ヒト成人の個体を構築する 23~30 兆とされる体細胞数より多くの細菌が生息している¹⁾。さらに、その遺伝子数はヒトの 2 万強に対し、1,000 菌種におよぶ腸内細菌叢では全体として一人の腸内で約 100 万遺伝子と²⁾、ヒトの数十倍にも及ぶ。このように多数の遺伝子を擁する腸内細菌叢は全体として複雑な代謝系をもち、宿主との相互作用によりユニークな腸生態系を構築することで宿主の生理、病理に多大なインパクトを与えると考えられる。

近年の次世代シーケンサーの開発により、細菌を単離培養せずとも、ある環境中の微生物群衆のゲノム DNA をまとめて抽出し配列解析する「メタゲノム解析」の登場により、患者群と健常対照群の便中の細菌叢の比較解析が世界中で進められ、さまざまな疾患で腸内細菌叢の組成の異常、ディスバイオーシスが認められるとの報告がなされた。それは

肥満や糖尿病も例外ではない。しかし、このようなヒトの研究からは腸内細菌叢のディスバイオーシスが疾患の原因か結果か、その因果関係は不明である。

そこで筆者らは、メタゲノム解析に加え、網羅的遺伝子発現調節解析であるエピゲノム解析、網羅的遺伝子発現定量解析であるトランスクリプトーム解析、網羅的蛋白質定量解析であるプロテオーム解析、網羅的低分子量化合物解析であるメタボローム解析といった、生命活動の異なる階層の網羅的解析結果の多重相関解析から生命現象を理解しようという「統合オミクス解析」(図①)を用いて、宿主-腸内細菌叢相互作用が宿主の生理、病理に及ぼす影響のメカニズムの解明を進めている。

糖尿病患者は世界的にも増加の一途を辿っている。わが国においても、糖尿患者が約 1,000 万人、耐糖能異常はあるものの糖尿病の診断基準には満たない糖尿病予備群(前糖尿病段階)同じく約 1,000 万人の合わせて約 2,000 万人と人口の約 1/5 にもものぼり、医療上のみならず、社会的経済的にも大きな問題である。本稿では、腸内細菌叢およびその代謝物と肥満、糖尿病の発症との関連について筆者ら

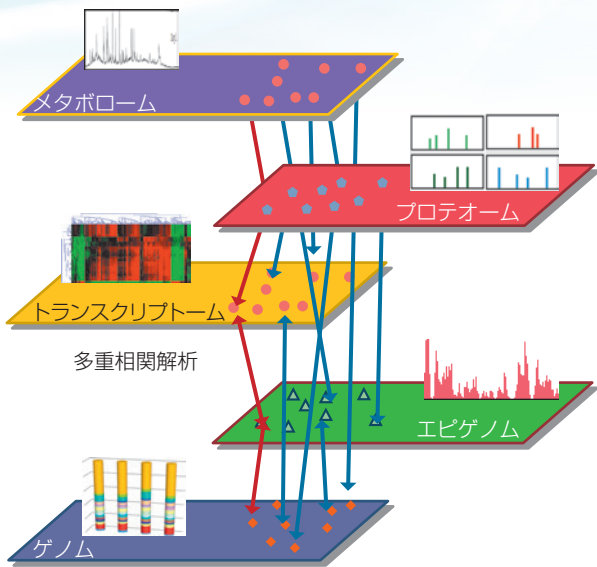


図1 統合オミクス解析

生命活動の異なる階層の網羅的解析データを統合した解析手法。詳細は本文参照。国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター粘膜炎システム研究チームホームページ (<https://www.yokohama.riken.jp/ies/deposit.html>) より引用。

の知見を中心に紹介する。

糖代謝とインスリン抵抗性

糖尿病患者における腸内細菌叢の異常の報告はあるものの、まだ糖尿病の発症には至っていない前糖尿病段階での異常の検出が、社会的・医療的にも重要な糖尿病の発症を抑える予防法を開発するうえでは重要である。そこで筆者らは、人間ドック受診者を対象に、研究を開始した2013年当時の日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインも参考に、人間ドックの血液検査項目にもとづき、空腹時血糖 110 mg/dL 未満かつヘモグロビン A1c (HbA1c) 6.0 % 未満でボディマス指数 (body mass index : BMI) 25 未満の健常群および 25 以上の肥満群、肥満の有無にかかわらず空腹時血糖 110~125

mg/dL あるいは HbA1c 6.0~6.4% を指標として前糖尿病群の 3 群を募集し、耐糖能異常と関連する腸内細菌および代謝物の同定を試みた³⁾。

16 S rRNA アンプリコン配列解析による便中菌叢組成、ショットガン配列解析による便中菌叢遺伝子組成、ならびにメタボロームによる便中代謝物組成のうち、HOMA-IR を指標にインスリン抵抗性を最もよく予測するデータセットをランダムフォレストによる機械学習を用いて検討したところ、代謝物が最も精度高く予測できることがわかった。そこでまず、相関係数にもとづき似たような挙動を示す代謝物のクラスター (co-abundance group : CAG) を作成し、インスリン抵抗性と最も強く正に相関する CAG を検索した結果、グルコース、フルクトース、ガラクトース、キシロースなどの単糖類を含む CAG が同定された。便中単糖類は、腹囲、空腹時血糖、血中脂質濃度⁴⁾ により診断したメタボリック症候群とも正の相関を示した。さらに、日本人のみならず白人集団 (TwinsUK コホート) データを用いた同様の解析においても、肥満や HOMA-IR と単糖類が有意に正の相関を示した。

つぎに、インスリン抵抗性と正の相関を示す単糖類の増減に関与する可能性のある腸内細菌群や腸内細菌遺伝子を解析した結果、正に相関する菌としては、肥満や糖尿病との関連が報告されている *Lachnospiraceae* 科に属する *Dorea* 属、*Blautia* 属、*Coprococcus* 属が上位を占めた。一方、負に相関する菌としては、*Bacteroides* 属、*Alistipes* 属、*Flavonifractor* 属が上位であった。ショットガンメタゲノム解析の結果、単糖類と負の相関を示す *Bacteroides* 属や *Alistipes* 属の菌群にはショ糖やデンプンなどのオリゴ糖をヒトが吸収可能な単糖類に分解する遺伝子機能は少なく逆に単糖類を利用する遺伝子機能が多く検出されたことから、これらの菌は単糖類を産生

会員限定コンテンツのため、med パス会員にご登録、
またはログインが必要になります。

