

腸内細菌とメタボリックシンドローム

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科専任講師

入江 潤一郎

(聞き手 池田志孝)

腸内細菌とメタボリックシンドロームについてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

池田 腸内細菌とメタボリックシンドロームの関係について質問がきています。

先生は最近、論文を書かれているとうかがいましたが、その内容についてちょっとご紹介いただければと思います。まず、どのようなマウスモデルなのでしょう。

入江 脂肪のエネルギー比率が60%程度の高脂肪食をマウスに与えて肥満を起こすモデルがあります。こちらのマウスモデルに対して、脂質異常症の薬コレステミド、商品名コレバインを投与すると肥満が抑制される、減量効果を示すという現象について腸内細菌の検討を進めました。

池田 3つの群に分けているのですが、通常の食事群、高脂肪食群、高脂肪食とコレステミドの投与群、この3つですけれども、具体的にはどのよう

な結果になったのでしょうか。

入江 高脂肪食を与えたマウスでは通常食のマウスのおよそ2倍程度まで体重が増え、内臓脂肪が非常に多い状態になります。そこにコレステミド、すなわち胆汁酸を吸着する脂質異常症治療薬を投与しますと、体脂肪蓄積がおおよそ半分程度となり、極めて有効な減量効果を示しました。

池田 ということは、コレステミド投与群は通常の食事群と高脂肪食群の間ぐらいと考えてよろしいですか。

入江 そうですね。

池田 これは例えば体重などもそうなののでしょうか。

入江 具体的に体重でいいますと、通常マウスが30g程度になるときに、高脂肪食で50g程度になって、そこにコレステミドの治療で40g程度に体重増加を抑制できるという結果でした。

池田 マウスの体重30gが50gになる、それが40gに抑えられた。すごく大きな変化だと思うのですけれども、その際、腸内細菌の変化についてはどのような結果になったのでしょうか。

入江 マウスの腸内細菌をファーミキューティス門に属する腸内細菌と、バクテロイディティス門に属する菌に大別して検討を行いますと、高脂肪食により、ファーミキューティス門に属する菌が増加し、バクテロイディティス門に属する菌が減少しました。そこに胆汁酸吸着薬を投与すると、この偏倚が解消する、という結果を得ました。

池田 コレスチミドを投与すると通常の食事群のようなものに戻っていく。

入江 そういうことです。

池田 高脂肪食ですと変化がそのまま続いているだろうということですね。もう一つおもしろい所見が書かれていたのですけれども、無菌マウスではこの効果はみられないということですが。

入江 もともと胆汁酸吸着薬は非吸収性の樹脂ですから、腸管腔内しか通過しない、体に吸収されない物質です。したがって、作用機転は必ず腸管内にあるということです。もちろん、様々な分子が腸管腔内には存在するのですが、昨今腸内細菌が肥満や糖尿病の形成に重要である、という報告が相次いでいますので、我々は胆汁酸吸着薬による減量効果に腸内細菌が一役買って

いるのではないかと考えました。そこで無菌マウスという、生まれながらにして一切の細菌を有さないマウスで胆汁酸吸着薬が減量効果を示すかどうかを検討しました。

池田 その結果は、例えば通常の細菌が付着しているマウスですと、コレステミド投与群が通常の食事群と高脂肪食群の間になったということですが、この場合はどのような結果になったのでしょうか。

入江 無菌マウスですと、全く減量効果は認められませんでした。しかし、無菌マウスというのは生まれながらにして細菌がない、腸管の未成熟なマウスという側面がありますので、その未成熟さゆえに減量効果が出なかったのではないかとことも考えられました。そこで通常マウスに抗生物質、臨床的にも使われている抗生物質を投与して腸内細菌を減じました。そのマウスでも減量効果は認められませんでした。この無菌マウスと抗生物質投与マウスの結果から、胆汁酸吸着薬の減量効果には腸内細菌が必須であると考えました。

池田 上気道炎等では気軽に抗生物質が処方されていますけれども、これもかなりメタボリックシンドロームの影響因子になると考えられるわけですね。

入江 実験動物レベルですと、抗生物質を大量に継続して投与しますと、

逆に耐糖能がよくなり、また太りにくくなるということがマウスでは証明されています。もちろん、人間に投与する量、期間とは違いますが、ある期間、抗生物質を使って腸内細菌を減らし組成を変えてしまうことは、宿主の代謝に大きな影響を与えることは事実だと思います。

池田 興味深い話ですね。我々が最近勉強したのは、腸内細菌が変化することによってメタボリックシンドロームや糖尿病へ影響があるということですから、全くなくなってしまうのもたいへんな問題ですね。

入江 そうですね。

池田 先生が最後に考察されていますけれども、インクレチンの作用機序、腸内細菌を経由して効果が出るわけですが、それはどのように考えているのでしょうか。

入江 インクレチンは腸管腔内からのアミノ酸や短鎖脂肪酸、それから胆汁酸などの刺激を受けて腸管内分泌L細胞から産生されることがわかってきました。我々が注目した胆汁酸吸着薬は、胆汁酸を腸管腔内で吸着し、胆汁酸代謝に影響します。

そして、コレステミドはインクレチン産生を亢進し、血糖降下作用を有すること、さらにL細胞上の胆汁酸受容体を欠損したマウスでは、この作用が消失することが報告されました。したがって、胆汁酸吸着薬の血糖改善

にはインクレチンが一役買っていきそうであるということかと思います。

池田 この際、腸内細菌叢も変化するのですが、原因か結果かということになるわけですが、腸内細菌叢が変化することによって、そのものが、例えばインクレチンの作用機序に何か効果があるのか。あるいは、腸内細菌が何か代謝して分泌するような、そういったものによる影響なのか、どのように考えられていますか。

入江 腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸、すなわち発酵によって酢酸、プロピオン酸、酪酸といったものは腸管腔内で非常に高い濃度で産生されます。これらがインクレチン産生を促進することも昨今知られてきました。したがって腸内細菌の組成が変わることでインクレチン、腸管ホルモンの応答が変わる可能性は十分にあると思います。

一方で、腸管ホルモンそのものが腸の動きを変えますので、腸内細菌叢に影響することもありえますし、我々もそういった結果を得ています。両者は相互に作用をしているのではないかと考えています。

池田 腸管、そしてホルモン、それと細菌のクロストークというかたちですね。

入江 そういうことです。

池田 そういう意味では、最近、腸内細菌を整えるという宣伝が多いので

すけれども、まんざら外れてはいないのですね。

入江 全くそのとおりだと思います。

池田 そこで次に気になるところは、実際にヒトではどうかということですが、これはある程度わかっているのでしょうか。

入江 肥満者と非肥満者では腸内細菌叢が異なる、また、2型糖尿病を有している患者さんは腸内細菌叢が異なる、これらのことは日本人でも順天堂の綿田先生もご報告されていると思いますが、世界で複数報告されています。これらの代謝異常症を有する方の腸内細菌叢が異なるというのはほぼ間違いないと思います。

一方で、腸内細菌叢はもともと個人差が非常に大きいものです。マウスのように、ある食事や薬物で一定の変化を見いだすのは容易ではなく、より詳細な検討を要するところかと考えています。

池田 今後、腸内細菌叢のさらなる解析、そして薬への応答、そういうものを見ることによって、ある程度はわかってくるだろうということですね。

入江 はい、そのように考えています。

池田 非常に興味深い分野ですので、ますます研究が進むことを期待いたします。どうもありがとうございました。