

2017 年 4 月 13 日

東北大学大学院医学系研究科
慶應義塾大学先端生命科学研究所

「腸腎連関」：ちょうないさいきんそう腸内細菌叢のバランス制御が慢性腎臓病悪化抑制のカギ
-腸内細菌叢は腎臓病に対して良い面と悪い面の二面性を持つ-

【発表のポイント】

- ・腎臓病の病態において腸内細菌叢を含む腸内環境の変化が報告されている。
- ・腸内細菌叢は尿毒素産生に関わるが、無菌の慢性腎臓病マウスでは腎臓病がより悪化。
- ・腸内細菌叢のバランス制御が慢性腎臓病の進展予防に重要である。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科（宮城県仙台市）と慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）は、慢性腎臓病の病態における腸内細菌叢^{註1}の関わりを明らかにしました。これは東北大学大学院医学系研究科 病態性制御学分野および医工学研究科の阿部 高明（あべ たかあき）教授と三島 英換（みしま えいかん）医学部助教、慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田 真嗣（ふくだ しんじ）特任准教授（JST さきがけ研究者）を中心とする研究グループの成果です。

近年、腎臓病の病態において腸内細菌叢を含む腸内環境の変化が報告されており、腸管が腎臓と相互に影響を及ぼしているという「腸腎連関」の存在が明らかになりつつあります。しかし腸内細菌叢が腎臓病にどのように関わっているか不明な点が多いのが現状です。今回研究グループは、無菌環境下で飼育することで、腸内細菌を全く持たない無菌の慢性腎臓病モデルマウスとメタボローム解析技術を駆使することで、慢性腎臓病の病態における腸内細菌叢の役割の一端を解明しました。

本研究から、腸内細菌叢の関わりとして尿毒素の産生という腎臓病にとって負の影響を有している一方、短鎖脂肪酸産生やアミノ酸代謝といった有益な作用も担っており、その結果腸内細菌がない状態では腎臓病がより悪化しやすいということが分かりました。このことは腸内細菌叢が腎臓病に対して良い面と悪い面の二面性を有しており、腸内細菌叢のバランスの制御が慢性腎臓病の進展予防に重要であることを示唆するものです。

本研究は慢性腎臓病の病態における腸内細菌叢が果たす役割の一端を明らかにしたものであり、今後は腸内環境をターゲットにした新たな腎臓病の治療法開発等の臨床応用へと発展が期待されます。本研究成果は、2017年4月10日に国際腎臓学会学術誌Kidney International電子版に掲載されました。

【研究の背景】

高血圧や糖尿病などの種々の原因により生じる「慢性腎臓病」は、慢性の経過で進行性に腎機能が低下する病態です。最終的には透析が必要となる末期腎不全に陥るのみならず脳心血管疾患の発症率や死亡率が高まります。この慢性腎臓病はいまやわが国の成人の8人に1人の割合で発症する国民病となっていますが、現時点では進行した慢性腎臓病を改善する治療法に乏しいため、その病態を解明し、進行を抑制する新たな治療法の開発が求められています。

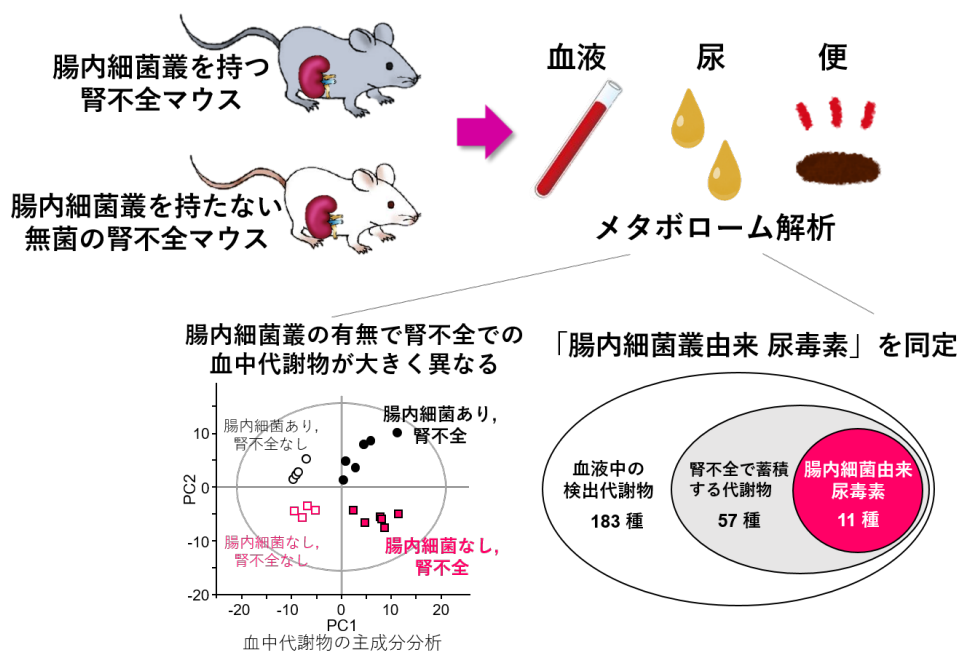
慢性腎臓病の病態においては、腸内細菌叢の変化や腸管壁の性状変化など腸内環境の変化が報告されており、腸管は腎臓と相互に影響を及ぼしているという「腸腎連関」の存在が近年明らかになりつつあります。そこで、腸管という観点から腎臓病の病態を解明し、腎臓病に対する新たな治療法を目指すことが注目されていますが、慢性腎臓病の病態において腸内細菌叢がどのように関与しているか未だ不明な点が多いのが現状です。

【研究の成果】

今回の研究では、無菌環境下で飼育することで腸内細菌を全く持たない無菌の慢性腎臓病モデルマウス（無菌腎不全マウス）と CE-TOFMS^{注2} を駆使したメタボローム解析^{注3} を活用することで、慢性腎臓病の病態における腸内細菌叢の役割の一端を明らかにしました。

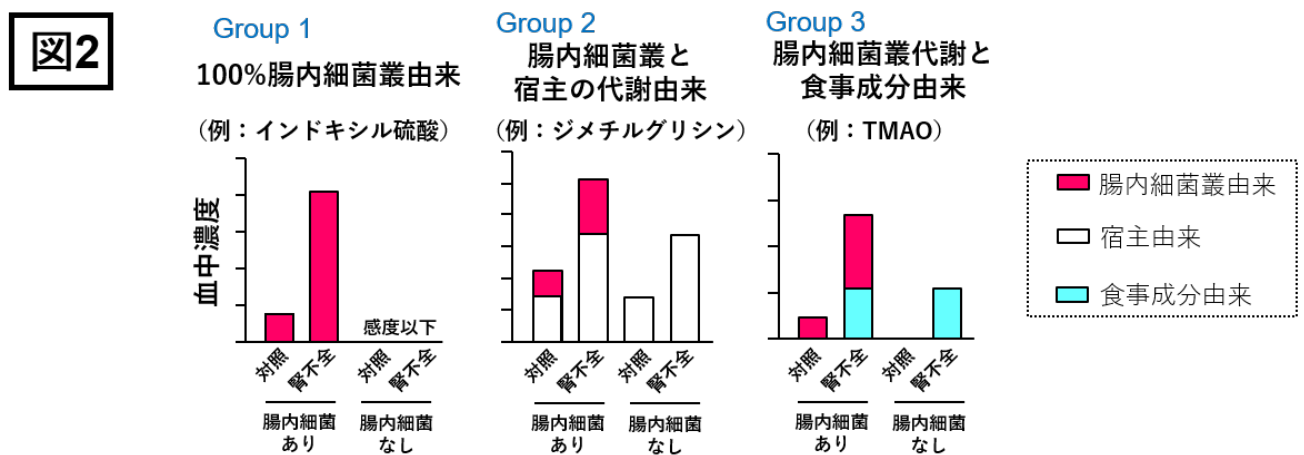
まず研究グループは、腸内細菌叢を持たない無菌マウスと腸内細菌叢を有する通常飼育マウスを用いてそれぞれ腎不全モデルマウスを作成し、血液、尿、便のメタボローム解析を行うことで体内の代謝物質にどのような違いが生じているかを網羅的に解析しました。その結果、腸内細菌叢の有無は腎不全時の血中における代謝物質に大きな違いを及ぼすこと、そして腎不全時に体内に蓄積し様々な毒性を発揮する尿毒素^{注4}のうち11種の尿毒素が腸内細菌叢の影響を大きく受ける「腸内細菌叢由来の尿毒素」であることを明らかにしました（図1）。

図1



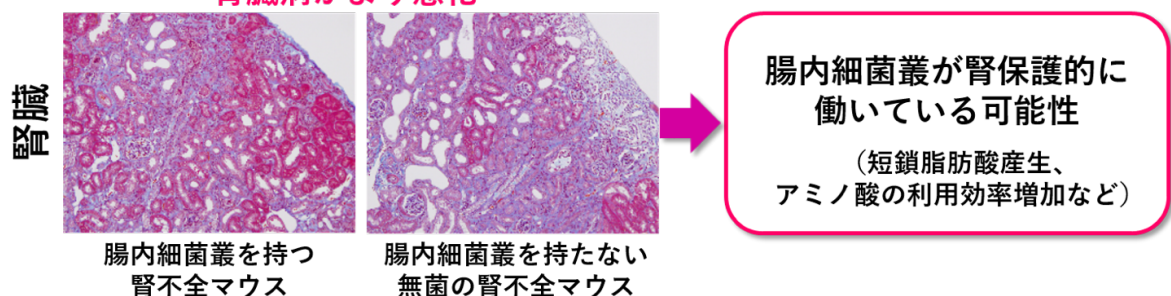
さらに体内での代謝物質プロファイルを検討した結果、これらの腸内細菌叢由来尿毒素は (1) 100%腸内細菌叢由来の尿毒素、(2) 腸内細菌叢と宿主の代謝由来の尿毒素、(3) 腸内細菌叢代謝と食事成分由来の尿毒素、の3つに分類されることがわかりました。さらに本解析によって、これまで腸内細菌叢の関与が知られていたインドキシル硫酸といった尿毒素は100%腸内細菌叢に由来する物質であることが確認されました。さらに、同様に腸内細菌叢によって産生され動脈硬化の原因になるトリメチルアミン-N-オキシド (TMAO)^{注5}は、腸内細菌叢由来に加えて食事成分由来のTMAOも腎不全時に体内蓄積することが明らかになりました (図2)。

< 腸内細菌叢由来尿毒素の分類 >



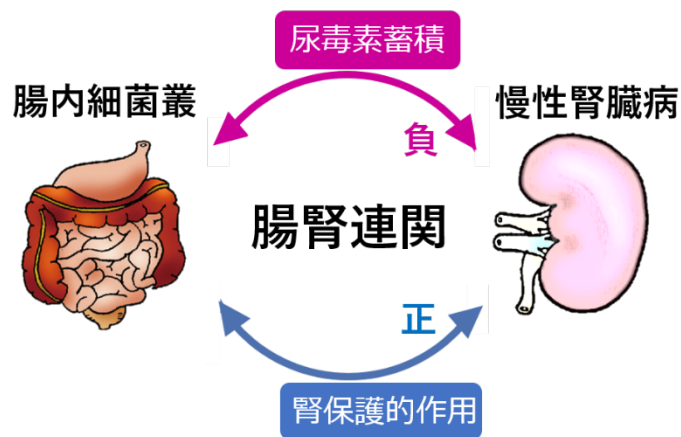
このように腸内細菌がない無菌の腎不全マウスでは腎臓病の進展や心血管障害の悪化に影響する尿毒素類が減少していましたが、意外にも、無菌マウスは腸内細菌叢を有する通常マウスよりも腎機能障害が悪化しやすいことがわかりました。このことは、腸内細菌叢は尿毒素産生という腎臓病にとって負の面のみならず、何らかの腎保護的な正の役割をも果たしていることを示唆する結果です。本研究では、腸内細菌叢は腎不全状態においても腸管内での短鎖脂肪酸産生やアミノ酸代謝に大きな影響を及ぼしていることが明らかになりました。短鎖脂肪酸やアミノ酸は免疫制御や栄養シグナルを介して腎保護的な役割を担っていることが近年報告されており、腸内細菌叢は免疫や栄養面から腎保護的な役割を果たしていることが考えられます (図3)。

図3 腸内細菌叢を持たないマウスでは腎臓病がより悪化



今回の成果から、腸内細菌叢は尿毒素の産生という腎臓病にとって負の影響を有している一方、短鎖脂肪酸産生やアミノ酸代謝といった有益な作用を担っており、その結果、腸内細菌叢がない状態では腎臓病がより悪化しやすいといことが分かりました。このことは、腸内細菌叢は腎臓病に対して良い面と悪い面の二面性の役割を有しており、腸内細菌叢のバランスの制御が慢性腎臓病の進展予防に重要であることを示唆するものです(図4)。本研究は慢性腎臓病の病態における腸内細菌叢の役割の一端を明らかにしたものであり、今後は腸内環境をターゲットにした新たな腎臓病の治療法開発等の臨床応用へと発展することが期待されます。

図4



腸内細菌叢は慢性腎臓病にとって正負の両側面の役割を有する

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（16K19474, 16H04901, 15H01522, 26670070, 26293031）、日本腎臓財団の助成を受けて行われました。また本研究の一部は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業さきがけ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」（研究総括：小田吉哉）における研究課題「腸内代謝産物を標的とした疾患予防・治療基盤技術の創出」（研究者：福田真嗣）として行われました。

【用語説明】

- 注1. 腸内細菌叢：ヒトの腸管内には100兆個にもおよぶと見積もられている腸内細菌が生息しています。この腸内細菌の集団（腸内細菌叢）が宿主の消化機能では分解できない食物繊維などを嫌気発酵により代謝し、様々な代謝物質に作り替える働きをしています。これらの腸内細菌叢由来代謝物質は短鎖脂肪酸のような健康に有益な代謝物質もあれば、尿毒素のような悪影響を与えるものもあります。
- 注2. CE-TOFMS（capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry）：キャピラリー電気泳動装置と飛行時間型質量分析計を組み合わせた測定装置。生体試料に含まれるイオン性代謝物質を高感度に一斉分析することが可能です。
- 注3. メタボローム解析：生体内の低分子化合物を網羅的に解析する技術で、糖や有機酸、

アミノ酸の他、代謝活動によって作り出された代謝物質を網羅的に調べる手法。生体内の代謝動態の包括的理解だけでなく、創薬やバイオマーカー探索でも活用されています。

- 注4. 尿毒素：腎機能が低下すると本来尿から排泄すべき様々な物質が体内に蓄積します。腎不全時に体内に蓄積する物質の内、生体に悪影響を与えるものを尿毒素と呼びます。
- 注5. トリメチルアミン-N-オキシド (TMAO)：食事中的肉などに含まれるカルニチンやコリンを材料として腸内細菌叢の代謝によって体内で産生される物質です。TMAOの蓄積は動脈硬化や心筋梗塞などの血栓症の原因の一つであることが近年報告されており、世界的に注目されています。

【論文題目】

Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by CE-TOFMS-based metabolomics approach

腸内細菌叢がもたらす尿毒症物質蓄積への影響：CE-TOFMS メタボロミクスによる評価

【著者】

三島英換*, 福田真嗣*, 武川力永, 由利謙典, 金光祥臣, 松本洋太郎, 秋山泰利, 福田紀子, 塚本宏樹, 浅地圭, 島久登, 菊地晃一, 鈴木千登世, 鈴木健弘, 富岡佳久, 曾我朋義, 伊藤貞嘉, 阿部高明† (*筆頭著者、†責任著者)

研究成果は国際腎臓学会学術誌「Kidney International」電子版に掲載されました。

<p>【お問い合わせ先】 ＜研究に関すること＞ 東北大学大学院医工学研究科 東北大学大学院医学系研究科 教授 阿部 高明 (あべ たかあき) 電話：022-717-7163 FAX：022-717-7168 E-mail：takaabe@med.tohoku.ac.jp</p> <p>慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科 先端生命科学研究所 特任准教授 福田 真嗣 (ふくだ しんじ) 電話：0235-29-0528 FAX：0235-29-0574 E-mail：sfukuda@sfc.keio.ac.jp</p>	<p>＜報道に関すること＞ 東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室 講師 稲田 仁 (いなだ ひとし) 電話：022-717-7891 FAX：022-717-8187 E-mail：pr-office@med.tohoku.ac.jp</p> <p>慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当 佐藤 明子 (さとう あきこ) 電話：0235-29-0802 FAX：0235-29-0809 E-mail：office@ttck.keio.ac.jp</p>
--	--