

# 糖尿病・肥満症における腸内細菌

入江潤一郎 Junichiro Irie (慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科専任講師)

● key words 腸内細菌／腸管バリア／metabolic endotoxemia／胆汁酸

## I. 糖尿病・肥満症における腸内細菌

ヒトの腸内には重量にして1 kg, 100兆個を超える腸内細菌が共生しているとされており, 腸内細菌が有する遺伝子の数はヒトの100倍に及ぶ<sup>1)</sup>。腸内細菌の構成や機能に関しては難培養性の細菌の多くは全容が明らかではなかったが, 次世代シーケンサーとメタボローム解析に代表される網羅的解析技術の進歩により, 腸内細菌が2型糖尿病や肥満症の病態に影響を与えていることが明らかとなってきた。

そもそも個人が有する腸内細菌叢は幼児期以降にある一定の個人特有の組成を示すようになり, それは遺伝要因, 環境要因双方により決定される。しかし一卵性双生児の検討から, 遺伝的影響はさほど大きくはなく, 出生後の環境要因が主に個性を決定することが明らかとなっている。したがって腸内細菌叢は個人差が大きく多様性に富むが, 一方でその組成は個人内で比較的安定していることも知られている<sup>2)</sup>。また日本人には*Bifidobacterium*が多い, 日本人に多く認められる腸内細菌種が存在するなど民族レベルでの差も認められ<sup>3)4)</sup>, さらに食習慣を反映し, 炭水化物の摂取と*Prevotella*属, 脂肪の摂取と*Bacteroides*属の腸内細菌が相関することなども報告されている<sup>5)</sup>。

2000年代中頃から肥満症や2型糖尿病における腸内細菌叢の検討が精力的になされている<sup>6)7)</sup>。肥満個体と非肥満個体の腸内細菌叢を比較すると, 肥満個体ではFirmicutes門に属する腸内細菌が多く, Bacteroidetes門に属する細菌

が少なくという偏り (dysbiosis) がマウスならびにヒトでともに認められた。これらの個体が食事療法で減量するとこの偏倚が解消することも報告され, さらに肥満個体の腸内細菌叢を無菌マウスに移植すると, 移植されたレシピエントマウスが肥満を呈したことから, 腸内細菌叢は宿主のエネルギー代謝状態を反映し, かつ腸内細菌自体が宿主のエネルギー代謝異常を惹起する, という代謝異常症と微生物の連関概念が提示された。

その後この肥満者と非肥満者の腸内細菌叢の違いについて多くの検討がなされているが, 必ずしも意見の一致をみていない。Bacteroidetes門とFirmicutes門の割合は肥満者と非肥満者で差がないとする報告, 肥満者においてはむしろBacteroidetes門の細菌が多くFirmicutes門の細菌が少ないとする報告もある<sup>8)</sup>。より詳細な検討から, *Lactobacillus reuteri*が肥満者で多いとする報告や, *Christensenellaceae*が少ないとする報告などもある<sup>9)</sup>。これまでの報告のメタ解析からは, 各研究の対象間で腸内細菌叢の違いが認められるものの, 肥満者と非肥満者では細菌叢の組成に差異があることが示されている<sup>10)</sup>。

糖尿病患者では*Lactobacillus*属の細菌や大腸菌が多く, また酪酸を産生する*Roseburia*属や*Faecalibacterium prausnitzii*が減じている, 腸管バリア機能に重要なムチン層の維持に影響する*Akkermansia muciniphila*が減じている, などの特徴を認めることが, 複数のグループから報告がされている<sup>11)14)</sup>。しかし2型糖尿病患者で認められる腸内細菌の変化の多くが, メトホルミンの内服などの治療介入により生じるものであることも指摘されており<sup>15)</sup>, 実際