

基礎 2

ヒトの腸内細菌叢は宿主の血清メタボロームとインスリン感受性に影響を及ぼす

Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Pedersen HK, et al. Nature. 2016; 535: 376-81.

論文紹介・解説

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学 講師¹⁾, 教授²⁾

小野 啓¹⁾

横手幸太郎²⁾

Hiraku Ono

Koutaro Yokote

要旨

インスリン抵抗性は虚血性心血管疾患と2型糖尿病の前駆状態である。本研究では、ヒトの腸内細菌叢がどのように血清メタボロームとインスリン抵抗性に関与するかを、277人のデンマークの非糖尿病患者のデータを用いて調べた。インスリン抵抗性をもつヒトの血清では分枝鎖アミノ酸(BCAA)の増加が認められ、その腸内細菌叢の機能の中でBCAAの合成能の上昇およびアミノ酸細胞内取り込み能の低下と相関していた。BCAAの合成によるインスリン抵抗性を主に説明できる菌種として、プレボテラ・コプリ(*Prevotella copri*)とバクテロイデス・ブルガトゥス(*Bacteroides vulgatus*)が同定された。マウスに*P. copri*を経消化管投与すると、インスリン抵抗性と耐糖能の悪化、さらに血中BCAAの上昇が認められた。これらの結果から、腸内細菌を標的にすることでインスリン抵抗性を改善し、代謝疾患や心血管疾患を減少させることができる可能性が示された。

背景

腸内細菌叢と代謝疾患との関連を示唆する諸知見が報告されている。この機序にはメタボローム(低分子物質の総体)の関与が考えられ、BCAAや短鎖脂肪酸などの血清中の代謝物がインスリン抵抗性と関連があることも報告されているが、これらのインスリン抵抗性に関連した血清代謝物が何に由来するかはほとんどわかっていない。

血清メタボロームと腸内細菌叢がインスリン抵抗性やメ

タボリック・シンドロームとどのように関連しているかを調べるため、著者らは277人のデンマーク人の血清メタボローム、HOMA-IR(インスリン抵抗性の指標)および腸内細菌叢のデータを解析した。

結果

空腹時血清メタボロームは325種(既知の94種と未知の231種)の極性分子と876種(既知の289種と未知の587種)の脂溶性分子から成り、これらの代謝物はその値が協調している74個のクラスターに集約することができた。この74クラスターのうち、19個(26種の極性分子と367種の脂質から成る)が有意にインスリン抵抗性およびメタボリック・シンドロームと相関していた。このうち、インスリン抵抗性と正に相関する分子(IRメタボライト)はBCAAを含むアミノ酸、TCAサイクルの中間代謝産物および多種の中性脂肪であった。興味深いことに、BCAAは、ヒドロ桂皮酸やインドール3乳酸といった腸内細菌代謝に関連した物質とクラスターを成していた。ヒドロ桂皮酸はBCAAの分解を阻害することが知られている。一方で、インスリン感受性と正に相関する分子(ISメタボライト)はリン脂質、奇数炭素数や多くの二重鎖を持つ脂肪酸が主であり、意外にもセラミドやスフィンゴミエリンのようなインスリン抵抗性との関与が知られた物質も含まれていた。

IRメタボライトの中で必須BCAAなどは、ヒトが体内で合成することはできないため、これらは食物または腸内細菌が合成したものに由来すると考えられる。そこで著者らは、KEGG機能モジュール(京都遺伝子ゲノム百科事典