

消化器内科学・人体構造学ハイライト

No. 1

腸内細菌の最近の研究

Recent topics of gut microbiota

Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk

消化器内科学分野：後藤田卓志

Department of Gastroenterology and Hepatology :

Takuji GOTODA

コリンは食品中のホスファチジルコリンとして供給され神経伝達物質のアセチルコリンや膜リン脂質の生成に必要な物質である。そのコリンの代謝産物であるトリメチルアミンやトリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) およびベタインが心血管疾患を発症した患者で有意に高く、コリンとベタインは腸内細菌によって分解されトリメチルアミンとして腸で吸収され肝で酸化されて TMAO が生成される。前向き研究でも血中 TMAO 濃度が心血管疾患の危険因子であることが報告され、腸内細菌による栄養素の代謝産物が心血管疾患の発症に重要な役割を果たしていることが示唆された¹⁾。

腸内細菌は、ヒトの出生直後より母体及び周囲の環境からの曝露により各門・科が各々のテリトリーを保ちながら集団としての腸内細菌叢 (腸内フローラ) を形成し、総重量は 1~2 kg と報告されている。胃や空腸では胃液や胆汁による殺菌作用のため細菌数は少なく $10^1 \sim 10^3$ cfu/ml 程度とされる。回腸では $10^4 \sim 10^7$ cfu/ml、大腸では $10^{10} \sim 10^{13}$ cfu/ml に達し消化管全体で 600 兆個の菌が生息している。上部小腸では主に耐酸性好気性の *Lactobacillus* や *Streptococcus*、下部小腸では *Bifidobacterium*、*Eubacterium*、*Bacteroides*、*Clostridium* などの嫌気性菌が増加する。腸内細菌叢は地域や個人によって特有であり、宿主に有益に作用する共生の形態をとる場合と、害となり様々な疾患の発症に関与する場合がある (図 1)²⁾。

腸管は病原体の侵入に常に曝露されている。バリア機能として細胞間の密着結合構造 (tight junction)

や粘液層によって物理的な障壁を形成している。tight junction は腸管内容物を選択的に透過させることで栄養素の吸収という生命維持に不可欠な機能を担う。一方で、腸管上皮の透過性が異常に亢進し種々分子や微生物が通過しやすくなる leaky gut という病態が注目されてきている。

leaky gut の原因として、高脂肪食、飲酒、果糖摂取、薬剤、小腸内細菌異常増殖 (small intestinal bacterial overgrowth : SIBO)、腸内細菌の質的量的変化などが考えられている。

最近注目されている非アルコール性脂肪性肝炎 (non alcoholic steatohepatitis : NASH) の病態は高脂肪食や肥満 (first-hit) などによるが、これとって病原がないにもかかわらず脂肪肝で炎症性細胞浸潤を来す原因として細菌由来のエンドトキシンの肝臓への曝露 (second-hit) が考えられている。腸内環境の変化による腸内細菌叢中の嫌気性グラム陰性桿菌の増殖で増加したエンドトキシン (リポ多糖) が leaky gut によって門脈へ侵入し肝臓に曝露するという理論である。実際、肥満者の血清エンドトキシンは健常者の約 2 倍であり、健常者に高脂肪食を摂取させることで血清エンドトキシンの上昇も報告され metabolic endotoxin と呼称されている³⁾。この移行に、高脂肪食や果糖摂取 (日常生活では清涼飲料水など) や薬剤 (アスピリンやプロトンポンプ阻害剤など) による腸管透過性の亢進が関与していると推測されている。

このように、腸内細菌の共生バランスの失調 (dysbiosis)、leaky gut さらにはエンドトキシンに対する宿主の過剰応答性などの病態が複合的に関与して各疾患の発症に至る可能性が報告されつつある⁴⁾。一方で、失調した腸内細菌のバランスを probiotics、prebiotics や糞便移植などの方法で正常化することで、様々は疾患の治療や再発予防に結びつけようとする試みもなされている⁵⁾。

細菌の 16S リボソーム RNA を標的とした分子生物学的解析は、腸内細菌叢と様々な疾患との関わり

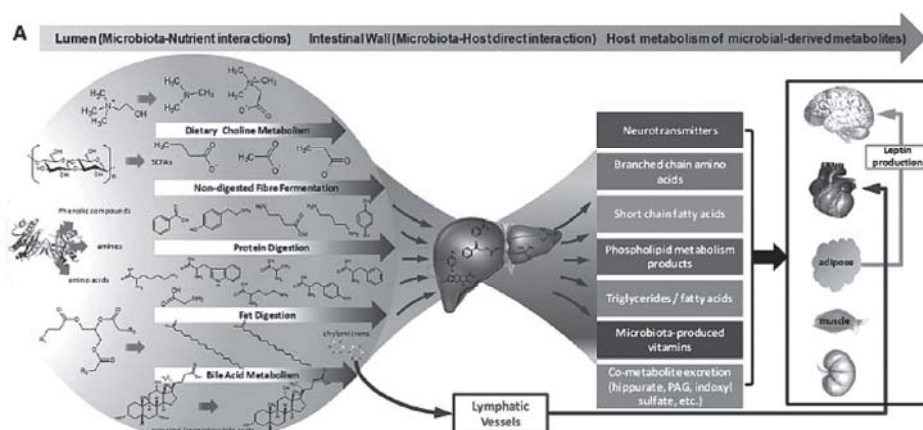


図1 宿主と腸内細菌の代謝の関わり

が明らかにしつつある最先端の分野であり、今後のさらなる成果が期待される。

文 献

- 1) Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL : Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *E Engl J Med* **368** : 1575-1584, 2013
- 2) Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK : Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* **16** : 559-564, 2012
- 3) Pendyala S, Walker JM, Holt PR : A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterol* **142** : 1100-1101, 2012
- 4) Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya Y, Ezuka A, Kawamura H, Taguri M, Higurashi T, Ohkubo H, Yamada E, Takahashi H, Inamori M, Maeda S, Sakaguchi T, Hata Y, Nagase H, Nakajima A : Risk factors for small bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users : data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014 [Epub ahead of print]
- 5) Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, Stollman N, Rohlke F, Surawicz C : Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* **107** : 1079-1087, 2012

No. 2

特発性精子形成障害の原因は？

What is the cause of idiopathic spermatogenic disturbance ?

人体構造学分野：伊藤 正裕

Department of Anatomy : Masahiro ITOH

生殖免疫学には、(1) 精子の免疫学、(2) 母体—胎児間の免疫学的連関、(3) 視床下部—下垂体—性腺系と免疫系の連関の3つの柱がある。著者は形態学者の立場から「精子の免疫学」に携わってきたので、それに関する最近の見解を紹介する。

精子や精子細胞は、セルトリ細胞で構成される血液—精巣関門内で、血管系より隔絶された環境で、免疫系が成熟した後（免疫寛容誘導後）に、分化してくる。これらの細胞は、減数分裂を経て染色体数

が半減して23本となるので、染色体数46本もつ体細胞とは全く異なる細胞として新たなタンパク質を表現し、強い自己抗原性を有している¹⁾。それにも関わらず、宿主である雄・男に拒絶されないことから、正常下において免疫系から隔絶されている「隔絶抗原」と考えられている²⁾。しかし、実験的自己免疫性精子形成障害モデルの研究を通して、上記の「隔絶」という概念よりは、むしろ「精子・精子細胞の自己抗原は免疫系により認識はされているものの、正常下では容易に自己拒絶が引き起こされない程度の何らかの抑制機構が働いている」という概念の方が適当であることが明らかになってきた¹⁾。

精巣系—免疫系連関の精妙なバランス状態の中で精子形成が成立しているということは、図1のような様々な外乱が加わると容易にそのバランスが崩