

IV-4

特集 糖尿病の「体質」：発症する人としない人の違いはなにか？

IV. 「体質」の解明の展望とその発展

糖尿病と腸内細菌

入江潤一郎

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

近年、2型糖尿病や肥満症患者で腸内細菌の組成と機能が、健康人と比較して異なるとの報告が相次いでいる。さらに腸内細菌は宿主の耐糖能や体脂肪蓄積にさまざまな経路を介して影響を与えていることも明らかとなり、糖尿病の発症予防、治療の標的として注目を集めている。個人が有する腸内細菌は遺伝的素因と環境素因により決定され、成人では比較的一定に保たれることが知られており、腸内細菌叢は一個人の“体質”と解釈することも可能である。本稿では2型糖尿病・肥満症における腸内細菌の特徴と意義について概説する。

2型糖尿病・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倍にも及ぶ¹⁾。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ことが知られている。腸内細菌叢は個人差が大きく多様性に富むが、その組成は成人では個人内で比較的安定していることも知られている²⁾。さらに本邦における横断研究からは、70歳程度から腸内細菌叢組成が変化を認めることも報告されており、モデル動物での縦断的検討と併せて考えると、腸内細菌も宿主の加齢とともに変化すると考えられている(図1)³⁾。

腸内細菌叢には民族差も認められ、日本人にはBifidobacteriumが多いとする報告、日本人に多く認められる腸内細菌種が存在するなどの報告がなされている(図2)^{4,5)}。機能的にも日本人の腸内細菌叢は、炭水

化物の代謝能力が高く、短鎖脂肪酸や水素の産生が多い一方、メタン合成が少ないという代謝の違いも認められている。民族差が生じる原因は明らかではないが、食習慣と腸内細菌叢が関連することも報告されており、炭水化物の摂取とPrevotella属、脂肪の摂取とBacteroides属の腸内細菌量が相関することなどが示されている⁶⁾。長期間にわたる食文化が、その食事内容に適した腸内細菌の選択的圧力となった可能性も考えられている。

肥満症や2型糖尿病における腸内細菌の検討は、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いという偏り(dysbiosis)が報告されたことに端を発する^{7,8)}。肥満個体と非肥満個体の腸内細菌叢を比較すると、マウスならびにヒトともにFirmicutes門とBacteroidetes門の差が認められたと報告された。その後、肥満者と非肥満者の腸内細菌叢の違いについて多くの民族で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

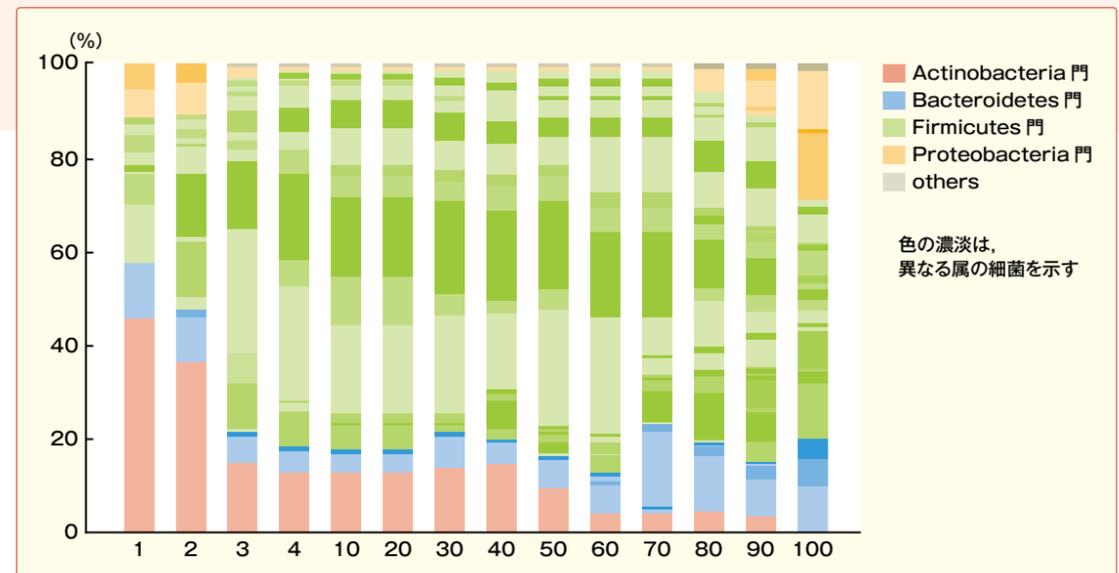


図1 年齢と腸内細菌叢の変化(文献3改変)
3歳ごろから腸内細菌叢は個人特有のパターンを構築するようになり、60～80歳ごろまで維持される。0歳から104歳の367人の健康日本人の腸内細菌叢の構成を示す。横軸：年齢(歳台)。ただし、1：離乳前、2：離乳期、3：離乳後から3歳、4：4～9歳。

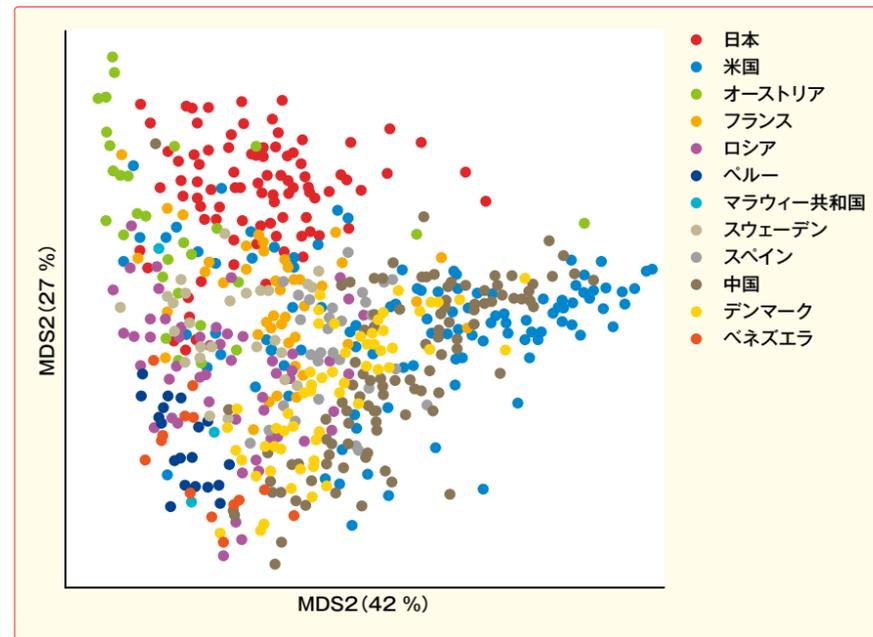


図2 腸内細菌には民族差が存在する(文献4改変)
12民族の健康人の腸内細菌叢を比較した。それぞれの点は異なる個人の腸内細菌叢を指し、異なる色は個人の民族を示す。MDS：Multi dimensional scaling

報告などもある⁹⁾。より詳細な科や属レベルの検討から、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¹⁰⁾。しかしこれまでの報告のメタ解析から、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(図3)¹¹⁾。また糖尿病患者ではLactobacillus属の細菌や大腸菌が多い一方、短鎖脂肪酸産生菌である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