

特別講演

主催 医学教育センター 卒後教育委員会  
 後援 大学病院 総合内科  
 平成28年3月31日 於 本部棟1階 第3講堂,  
 総合医療センター管理棟2階 カンファレンス3 (テレビ会議),  
 国際医療センター管理棟3階 大会議室 (テレビ会議)

腸内細菌はさまざまな疾患発症に関連している—腸内細菌に関する最新の知見—

金井 隆典

(慶應義塾大学 医学部 内科学(消化器))

まとめ

ヒトの腸管, 特に大腸には多様な腸内細菌が生息し, 生体の恒常性維持に重要な役割を担っていることがわかってきて, いま大変なブームとなっている. 次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルでの解析が行われるようになり, 腸内細菌叢の構成や機能が調べられるようになり, 健常人のみならずさまざまな疾患患者の腸内細菌叢の解析も行われ, 疾患と腸内細菌叢の関連の解明がすすめられている. その結果, *Clostridium difficile*感染症, 炎症性腸疾患だけでなく, 肥満症, アレルギー, 喘息, 自閉症など腸管以外の疾患においても, 腸内細菌叢の乱れや多様性の減少 (dysbiosis) が指摘されている.

抗生剤耐性の再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対し, 糞便微生物移植法 (Fecal Microbiota Transplantation; FMT) が腸内細菌叢を回復させ著しい再発抑制効果を示すことが2013年に報告されて, dysbiosisの改善を目的とした治療法として脚光を浴びている. 本稿では, 腸内細菌の最近の話題と糞便微生物移植法の現状について概説する.

はじめに

新人類は約20万年前に誕生し, 20世紀後半に全部ではないが致死性の感染症を克服することができた. その背景には衛生環境の整備や栄養改善などさまざまな要因が考えられるが, フレミングによるペニシリンの発見をはじめとした抗生物質の出現がブレイクスルーであり, 以後, 人類は平均寿命を伸ばしてきた. 一方, これら感染症の克服とは裏腹に, 炎症性腸疾患, 糖尿病, 肥満症, アレルギー疾患, リウマチ疾患, 精神神経疾患, 動脈硬化, がんなどはいずれも急速に増えている. これらの疾病構造の逆相関で考えられることは, いま, 先進国でおこなわれている

生活様式, 抗生物質の過剰使用, 過衛生, 食事の欧米化 (高脂肪低繊維食), 冷蔵庫の発見による発酵食品の衰退化, ストレス, 運動不足, 家畜や土壌から隔絶などがもたらす変化が炎症性腸疾患などを増加させていると考えられている. ヒトの腸管, 特に大腸には1,000種, 100兆個以上の腸内細菌が生息し, 宿主であるヒトと健全な共生関係を維持している. 最近の研究で, 現代人は人類にとって大切なパートナーである腸内細菌を失ったのではないかと考えられている. 事実, 炎症性腸疾患をはじめ増加している疾患患者の腸内細菌は単純化し, 細菌の構成パターンが乱れていること (dysbiosis) がわかっている. たとえば, 平和な腸内細菌コミュニティにある日, 抗生物質の使用によって, 悪玉菌より善玉菌が優先的にダメージを受ければ, dysbiosisを引き起こすだろう (図1).

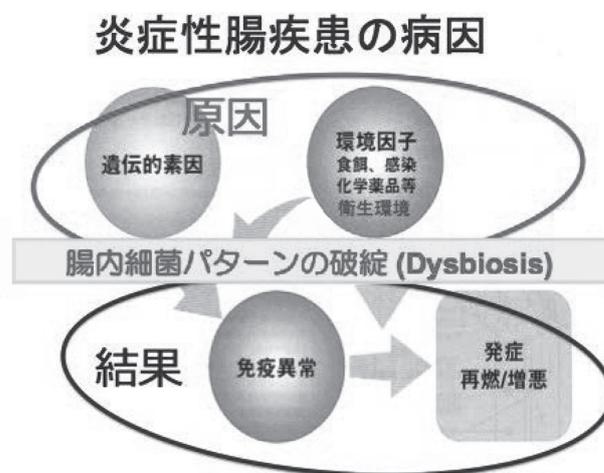


図1. 近代化による環境因子の変化がdysbiosisを引き起こすことが炎症性腸疾患の原因かもしれない.

なぜなら、抗生物質は決して病原菌だけを殺すほど都合の良い薬ではない。また、高脂肪低繊維食のファーストな食事は善玉菌が得意とする発酵を妨げ、脂肪や糖を栄養とする悪玉菌優位な腸内細菌コミュニティにしてしまうと考えられている。このように、これまでどちらかという、人類にとって“家来”のような存在であった腸内細菌は、実は人類の健康の司令塔であると認識されるようになってきている。健康なヒトの糞便を移植して疾患を治療しようとするびっくりするような治療も始まった。しかし、ヒト以外の生き物は、ずっと前から便を移植する有益性を知っていたのはもっと驚きである。

### 炎症性腸疾患克服のための将来像

20年前にだれがモノクローナル抗体で一個の分子の機能を阻害することで免疫難病の病勢が制御できると予想していただろうか？いま、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤の登場で、炎症性腸疾患治療の体系自体が激変した。しかし、すべての患者に効果を示すわけではなく、生物学的製剤を使用しても、約半数は今なお難治で、ときに手術や入院を要するのが実態である。現在進められている臨床開発としては、地道な炎症性腸疾患の免疫病態の解明、GWAS研究における疾患感受性分子の同定など、さまざまな手法を用いてTNF- $\alpha$ にかわる標的分子の探索の末、新たな生物学的製剤や低分子阻害剤；インターロイキン12/23阻害剤、細胞接着阻害剤、JAK阻害剤などの臨床開発が進んでおり、数年内に日本でも上市されるであろう。

一方、これらの生物学的製剤や低分子阻害剤の臨床開発には膨大な開発費がかかり、長期にわたる投与が必要で、医療費が膨大に膨らむという問題にも直面している。そこで、ヒトという個の病態を追求し原因分子を標的とするこれまでの西洋医学的な創薬概念とは異なり、ヒトという個の病態の形成に至った周辺環境因子の是正という新たな治療体系も治療医学として注目されている。

腸内細菌の重要性を最初に説いたのは、白血球の貪食作用の研究でノーベル医学生理学賞を受賞したロシア人科学者メチニコフである。メチニコフはブルガリアでのヨーグルト摂取と長寿との関連性に着目し、乳酸菌の摂取が健康増進に寄与していることを1907年に提唱した。その後1989年にイギリスの微生物学者フラーが、「腸内フローラのバランスを改善することで宿主の健康に好影響を与える生きた微生物」とプロバイオティクスを定義した。炎症性腸疾患において寛解導入および維持に有効性を検討したプロバイオティクスの報告はあるが、動物モデルでの実証に比べ、ヒトでの成績はきわめて乏しいのが実情である。しかし、よく分析してみると、多種類を大量に投与するある種のプロバイオティクスは効果があるらしい。要するに、スーパーで売っているヨーグルト1日分のカップの1,000倍ぐらい、それも、いろいろな種類の善玉菌のカクテルなら、効くかもしれないというわけである。そういう訳で、善玉菌が多種類大量に存在しているであろう健康人の糞便を投与する糞便微生物移植法なら効くかもしれない。さらに、善玉菌を、例えば20種類ミックスして、カクテルで大量に投与するという医薬品がさまざまな疾患で応用していこうという動きもある。

### おわりに

現時点では、糞便微生物移植法の有効性が証明された疾患は再発性*Clostridium difficile*感染症のみであるが、再発性*Clostridium difficile*感染症に対する高い有効性は、治療法として腸内細菌叢を制御することの重要性を示している。近年の糞便微生物移植法の適応疾患の拡大の試みは大きな可能性を秘めているが、慎重に検討を重ねる必要がある。糞便微生物移植法を含めた腸内細菌叢の制御という古くて新しい治療の科学的メカニズムの解明および臨床応用が期待される。