

医療・健康

日本人2型糖尿病患者における「腸内フローラのバランスの乱れ」を発見 ～腸内細菌が血流中へ“移行する”ことが明らかに～

本研究成果のポイント

- 2型糖尿病では腸内フローラのバランスが乱れている
- 2型糖尿病では腸内でのみ生息しているはずの腸内細菌が血液中で検出される率が高い
- 腸内フローラのバランスの乱れが腸管での透過性亢進をきたし、糖尿病の病態に関与する可能性がある

概要

順天堂大学大学院医学研究科・代謝内分泌内科学の佐藤淳子医師、金澤昭雄准教授、綿田裕孝教授、順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座の山城雄一郎特任教授らの研究グループは、2型糖尿病患者と非糖尿病患者を対象とした研究から、2型糖尿病ではある特定の腸内細菌の量に変化し、おそらくは腸管の透過性亢進によって腸内細菌が生きたまま血液中へ移行することを発見しました。

肥満や糖尿病では腸内細菌のバランスが崩れ、腸管粘膜上皮のバリアのすきまから腸内細菌の構成成分であるLipopolysaccharide (LPS) や腸内細菌のDNAが血液中に入り込むことが海外で報告されていましたが、日本人を対象とした研究は全くありませんでした。今回我々は、日本人において腸内フローラのバランスの乱れがあること、細菌DNAではなく、生きた腸内細菌が血液中へ移行することを初めて明らかにしました。この研究は新たな糖尿病の発症メカニズムや病態の理解、新薬の開発に道を開く可能性を示しました。なお、本研究成果は株式会社ヤクルト本社中央研究所との共同研究で行われました。

背景

ヒトの腸管内では多種・多様な細菌が絶えず増殖を続け、これらは腸内細菌と呼ばれ、個々の菌が集まって複雑な微生物生態系を構築しています。この微生物群は「腸内フローラ」または、「腸内細菌叢(そう)」と称され、食事内容の変化でその組成は影響を受けるとされています。特に高脂肪食の摂取では腸内フローラのバランス異常(dysbiosis)が生じ、腸管でのバリア機能の低下、つまり透過性の亢進をきたすことが報告されています。透過性の亢進は腸内細菌及び、その成分の血中への移行(bacterial translocation)をもたらし、

炎症性サイトカインの増加を介して、微小な慢性炎症を宿主であるヒトに惹起し、肥満、糖尿病のインスリン抵抗性の一因となっていると推測されています。しかし、日本人の2型糖尿病患者における腸内フローラは明らかにされていませんでした。本研究では、糖尿病と腸内フローラの関係を明らかにするため、日本人2型糖尿病患者の腸内フローラと、腸内細菌の血流中への移行について、それぞれ解析を行いました。

研究方法と結果

私たち研究グループは、2型糖尿病患者50名と非糖尿病の対照者50名において腸内フローラの比較を行いました。さらに、腸内細菌の血流中への移行について解析を行いました。解析にはヤクルトが開発した腸内フローラ自動解析システム(Yakult Intestinal Flora-Scan: YIF-SCAN[®])を用いました。

糞便を用いて腸内フローラの解析を行ったところ、2型糖尿病患者は対照者と比べて腸内細菌の総数に大きな違いはありませんでしたが、腸内フローラを構成する腸内細菌の割合が異なることが明らかとなりました。また、血液に含まれる腸内細菌を解析したところ、対照者では50名中2名(検出率4%)の血液中に腸内細菌が検出されたのに対し、2型糖尿病患者では50名中14名(検出率28%)の血液中に腸内細菌が検出されたことから、2型糖尿病患者では血液中に腸内細菌が高い割合で検出されることがわかりました。

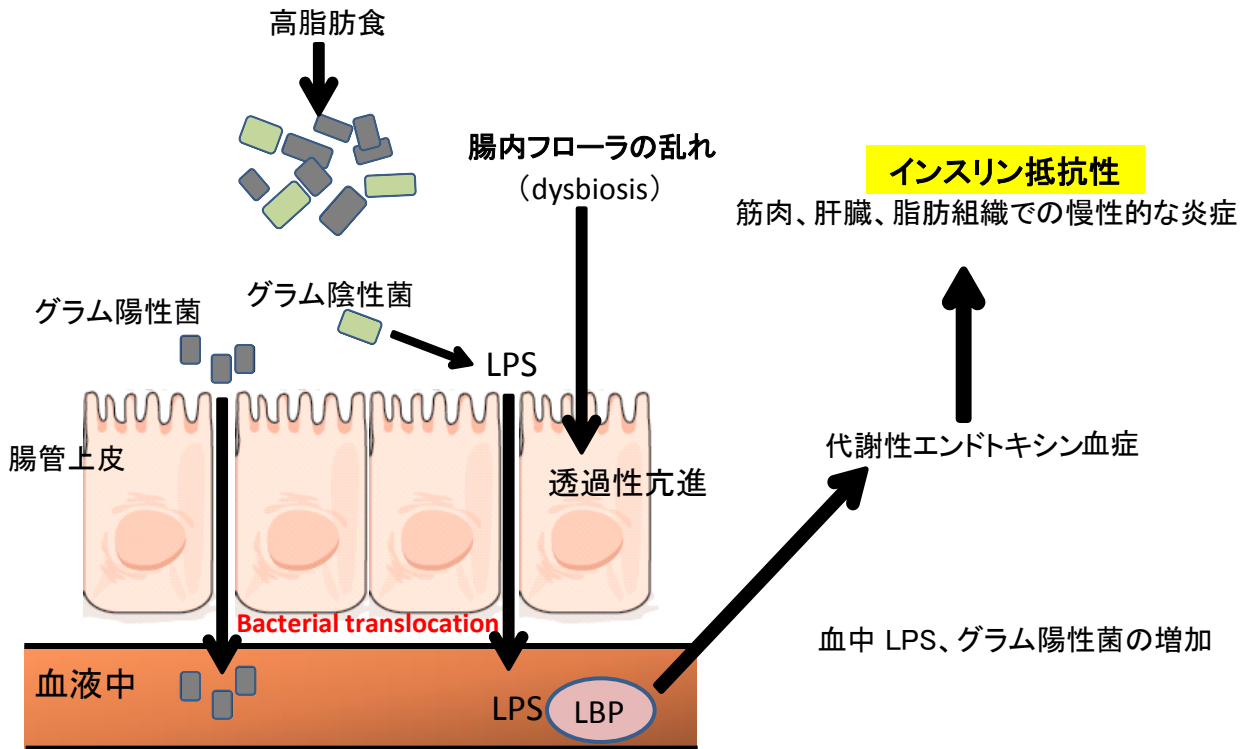
以上のことから、日本人2型糖尿病患者では、腸内フローラが乱れていることと生きた腸内細菌が腸内から血流中へ移行しやすいことが明らかとなりました。

今後の展開

成人で発症する2型糖尿病は、糖尿病の大部分を占めていますが、その発症には膵β細胞からのインスリンの分泌不全と、筋肉など末梢組織のインスリン抵抗性の2つの因子が関係し、血糖値が増加することを特徴とする病気です。インスリン抵抗性の病態には慢性的な炎症が関与することが明らかとなっていますが、今後の展開として、腸内フローラの乱れや腸内から血流中に移行した腸内細菌が2型糖尿病に伴う慢性的な炎症に関与することが明らかになれば、腸内環境の改善により2型糖尿病に伴う炎症を抑制し、インスリン抵抗性の改善が可能になると期待されます。

本研究で明らかになった新しいメカニズム(仮説)

腸内フローラの乱れとインスリン抵抗性との関係



脂肪の多い食事を取りすぎると腸内フローラの乱れが生じます。その結果、腸管上皮のバリア機能が低下し、腸内細菌が上皮間の隙間をすりぬけてしまいます。さらに、腸内細菌が血液中へ移行することで(bacterial translocation)、体内で炎症が引き起こされ、インスリンの作用が減弱するインスリン抵抗性という病態へと進展する可能性があります。

用語解説

グラム陽性菌とグラム陰性菌

グラム染色(細菌類を色素によって染色する方法の一つ)によって分類される細菌群です。グラム陰性菌の細胞壁成分の一部がLipopolysaccharide (LPS)であり、生体内では毒素(エンドトキシン)として知られ、生体内で炎症を引き起こすとされています。本研究においては血液中で検出された腸内細菌は大部分がグラム陽性菌でした。

インスリン抵抗性

インスリンが体の中で効きにくい状態にあることを意味します。インスリンの作用によって糖が十分に体の中に取り込まれないため、血糖が上昇します。インスリン抵抗性の原因としては、肥満、運動不足などがあります。

腸管の透過性亢進(腸管バリア機能低下)

腸管の上皮は、食事由来で腸に入り込んでくる細菌やウイルス、そして腸内の悪玉菌が産生する有害物質などが血液中に入らないようにするガード機能を有しますが、この機能が低下すると(透過性亢進)、細菌や腸内の有害物質が腸管から血液中に侵入し、炎症の原因となったりする場合があります。本研究ではLPSと血液中で結合するタンク(LBP)が2型糖尿病で上昇していました。

本研究成果は、米国の科学雑誌「*Diabetes Care*」のオンライン版に5月13日に掲載されました。

英文タイトル: Gut Dysbiosis and Detection of "Live Gut Bacteria" in Blood of Japanese Patients With Type 2 Diabetes

筆者: 佐藤淳子、金澤昭雄、池田富貴、吉原知明、後藤広昌、阿部浩子、小宮幸次、川口美奈子、清水友章、荻原健、田村好史、櫻井裕子、山本理紗子、三田智也、藤谷与士夫、福田洋、野本康二、高橋琢也、朝原崇、弘世貴久、永田智、山城雄一郎、綿田裕孝

Doi:10.2337/dc13-2817

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学講座

准教授 金澤 昭雄 (かなざわ あきお)

TEL: 03-5802-1579 FAX: 03-3813-5996

E-mail: akana@juntendo.ac.jp

http://www.juntendo.ac.jp/staff/taisya_naibunpitsu/

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村 剛士

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp/index.html>