

概要

令和4年度(第27回)
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題

慢性疾患に関わる腸内細菌叢と代謝産物 (*Helicobacter pylori* 感染, エクオール, NAFLD)

(Role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease, the ability of equol produce and *Helicobacter pylori* infection)

弘前大学大学院医学研究科 消化器血液内科学講座 講師
飯野 勢

はじめに

近年、腸内細菌は、生活習慣病や免疫と深く関わっていることが明らかになっている。また、腸内細菌叢自体も食事や生活習慣などの様々な外部因子による影響を受けている。さらに、腸内には1000種類、100兆個以上の腸内細菌が生息しており、腸内細菌叢は、その複雑なバランスの上で我々の健康と密接に結びついている。特に、腸脳相関を始めとし各臓器や慢性疾患との関連が指摘されている。本稿において、我々が行ってきた腸内細菌叢の研究について、Gut-liver AxisとしてNAFLDと腸内細菌叢の関連、Gut-Reproductive Axisとして腸内細菌の代謝産物であるエクオールとLean NAFLDの関連について、外部因子からの腸内細菌叢がうける影響として、*Helicobacter pylori*感染と腸内細菌叢の関係について報告する。

NAFLDと腸内細菌叢

非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、現在、日本人の約3000万人が罹患している国民病である。その疾患は、非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis : NASH) を経て、肝硬変、肝臓の原因につながり、その罹患率の上昇が問題となっている。NAFLDの病態には様々な原因があるが、腸管と肝臓の連携免疫機構である Gut-Liver-axis の破綻が大きな要因の一つであり、これは腸内細菌叢の変化を反映している。消化管と肝臓は、解剖学的、生理学的、及び免疫学的にも密接に結びついており、腸内細菌が腸管から門脈を介し、初めに到達する臓器が肝臓であることから、肝臓は腸内細菌叢の影響を最も強く受ける臓器である。Gut-Liver-axis の破綻により、腸管透過性が亢進することで、肝臓へのエンドトキシンの暴露が増加し、NAFLD・NASHへの病態が進行していくことがわかっている。このためNAFLD・NASHでは、腸内細菌叢が大きく、変化している¹⁻³⁾。本研究では、1148例を対象にし、腸内細菌に影響を与える性別や年齢といった因子の調整を行い、NAFLDでの多様性の変化と *Faecalibacterium* の有意な減少を示した(図1)¹⁾。善玉菌である *Faecalibacterium* は、腸内に定住する代表的な酪酸産生菌であり、Lipopolysaccharidesと負の相関が報告されている。このNAFLDでの *Faecalibacterium* の減少は、腸管由来のエンドトキシンの上昇を反映しており、Gut-Liver-axis の破綻を示している。また、我々は、NAFLDの病態とアミノ酸分布の変化に着目し、以前から言われていたインスリン抵抗性が原因とされていたこの変化が、特にグリシンとアラニンにおいてはインスリン抵抗性と独立してNAFLDの病態に関わっていることを示した⁴⁾。現在、有効な治療法がない

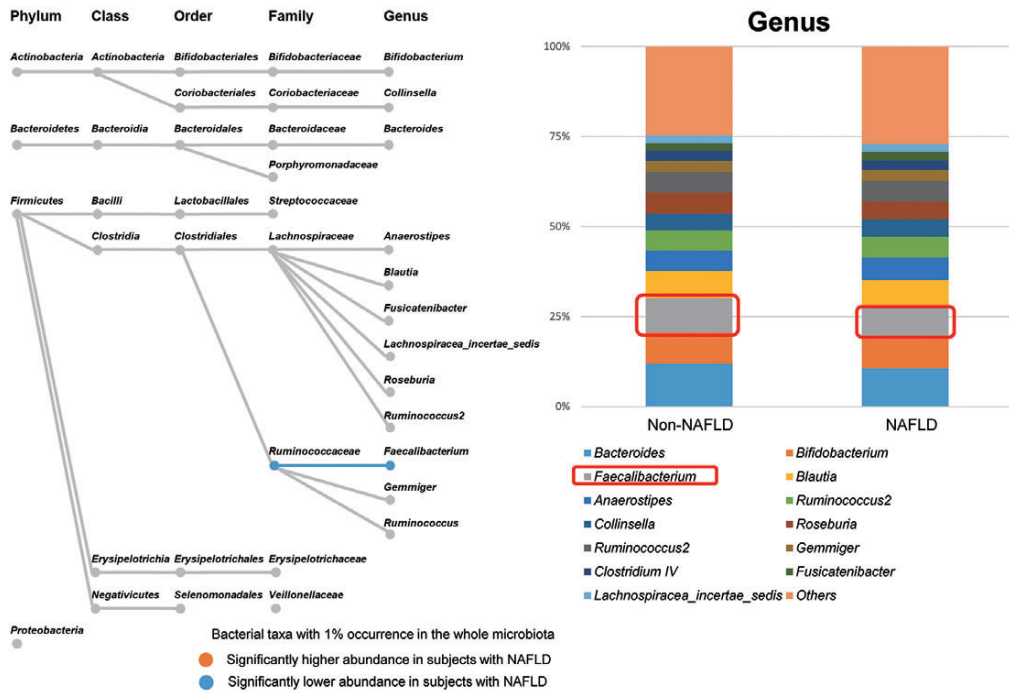


図 1 NAFLDと正常者の腸内細菌叢の比較

表 1 エクオール産生に関わる腸内細菌の割合

	エクオール産生者 (n = 458)	エクオール非産生者 (n = 586)	p value	WAD	WAD rank
<i>Adlercreutzia equolifaciens</i>	4.05 ± 32.16	3.78 ± 29.16	0.121	0.000	6
<i>Asaccharobacter celatus</i>	1.71 ± 3.52	0.37 ± 14.56	<0.001	0.094	3
<i>Bacteroides ovatus</i>	57.34 ± 112.37	117.78 ± 219.26	0.058	0.180	2
<i>Finegoldia magna</i>	0.27 ± 1.76	0.30 ± 2.04	0.124	0.001	5
<i>Lactobacillus mucosae</i>	3.75 ± 25.66	8.90 ± 83.56	0.481	0.011	4
<i>Slackia equolifaciens</i>	0.01 ± 0.06	0	0.808	0	8
<i>Slackia isoflavoniconvertens</i>	6.87 ± 15.06	0.72 ± 0.53	<0.001	0.264	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	0.04 ± 0.17	0.06 ± 0.03	0.86	0.000	7

(mean ± standard deviation) × 10⁴ WAD; weighted average difference

NAFLDにおいて代謝や腸内細菌を調整することで肝の炎症，線維化の予防ができる可能性がある。

エクオールと腸内細菌叢

エクオールは、エストロゲン作用をもち、大豆由来のダイゼインが腸内細菌の代謝をうけて産生される。また、この作用により、癌や心疾患等の発症リスクの軽減が示されている。エクオールは、産生者と非産生者が存在し、この状態は定まっているとされており、日本を含む東アジアでは欧米に比べ、産生者が多いことが知られていた。本研究においても、エクオール産生者は44%であり、過去の日本の報告と同等の割合であった。エクオール産生者458人と非産生586人の比較では、産生者においてα多様性とβ多様性に有意な違いを認め、特に、α多様性においては、産生者で有意な高値を認めた⁵⁾。エクオール産生に関わる腸内細菌8種に対して、産生能の有無で評価を行ったところ、非産生者にも、この8種の菌が多数存在することが判明した(表1)。また、ダイゼインの摂取量が多いほど、特にエクオールと親和性

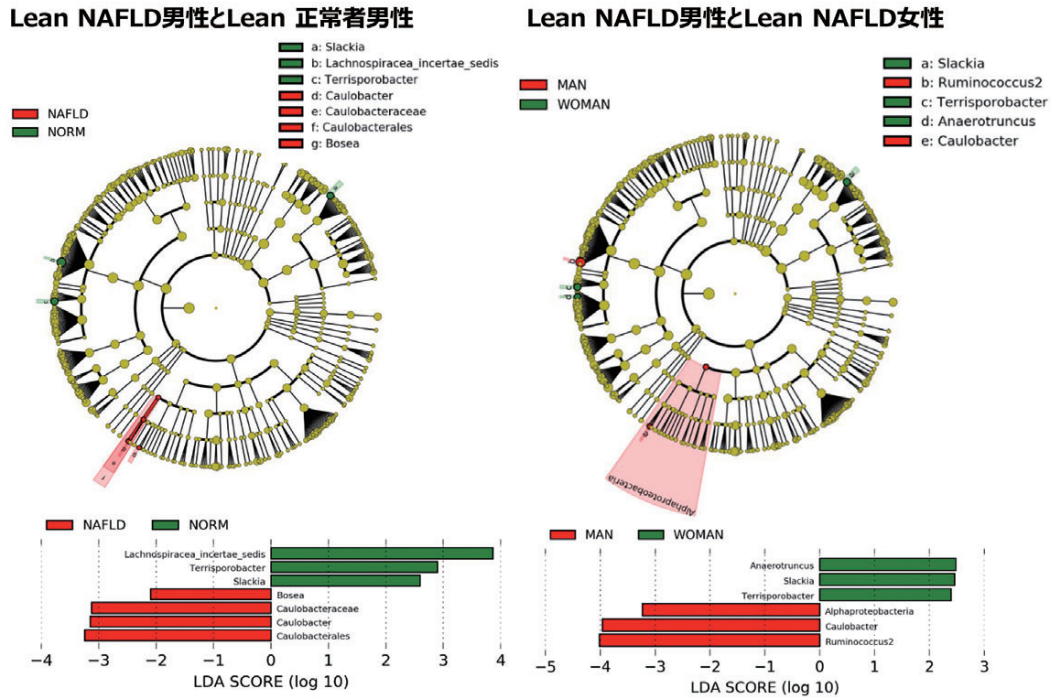


図2 Lean NAFLD 男性の腸内細菌叢の評価

の高い *Slackia isoflavoniconvertens* の増加が認められ、エクオール産生能に影響を認めた。また、その後の経時的な検討によりエクオール産生能が変化する場合を認めた。エクオールの産生能は固定化されたものでなく、食事摂取や腸内環境による可能性があることが初めて示された。ダイゼインの長期摂取により、エクオールの産生能は獲得できる可能性があり、様々な疾患発症リスクの軽減につながると考えられる。このエクオールは、エストロゲン作用によりメタボリックシンドロームに対して防衛的に働く可能性が報告されている。本研究において、肥満型の NAFLD とは代謝機序が異なるやせ型の Lean NAFLD の男性においてエクオールの産生者が極めて少ないことが判明した⁶⁾。腸内細菌叢でも *Slackia* が有意に減少していることが確認された(図2)。Lean NAFLD は、エクオール産生能が発症に関わっていると考えられ、エクオールを摂取することで、脂肪肝の発症や改善が認められる可能性がある。

H. pylori 感染と腸内細菌叢

H. pylori は、胃潰瘍や胃癌の発生に関わっており、上部消化管疾患における重要な原因菌である。この、*H. pylori* 感染によって腸内細菌叢に変化が起こる⁷⁻⁹⁾。*H. pylori* 感染者は、非感染者と比べ、多様性の上昇と *Streptococcus* を含むいくつかの菌の増加を認めた⁷⁾。*H. pylori* 感染と腸内細菌叢の変化のメカニズムを考えたとき、菌自体の毒性、免疫やホルモンの影響、胃内の pH の変化などいくつかの影響が考えられるが、酸分泌抑制剤による腸内細菌叢の大きな変化が多数、示されており、胃内の pH の変化による影響が最も大きいと考えられる⁹⁾。胃酸の減少によって、酸に弱い細菌叢が腸管へ到達することで、腸内細菌環境の変化がおきる。この酸分泌抑制剤による腸内細菌叢の影響と類似の変化が胃粘膜萎縮を起こす *H. pylori* の持続感染により引き起こされると考えられる。*H. pylori* 感染による活動性胃炎が、長期間持続すると胃粘膜が萎縮し、胃底腺領域に萎縮が及んで壁細胞が減少することで胃酸分泌が低下する。そのため、*H. pylori* に感染している中高年者では、胃粘膜萎縮が高度になると胃酸分泌能が低下し、酸分泌抑制剤内服時と類似した腸内細菌叢の変化がもたらされると考えられる⁹⁾。本研究では、*H. pylori* 感染者の中で、胃

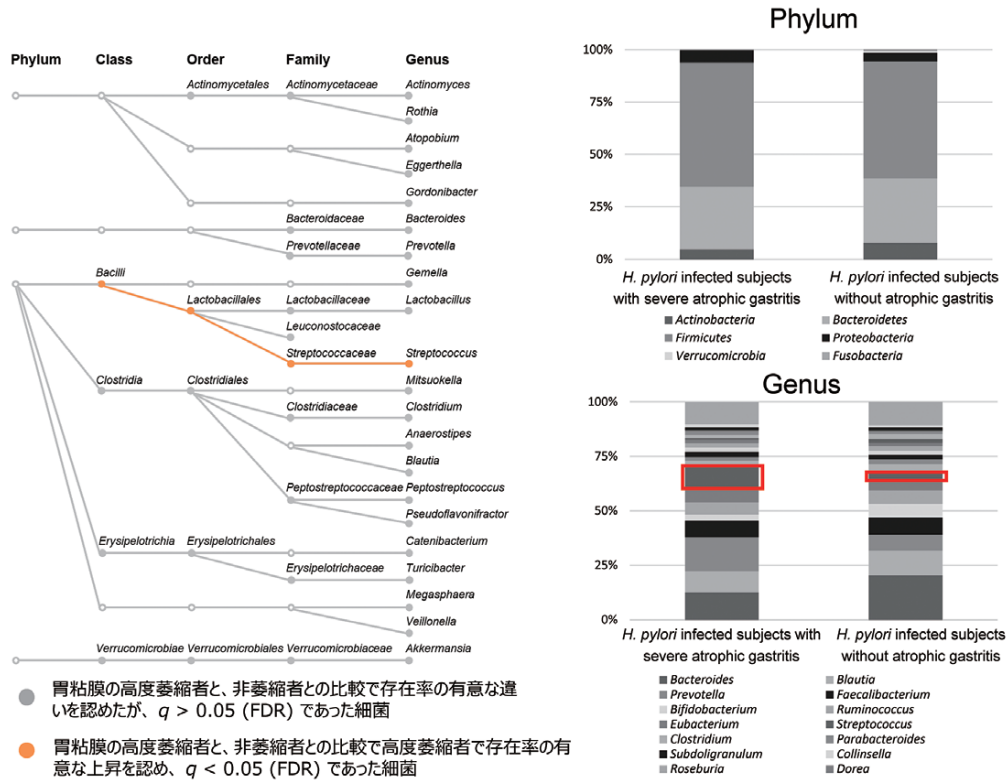


図3 胃粘膜の萎縮が腸内細菌叢に与える影響

粘膜萎高度萎縮者と非萎縮者の腸内細菌叢を比較し、腸内細菌叢の比較では、*Streptococcus*系でのみ高度萎縮者で腸内細菌の有意な上昇を示した(図3)⁷⁾。また、胃酸の影響を受けない胃切除後症例においても、有意な *Streptococcus* の減少を認め、同様の結果を認めた¹⁰⁾。口腔内の *Streptococcus* の割合は、高度萎縮者と非萎縮者でほぼ同等であり、*Streptococcus* は特に胃酸の影響を強く受けると考えられた⁷⁾。*H. pylori* 感染と腸内細菌叢の関連を評価する上では、特に胃粘膜萎縮による影響を考えることが重要である。

おわりに

本稿では、NAFLDの病態と腸内細菌叢、エクオールと *Slackia isoflavoniconvertens* の関係と Lean NAFLD への関与、*H. pylori* 感染の腸内細菌叢への影響は胃粘膜萎縮に大きな要因があることについて、我々の研究を概説した。腸内細菌は、未だ未解明の部分が存在するが、最近の次世代シーケンサーの発展のもとで、ここ数年に飛躍的に研究が発展している。数十例規模での他施設でのデータと比較して1000例規模での調査が可能な岩木プロジェクトのデータは世界的にも非常に貴重なデータであり、今後も弘前大学が一丸となって世界に発信できる研究であると考え。本研究を通して判明した腸内細菌に関する研究成果を基に、シンバイオティクスを通して腸内細菌叢や代謝を調整することで、各疾患の発症の予防や治療に貢献していきたいと考える。

文献

1) Iino C, Endo T, Mikami K, Hasegawa T, Kimura M, Sawada N, Nakaji S, Fukuda S. Significant decrease in Faecalibacterium among gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a large BMI- and sex-matched population study. Hepatol Int. 2019;13:748-756.

- 2) Iino C, Endo T, Iino K, Tateda T, Sato S, Igarashi G, Mikami K, Sakuraba H, Yokoyama Y, Nakaji S, Fukuda S. Reduced equol production and gut microbiota features in men with lean nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Mens Health*. 2022;16:15579883221115598.
- 3) Tateda T, Iino C, Sasada T, Sato S, Igarashi G, Kawaguchi S, Mikami K, Endo T, Sawada K, Mikami T, Fukuda S, Nakaji S, Sakuraba H. Evaluation of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease using FibroScan, diet, and microbiota: a large cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;23:17:e0277930.
- 4) Hasegawa T, Iino C, Endo T, Mikami K, Kimura M, Sawada N, Nakaji S, Fukuda S. Changed Amino Acids in NAFLD and Liver Fibrosis: A Large Cross-Sectional Study without Influence of Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;17:12:1450.
- 5) Iino C, Shimoyama T, Iino K, Yokoyama Y, Chinda D, Sakuraba H, Fukuda S, Nakaji S. Daidzein Intake Is Associated with Equol Producing Status through an Increase in the Intestinal Bacteria Responsible for Equol Production. *Nutrients*. 2019;19:11.
- 6) Iino C, Endo T, Iino K, Tateda T, Sato S, Igarashi G, Mikami K, Sakuraba H, Yokoyama Y, Nakaji S, Fukuda S. Reduced equol production and gut microbiota features in men with lean nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Mens Health*. 2022;16:15579883221115598.
- 7) Iino C, Shimoyama T, Chinda D, Sakuraba H, Fukuda S, Nakaji S. Influence of *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis on the Gut Microbiota in a Japanese Population. *Digestion*. 2020;101:422-432.
- 8) Iino C, Shimoyama T, Chinda D, Arai T, Chiba D, Nakaji S, Fukuda S. Infection of *Helicobacter pylori* and Atrophic Gastritis Influence *Lactobacillus* in Gut Microbiota in a Japanese Population. *Front Immunol*. 2018; 9:712.
- 9) Iino C, Shimoyama T. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2021;7,27:6224-6230.
- 10) 飯野勢, 下山克, 珍田大輔, 福田眞作. *Helicobacter pylori* 感染による胃粘膜萎縮と胃手術が腸内細菌 *Streptococcus* に与える影響. *日本ヘリコバクター学会誌*, 2020;Vol.21, No.2:78-81.