

消化器系疾患と腸内細菌 －研究の進歩と治療への応用－

大草 敏史

順天堂大学大学院 腸内フローラ研究講座：東京都文京区本郷3丁目3-1 お茶ノ水 KS ビル 405 (〒113-0033)

消化器系疾患の診断と主要疾患の変化

ピロリ菌の発見により胃がんや胃・十二指腸潰瘍などの原因が特定され、同菌に対する除菌療法の開発によって、日本人の胃・十二指腸潰瘍、胃がんの罹患率は確実に減少してきている^{1,2)}。それに反比例して、炎症性腸疾患、逆流性食道炎や大腸がんといった疾患が増加してきている。また肝臓疾患についても、C型肝炎ウイルスの発見により非A非B肝炎の原因が特定され、抗ウイルス薬の開発により、そのC型肝炎も治癒する時代になってきている。B型肝炎についても抗ウイルス薬が開発されて、肝炎の進行の抑制ができるようになり、B、C型肝炎とそれに伴う肝がんの撲滅が可能となってきている。一方、栄養過多に伴って非アルコール性脂肪性肝炎が増加してきている。また、高齢化に伴って胆石、胆道がん、膵がんなどの胆道・膵疾患が増加してきている。日本人の遺伝的背景がほぼ変化していないことを考えると、この消化器主要疾患の変化は環境因子によるところが大きく、その中でも、特に食の欧米化といった食習慣の変化に伴う腸内細菌叢の変化が注目されている。

炎症性腸疾患 (IBD) と腸内細菌との関係

1. 炎症性腸疾患 (IBD) の腸管粘膜は leaky gut で防御能が低下

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: 以下、IBD)、特に潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: 以下、UC) では粘膜透過性が亢進し leaky gut (腸

管壁侵漏) になっていることが注目されている。英国の多施設研究³⁾によると、UC ではタイト結合、アドヘレンス結合をはじめとする細胞-細胞接合部に関与する HNF4A や細胞と細胞の接着の形成と維持に関わる E-カドヘリンをコードする CDH1、さらに腸の基底膜で発現され、単層上皮の固定に重要な役割を果たすラミニンβ1サブユニットをコードする LAMB1 などの遺伝子の SNP が認められ、上皮バリア機能が低下し leaky gut となっている。また、高脂肪食が粘膜透過性亢進をもたらしているといった報告も多く⁴⁾、近年、我が国での IBD 増加に高脂肪食による leaky gut が関与していることも否定できない。即ち、leaky gut により共生していた腸内細菌が粘膜内に侵入して炎症や潰瘍を形成し IBD が発症するといったことが推測される。

2. 炎症性腸疾患の原因は腸内細菌?!

IBD では腸内細菌叢のバランスが崩れ dysbiosis になり、抗炎症性の細菌が減少し、炎症を引き起こす細菌の増殖をゆるすことによって、粘膜の炎症や潰瘍が発生するのではないかと考えられてきている⁵⁾。UC の原因として推測されている腸内細菌としては、硫化水素を産生する硫酸還元細菌群 (sulphate-reducing bacteria)⁶⁾ や我々の発見した *Fusobacterium varium*⁷⁾、さらに、*Bacteroides vulgatus*⁸⁾ や *E. coli*⁹⁾ などが挙げられる。また、CD の原因細菌として *Mycobacterium paratuberculosis* (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*)¹⁰⁾ や粘膜接着性侵入性 *E. coli*¹¹⁾、さらに、最近の報告では

*Fusobacterium nucleatum*¹²⁾ や *Klebsiella pneumoniae*¹³⁾ が候補に挙げられている。もちろん、原因はこれらの単一の菌種だけでなく、これらの菌種の組み合わせや同菌種属の菌群が原因となっているとも考えられる。

腸内細菌をターゲットとした消化器系疾患の新治療法

IBD 以外にも過敏性腸症候群、慢性便秘症、非ステロイド抗炎症薬による小腸潰瘍、非アルコール性脂肪性肝炎をはじめとした肝疾患、食道がん、膵がん、大腸がんといった消化器疾患については、いずれも共通して粘膜透過性亢進の leaky gut と腸内細菌叢の dysbiosis が関与しているということが明らかになってきている。これに呼応して、腸内細菌をターゲットにした新治療法が開発されてきている¹⁴⁾。即ち、抗菌薬 Antibiotics、乳酸菌やビフィズス菌といった生菌の Probiotics、オリゴ糖などの乳酸菌やビフィズス菌を増やす Prebiotics、Probiotics と Prebiotics を併用する Synbiotics 療法、さらに糞便移植療法 (FMT: Fecal Microbiota Transplant) といった治療法が挙げられる。これらの治療法は昔から伝統的に行われてきたが、前述したように各疾患の原因が腸内細菌叢の dysbiosis であることが認識されるようになってから再評価され、現在は原因菌群の除菌や gut dysbiosis を是正するという目的で施行されてきている。これらの新治療法は従来の治療では改善しなかった症例に施行され一定の成果を得ているが、無効例や少ないながらも副作用もあり、まだ試験的な治療の段階である。しかし、従来の対症療法の枠を破る画期的な原因治療として大いに期待されている。

今後の展望

種々の疾患において microbiota の多様性が失われ、dysbiosis によって起こるといわれてきているが、どちらにしても、増加する菌と減少する菌があり、増加する菌種や菌群に原因菌がある可能性が高いわけである。単に dysbiosis ですませることなく、原因菌や菌群の追及を行うべきである。現状は microbiota の解析も属のレベルであり、種のレベルまでには追っていない。したがって、原因治療は未だしと思

われる。今後さらに研究が進み種のレベルになり、その結果、上記疾患の革命的治療法が出現することを期待する。ゴールは近い。

参考文献

- 1) 国立がん研究センター サイト「がん情報サービス がん登録・統計」(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html)
- 2) 日本消化器病学会ガイドラインサイト「消化性潰瘍ガイド Q&A」(<https://www.jsge.or.jp/guideline/disease/kaiyou.html>)
- 3) Khor B, et al. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 ; **474** (7351): 307–317.
- 4) Wu GD, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011 ; **334** (6052): 105-108.
- 5) Ohkusa T, et al. Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *J Infect Chemother*. 2015 ; **21** (11) : 761–768.
- 6) Roediger WE, et al. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition : implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1993 ; **104** (3) : 802–809.
- 7) Ohkusa T, et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 ; **17** (8) : 849–853.
- 8) Matsuda H, et al. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* , 2000 ; **15** (1) : 61–68.
- 9) Swidsinski A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 ; **122** (1) : 44–54.
- 10) Chiodini RJ, et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. An unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984 ; **29** : 1073–1079.

- 11) Darfeuille-Michaud A, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998 ; **115** (6) : 1405–1413.
- 12) Strauss J, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 ; **17** (9) : 1971–1978.
- 13) Atarashi K, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives Th1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017 ; **358** (6361) : 359–365.
- 14) Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2020 ; **65** (3) : 757–788.