

特集 腸内細菌と生活習慣病

糞便微生物移植法の現状と展望

新井万里，水野慎大，金井隆典

慶應義塾大学医学部 内科学(消化器)

ヒトの腸管には多種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。近年ヒトマイクロバイオーム研究として、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルでの網羅的解析が進み、腸内細菌叢の構成だけでなく機能も解明されてきた。健康人だけでなく、さまざまな疾患を有する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進められている。これまで、腸内細菌叢の多様性や構成菌種の変化(dysbiosis)が消化管疾患のみならず、さまざまな疾患に関与していることが明らかになっている。

多くの基礎研究の結果、さらに、dysbiosisの是正が病態改善に寄与することが期待され、健康人の糞便を患者に投与する糞便微生物移植法が脚光を浴びている。糞便微生物移植法は再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対する有効性が明らかになっているが、それ以外に多くの消化管疾患や生活習慣病に対する臨床応用を目指して検討が進んでいる。

の腸内細菌解析が行われるようになり、難培養菌の存在によって実現していなかった網羅的な解析が可能になった。現在も、ヒトマイクロバイオームプロジェクトとして腸内細菌叢の構成や機能の解析が世界的に進んでいる。健康人の腸内細菌叢に加え、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進められている。その結果、腸内細菌叢の多様性の低下や構成菌種の変化(dysbiosis)が腸管疾患のみならず、肥満・糖尿病といった生活習慣病、自閉症など腸管以外のさまざまな疾患にも関与していることが明らかになってきている。さらに、抗生物質抵抗性の再発性 *Clostridium difficile* 感染症(*Clostridium difficile* infection; CDI) に対し、腸内細菌叢の多様性を回復させ、著しい再発抑制効果を示すことが2013年に報告され

て以降¹⁾、dysbiosisの改善を目的とした治療法として、健康人の糞便を患者に投与する糞便微生物移植法(Fecal microbiota transplantation; FMT)が脚光を浴びている。

FMTは炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)をはじめ、生活習慣病にも臨床応用を目指した試みがなされているが、現時点で有効性が証明された疾患は再発性CDIのみである。しかし、再発性CDI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大きな可能性を示している。本稿では、IBDにおける腸内細菌の関与、およびFMTの現状と展望について概説する。

腸内細菌叢の健康への関与： 腸内細菌叢の特徴と機能

ヒトの腸管には数千種、100兆個以上の細菌が生息し、健全な共生関係を維持している。宿主であるヒトは腸内細菌に栄養と定住環境を提供する一方で、腸内細菌はアミノ酸や炭水化物などの栄養素や胆汁酸の代謝および短鎖脂肪酸などの代謝産物の産生、ビタミン合成、病原菌に対する感染防御、腸管上皮細胞や免疫細胞の分化や成熟化に関与している。ヒト腸内細菌叢は、主に *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* 門の4つ門に属する細菌から構成され、*Firmicutes* と *Bacteroidetes* 門が最優占菌種である²⁾。*Firmicutes* 門は主に *Clostridia* 綱からなり、短鎖脂肪酸を産生する *Clostridium cluster IV* および *cluster XIV a* が多く含まれている。また、各自固有の腸内細菌叢をもっていることや、健康成人の腸内細菌叢は安定性が高いことも知られている³⁾。腸内細菌叢の遺伝子構成は、個人間の多様性の差異が菌種構成と比較して小さいことが報告されている⁴⁾。

腸内細菌叢の研究は1681年、オランダのレーウエンフックが顕微鏡で糞便を観察して多数の菌を発見したことに

始まる。その後、嫌気性菌の培養法が確立されたが培養困難な細菌も多くあった。2000年代に次世代シーケンサーが登場し、難培養菌も含んだ腸内細菌叢全体のメタゲノム解析が可能となった。これに無菌マウス飼育技術や、無菌マウスに限られた種類の細菌を定着させたノトバイオト技術、代謝物の網羅的解析であるメタボローム解析などのいわゆるオミクス解析手法を用いて、生体における菌の挙動やメタゲノム解析で得られた遺伝子の機能も解明されつつある。

宿主免疫細胞の分化・誘導については、特定の菌種が重要であることが報告されている。たとえば、*Segmented Filamentous Bacteria* (SFB) がマウスの小腸においてIL-17A産生性Th17細胞の分化を誘導することが示されている⁵⁾。制御性T細胞に関しては、*Bacteroides fragilis* や複数の *Clostridium* 属細菌がtransforming growth factor (TGF)- β を介して誘導することが報告されている^{6,7)}。ヒト由来の腸内細菌に関しても同様の報告がなされている。健康なヒト由来糞便から分離された17種類の *Clostridium* 属細菌 (*cluster IV*, *XIV a*, *XVIII*) をマウスに投与すると大腸には誘導性の制御性T細胞が増加すること、腸炎抑制能を有することも示されている⁸⁾。また、腸内細菌が産生する代謝産物も宿主の免疫応答に重要である。Ohnoらは、マウスで *Clostridium* 属細菌が食物繊維を発酵させて産生する酪酸が、制御性T細胞の誘導に重要であることを報告した⁹⁾。酪酸などの短鎖脂肪酸は上皮細胞のエネルギー源として重要であるばかりでなく、上皮細胞透過性の抑制、ムチンや抗菌ペプチド産生の亢進、上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生抑制作用も有している。

はじめに

消化管は口腔から肛門まで約5メートルの長さがあり、粘膜の表面積はテニスコート1.5面分に及ぶ巨大な管腔臓器である。多様な機能をもっており、水分・食物を消化・吸収する器官であると同時に免疫器官でもある。消化管は外界と接しており、外来微生物や薬剤などのさまざまな異物に絶えず曝露されている。その一方で、日常的に接する食物や腸内細菌に対して過剰に免疫応答しないよう調節され、数千種・100兆個以上の腸内細菌が排除されず共生し、腸内細菌叢を形成している。

次世代シーケンサーの登場により、遺伝子レベルで