

腸内細菌と糖尿病に関する最近の話題

執筆担当 虎の門病院薬剤部 藤井博之 トピックス担当 武田真莉子

今回は、消化管の微生物叢と糖尿病との関連について研究している文献を紹介します。

ヒトの消化管には多数の微生物が存在しますが、その微生物叢の乱れ(dysbiosis)と疾患には関連があるとの報告があります。例えば、腸内細菌の役割の1つとして、食物繊維を酢酸・プロピオン酸・酪酸などの短鎖脂肪酸に分解することがありますが、この短鎖脂肪酸は、腸管の収縮運動や摂食中枢に影響したり、その産生減少は全身の慢性炎症状態を惹起することが報告されています。微生物叢の乱れがこれら短鎖脂肪酸の産生減少をもたらすことが確認されていることから、微生物叢と疾患との関連性が近年大変注目されています。

腸内の微生物叢は食物の吸収やインスリン抵抗性に関連していることも徐々に解明されてきており、糖尿病や肥満の発症と消化管の微生物叢の環境には関係があると考えられています。例えば、腸内細菌叢の変化が肥満を引き起こすことで耐糖能を悪化させることも、動物モデルやヒトのデータから証明されてきました¹⁾。また、メタボリックシンドロームのヒトの十二指腸に、ドナーとして痩せ型のヒトの腸内細菌を投与すると体重減少とは独立して、インスリン感受性が改善したとの報告があります²⁾。この報告では、微生物叢だけでなく十二指腸が末梢組織でのグルコースホメオスタシスの調整や、肝臓での糖の産生抑制に寄与していることも示唆されています。

プロバイオティクス(probiotics) (人体に良い影響を与える微生物(善玉菌))が血糖コントロールにどのように影響するかを調べるために、50名の2型糖尿病患者を対象として二重盲検ランダム化プラセボコントロール試験がブラジルで実施されました。その結果、La-5とBB-12という菌を含有する発酵乳120gを6週間毎日飲用した群では、HbA1cが有意に低下(プラセボ: +0.31% vs 発酵乳群: -0.65%; p=0.02)したため、プロバイオティクスは2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善したと結論づけられました³⁾。

糖尿病の薬物治療と腸内細菌に着目した臨床研究報告もあります⁴⁾。メトホルミン治療を受けている患者においては、消化管内の微生物叢に変化を認め、*Escherichia spp.*が増加していたことが観察されました。*Escherichia spp.*は短鎖脂肪酸の産生を促進することがわかっており、これは前述のように結果的に

血糖値の是正につながる作用を有します。つまり、メトホルミンの作用機序には、AMP キナーゼの活性化、ミトコンドリアへの関与、インクレチンレセプターの誘導作用などいくつか挙げられていますが、この研究から明らかのように、消化管内の微生物叢の変化もひとつの機序として挙げられるのではないかと考えられています。そして、メトホルミンの代表的な副作用である消化管障害の原因の一つとして、このような消化管の微生物叢の変化も影響しているのではないかと示唆されました。実際に、消化管粘膜でのメトホルミン濃度と消化管障害との関連を示す報告もあります⁵⁾。

以上、紹介したように、糖尿病の病因やその治療薬の作用機序と消化管内微生物叢との関係についての研究が進展しており、さらなる解明が望まれます。

<参考文献>

- 1) 坊内 良太郎, 日本内科学会雑誌 2015, 104, 57-65
- 2) Vrieze A, et al., Gastroenterology 2012, 143, 913-916
- 3) Tonucci L B et al., Clin Nutr 2015, in press
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>
- 4) Forslund K, et al., Nature 2015, 528, 262-266
- 5) Hur K Y, et al., J Diabetes Investig 2015, 6, 600-609