

大規模研究でのBMI、性別を調整したNAFLDにおける腸内細菌叢の検討



いいの ちから
飯野 勢

弘前大学医学部附属病院
講師

研究の目的、背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、日本人の2,000万人以上が罹患している国民病で、その一部が非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を経て、肝硬変、肝臓癌へと移行していく。B型肝炎やC型肝炎が治療できるようになった現在、今後の肝臓癌の主因となると考えられる。NAFLDの病態には多様な要因があるが、腸管と肝臓の連携免疫機構である Gut-Liver-axis の破綻が大きな原因であり、腸内細菌叢の変化を反映している。この破綻により、腸管透過性の亢進し、肝臓でのエンドトキシンの暴露を通してNAFLDへの病態進行が示されている。NAFLDの腸内細菌叢の変化も少数の報告があるが、結果に違いを認める。理由は、いずれも少数例の検討で、NAFLDの病態である肥満自体が、腸内細菌叢に影響するが、その調整が行われていないことが考えられる。

研究成果

本研究は、1,000人を超える大規模研究で、腸内細菌に影響を与える性別やBMIの調整を行った。1,148人を対象に次

図 1

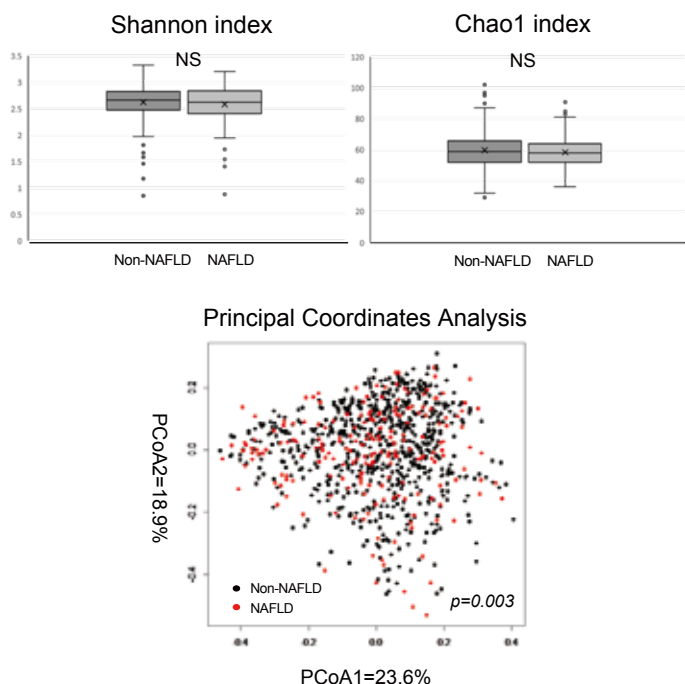


図 1. 多様性の評価
上図: NAFLD罹患者と正常者の腸内細菌のShannon indexとChao1 indexでの評価。
下図: 主座標成分解析でのNAFLD罹患者と正常者の腸内細菌叢の評価。

世代シーケンサーを用い16SrRNA遺伝子塩基配列より細菌叢を解析し、NAFLDと正常者の腸内細菌の特徴を評価した。NAFLDの診断は腹部超音波検査で脂肪肝を認め、肝炎ウイルス感染、飲酒、脂肪肝に影響を与える内服の除外を行って定めた。全体の23.5%にNAFLDを認め、NAFLDは正常者との腸内細菌叢の比較で、多様性ではβ多様性に、各菌種の割合では、2綱、2目、3科、3属 (*Fecalibacterium*を含む) で有意な違いを認めた。次に腸内細菌に影響を与える性別とBMIでマッチングを行い、検討した。腸内細菌の比較ではNAFLDで *Fecalibacterium* が有意な割合の低下を認めた。*Fecalibacterium* はLipopolysaccharidesと負の相関があることが示されており、NAFLDにおいて *Faecalibacterium* の減少は、腸管由来のエンドトキシンの上昇を示し、Gut-Liver-axisの恒常性の破綻が示唆された。

今後の展望

Faecalibacterium の増加がNAFLD発症、進展への抑制となる可能性がある。シンバイオティクスとして *Faecalibacterium* を調整することで肝の脂肪化、炎症、線維化の予防効果を検討して、治療法が確立していないNAFLDの今後の予防や治療に結び付けていく。

主な研究資金(直接経費)

JSPS 科研費 JP19K17387/2019年度～2022年度 /2,900,000円

図 2

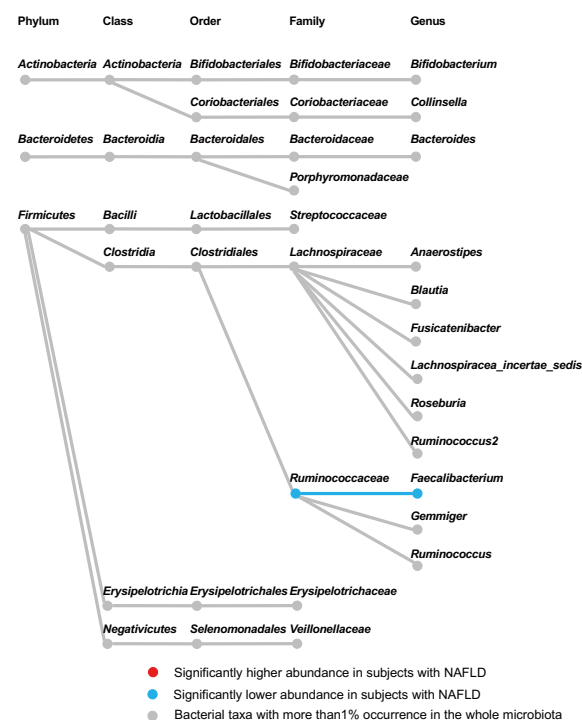


図 2. 腸内細菌叢の評価
性別、BMIで調整を行った後のNAFLD罹患者と正常者での腸内細菌叢の評価。腸内細菌の存在率の割合が1%以上であるものを表記。