

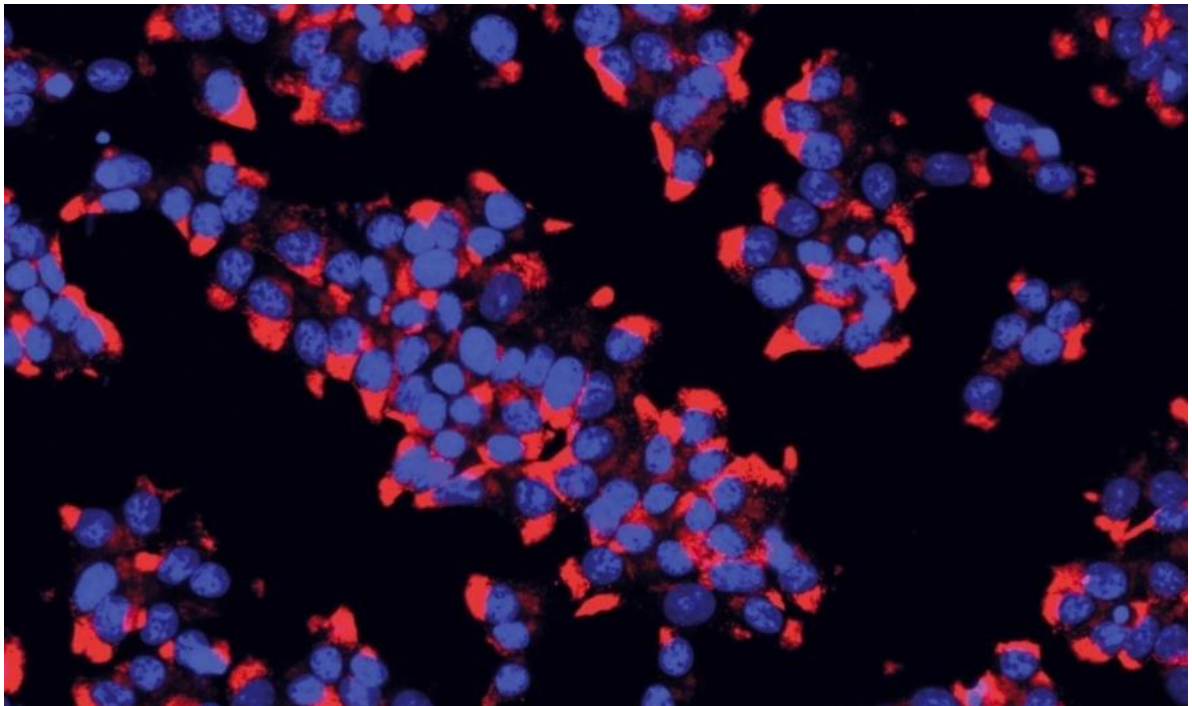
# 腸内細菌叢が糖尿病の発症に与える影響を解明

## —腸内細菌代謝物に着目した新たな治療法の展望—

### 概要

我が国では1千万人以上が糖尿病を患っており、有病率は今も上昇し続けています。糖尿病は心臓血管病の発症リスクの増加とも関連しており、大きな社会問題となっています。糖尿病関連遺伝子が持つ変異や環境の影響と腸内細菌叢の組成の違いが発症に影響を与えることが最近の研究で示されており、新たな予防・治療法の開発を通じた発症予防や患者の病態の改善は喫緊の課題です。京都大学大学院医学研究科の松田文彦教授、ドミニク・ゴギエ客員教授（パリ大学／フランス国立保健医学研究所）、島津製作所ライフサイエンス研究所の佐藤孝明所長、園村和弘研究員、京都大学スーパーグローバルコース医学生命系ユニットのマーク・ラスロップ特別招聘教授（マギル大学）らの国際共同研究グループは、腸内細菌が生成した代謝物の4-クレゾールが膵臓のインスリン産生ベータ細胞の増殖と機能の刺激を誘導し、1型および2型糖尿病に対する抑止効果を発揮することを発見しました。これらの結果は、腸内細菌叢を適切にコントロールすることで糖尿病の新たな予防や治療の道を開き、膨大な数の患者の状況を改善できる可能性を示す画期的な研究成果です。

本成果は、2020年2月19日に米国の国際学術誌「Cell Reports」にオンライン掲載されました。



膵臓のランゲルハンス島ベータ細胞（核を青色で染色）でインスリン（赤色で染色）が合成されている様子。Credit

Inserm/U845/UMRS975/EndoCells SARL

## 1. 背景

我が国では1千万人以上が糖尿病を患っており、予備軍を含めると2千万人であることが厚労省の国民健康・栄養調査で推計されています。糖尿病の有病率は今も上昇し続けており、高齢化の加速により今後もこの水準で推移すると考えられています。糖尿病は発症すると治癒することがなく、重症化による失明や、腎機能の低下が原因で人工透析を受けることとなります。人工透析にかかる医療費は1人あたり年間600万円で、我が国の総医療費の約2%（八千億円）が糖尿病性腎症の透析に使われています。糖尿病は心臓血管病の発症リスクの増加とも関連するため、大きな社会問題となっており、生活習慣の改善などの予防による予備軍の糖尿病発症を抑えたり、既に糖尿病を患っている人の進行を防いだりする対策が急務です。

最近の研究で、糖尿病の発症と関連する遺伝子が同定されており、また環境の影響と腸内細菌叢の組成の違いが発症に影響を与えることが示されていますが、その分子機構についてはまだ解明するべき点が多く残っています。

京都大学大学院医学研究科の松田文彦教授は、文部科学省のスーパーグローバル大学創生支援事業の支援を受けて、生活習慣病を含む慢性疾患のゲノム・オミックス解析の国際共同研究プロジェクトを立ち上げ、パリ大学／フランス国立保健医学研究所のドミニク・ゴギエ研究部長（京都大学大学院医学研究科外国人客員教授）、マギル大学・ゲノムケベックイノベーションセンターのマーク・ラスロップセンター長（京都大学スーパーグローバルコース医学生命系ユニット特別招聘教授）、質量分析技術で世界をリードする島津製作所の基盤技術研究所ライフサイエンス研究所の佐藤孝明所長、園村和弘研究員らと共同で、糖尿病の病態解明を進めてきました。

## 2. 研究手法・成果

研究グループはまず、質量分析による代謝物の網羅的測定パイプラインと効率的な解析手法を開発しました。これにより、数千人の数百の代謝産物の測定や変化の分析が可能となり、腸内細菌叢によって産生される分子を含む疾患と関連する代謝物を同定できるようになりました。この技術を用いて、成人糖尿病患者と対照群合わせて138人の血漿を用いた網羅的代謝物測定を実施し、体内に存在する代謝物の量的変化を分析しました。その結果、腸内細菌叢によって生成され特定の食品にも存在する有機化合物である代謝物4-クレゾールの血中濃度が対照群と比較して糖尿病患者で低いことを見出しました。

続いて、糖尿病と肥満のラットおよびマウスを用いて血中のブドウ糖濃度を調節するインスリンを分泌する膵臓ベータ細胞の機能および糖尿病の発症に対する4-クレゾールの効果を調べたところ、4-クレゾールによる刺激で肝臓の肥満と脂肪蓄積の減少、膵臓質量の増加、およびインスリン分泌と膵臓ベータ細胞の増殖の両方が得られることを発見しました。

糖尿病患者は病気の過程でベータ細胞が減少しますが、現在のところ膵臓のベータ細胞の増殖を刺激し、インスリン分泌を回復する機能を改善する治療法はありません。今回得られた結果は、低濃度の4-クレゾールによってベータ細胞に刺激が入り、糖尿病の改善につながる可能性が示されました。加えて腸内細菌によって生成された代謝産物を通じて腸内細菌叢がヒトの健康へ好影響を及ぼすことが確認され、糖尿病、肥満、脂肪肝などに対する新しい治療法の開発が強く期待されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

現代の医療では、治療法に関連する分子機構や作用機序がまだ十分に理解されていない、あるいは面倒で侵襲的な技術を伴うようなものでも、病気に対して治療効果があると見込めたら患者に新たな治療法として提供

されます。今後は、腸内細菌叢の微調整を可能にして特定の細菌の増殖を促進し、その細菌の代謝産物を治療効果の現れる量まで上昇させる治療アプローチを開発するとともに、今回の研究で確立した代謝物解析の技術を、難病をはじめとする多様な病気に適用して、疾患と関連する代謝バイオマーカーの同定を目指します。

#### 4. 研究プロジェクトについて

予算の出資者：

文部科学省スーパーグローバル大学創生支援事業

関連研究機関：

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

パリ大学 INSERM 研究ユニット 1124、ソルボンヌ大学・パリデカルト大学 INSERM 研究ユニット S1138

株式会社島津製作所基盤技術研究所ライフサイエンス研究所

パリ大学 CNRS 機能・適応生物学研究ユニット 8251

マギル大学・ゲノムケベックイノベーションセンター

インペリアルカレッジ医学部生体分子医学講座

レバノンアメリカン大学

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：The Natural Metabolite 4-Cresol Improves Glucose Homeostasis and Enhances  $\beta$ -Cell Function (天然の代謝物である 4-クレゾールはブドウ糖の生体恒常性と  $\beta$  細胞の機能を改善する)

著者：Francois Brial, Fawaz Alzaid, Kazuhiro Sonomura, Yoichiro Kamatani, Kelly Meneyrol, Aurélie Le Lay, Noémie Péan, Lyamine Hedjazi, Taka-Aki Sato, Nicolas Venteclef, Christophe Magnan, Mark Lathrop, Marc-Emmanuel Dumas, Fumihiko Matsuda, Pierre Zalloua, Dominique Gauguier

掲載誌：Cell Reports DOI：https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.066