

## シンポジウム 2-4

## 慢性腎臓病 (CKD) と腸内細菌叢

### Chronic kidney disease and gut microbiota

阿部高明

東北大学医工学研究科・医学系研究科

Takaaki Abe

Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering,

Tohoku University Graduate School of Medicine

肥満, 糖尿病, 炎症性腸疾患などの多くの病態に腸内細菌叢の異常である “dysbiosis” が関与することが解明され, 腎不全においても dysbiosis が起きていることが近年明らかとなった. 腎不全では腸内環境の悪化に伴い腸管バリア機能の低下, 腸管粘膜障害, 腸管機能の低下と腸管由来尿毒素の蓄積が引き起こされる. この状態がさらに慢性腎臓病を進行させ, 腎死亡のみならず心血管障害を引き起こす腸腎連関が提唱されている. 特に代表的な尿毒症物質であるインドキシル硫酸, パラクレスル硫酸, トリメチルアミン N オキシドは, 100%腸内細菌で蛋白質を原料として作られ, 腎機能低下時に体内に蓄積し, その血中濃度が腎死や生存率と著明に相関することが知られている. したがって, 慢性腎臓病 (CKD) のなかで特に進行した腎不全時の蛋白質摂取を制限する意味は, 腎臓を保護するという目的の他に, 尿毒症物質の産生を抑制するという意味もあると考えられる. さらに, 慢性便秘は CKD の発症の独立した危険因子であることが最近報告され, CKD の病態には腸内細菌叢の dysbiosis が関与することが明らかとなり, その是正が新たな CKD の治療介入法となりうることを示された.

我々は, 腸内細菌叢の dysbiosis が腎不全の病態および尿毒症物質蓄積に与える影響を明らかにするために, 次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析法およびキャピラリー電気泳動—質量分析法を用いた血中・便中の尿毒症物質のメタボローム解析法を用いて腎不全時の腸内環境変化と病態との関連を検討した. また, 腸内細菌の存在しない無菌腎不全マウスと通常飼育の SPF 腎不全マウスを比較することで, 腎不全病態下での腸内細菌の尿毒症物質蓄積への関与を検討した. 腸内環境に作用する種々の薬剤投与の効果の検討を行なった. さらに, 慢性便秘症治療薬は腎不全マウスにおける腸内環境および腸内細菌叢を変化させることで, 血中のインドキシル硫酸やトリメチルアミン N オキシドなどの尿毒症物質を減少させ, また腎臓内の線維化, 炎症を軽減し, 腎機能障害の進行を抑制した. 一方, 無菌マウスでは確かに腎不全時に起こる尿毒症物質の蓄積は抑制されるが, 腎機能も良くないことから, 腸内細菌叢内のバランスが腎機能保護には重要と考えられる.