

シンポジウム 2-3

NAFLD と腸内細菌
Microbiome in NAFLD

中島 淳

横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学教室

Atsushi Nakajima

Department Gastroenterology and Hepatology,

Yokohama City University Graduate School of Medicine

非アルコール性脂肪肝疾患 (Non Alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD) は、世界的に全人口の 25% が罹患する肝臓疾患最多の疾患で、慢性肝炎から肝硬変や肝臓がんに限るのみならず、欧米での死因のトップは心血管イベントであり、心疾患で亡くなる肝臓病という側面も併せ持つ疾患である。本疾患の発症進展には過栄養や肥満、糖尿病などの生活習慣病的因子に加え、腸内細菌、特に腸管由来のエンドトキシンの関与を示唆するエビデンスが提示されている。我々は、これまで通常健康人の肝臓では病的意義のない微量エンドトキシンの肝臓への暴露が脂肪肝を有すると過剰に応答して肝炎を起こすことを報告してきた (Imajo K, *et al.* Cell Metab. 2012)。我々は、エンドトキシンの供給源である腸内環境、特に腸内細菌の異常や腸内細菌由来のエンドトキシンの腸管外への漏出のバリアである腸管透過性の異常を、健康者 (HC) 68 例、肝生検で診断した NAFLD 患者 133 例を軽度線維化群 (NAFLD F0-2) 77 例と、高度線維化群 (NAFLD F3-4) 56 例の 2 群に分類し、線維化進展に関わる腸内細菌叢と腸内代謝産物の解析、患者の腸管透過性さらには血清エンドトキシンなどの解析を行った。

菌叢解析において、線維化進展に伴い *Faecalibacterium prausnitzii* (F.P.) の有意な低下を認めた。F.P. の低下は患者の腸管透過性と有意に相関し、患者血清のエンドトキシンレベルと有意な相関を示した。マウス NAFLD モデルを用いた検討では、F.P. は腸管透過性の改善維持に重要な働きをしていることが示された。さらに予測メタゲノム解析の結果から、NAFLD F3-4 群では、HC 群、NAFLD F0-2 群と比較しビタミン B6 (VB6) 代謝の低下を認めた。さらに便中メタボローム解析の結果、HC 群に比較して NAFLD 群でピリドキサミン、ピリドキシンといった VB6 代謝産物の有意な低下と主要最終糖化産物であるカルボキシメチルリジン (CML) の有意な増加を認めた。実際に、患者血清では線維化進展とともに血清 VB6 が低下し、血清 CML の増加を認めた。また NAFLD 動物モデルでは、VB6 欠乏食負荷では著明な脂肪肝の悪化を呈することから患者で認められた VB6 の欠乏は、結果ではなく原因として病態に対して促進的に作用すると考えられた。これまで腸内細菌と疾患との関係は、病態異常と直接かわる因子との関連性を直接示すエビデンスはなかなか得られていなかったが、今回我々は、NAFLD では F.P. の減少が腸管透過性の亢進および、おそらくその結果血清エンドトキシンの増加と関係していること、腸内のビタミンなどの代謝異常が CML 等の酸化ストレス物質を増加させ、病態進展に強くかわっていることを示すことができた。腸管内の腸内細菌の異常と本来バリア機能を発揮すべき腸管壁のバリア機能の異常が相まってエンドトキシンのみならず、病的代謝物質の血清への移行を容易にしていることが NAFLD 病態に重要であると考えられた。