

IBDにおけるマイクロバイオーム最前線

Medical
Scope

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)

吉松 裕介 Yusuke Yoshimatsu (助教)

水野 慎大 Mizuno Shinta (専任講師)

金井 隆典 Takanori Kanai (教授)

● ABSTRACT ●

炎症性腸疾患 (IBD) は再燃寛解を繰り返す慢性炎症性腸疾患で、原因不明であるが、遺伝的素因・環境因子・腸管免疫が複合的に関与して発症することが想定されている。なかでもその疾患の病態の中心と考えられてきた腸管免疫をターゲットにした免疫統御療法がIBD治療の中核となっている。近年、次世代シーケンサーを用いた解析により、腸内細菌叢が、IBDの複合的要因のいずれとも関連があることが明らかになった。新たな治療ターゲットである腸内細菌叢に着目してさまざまな研究が行われており、いまだIBDの治療法としての確立には至っていないが、今後の検討次第では、特に既存治療抵抗例や不耐例のIBD患者にとって光明となりうるであろう。

はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は狭義には、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) とクローン病 (Crohn's disease : CD) に大別され、消化管に慢性、再発性に炎症を生じる疾患である。わが国のIBD患者数は20世紀後半から急増しており、UCで18万人、CDで7万人と推計されている。ライフイベントの多い若年層をピークとして発症し、再燃と寛解を繰り返すため、病状によっては就学・就業に支障をきたすことも少なくない。IBDの発症原因は不明であるが、先進国と比較して発展途上国では罹患率が少ない傾向にあることや、数多くのIBDの疾患感受性遺伝子が報告されていることなどから、IBDは遺伝的素因・環境因子・腸管免疫が複合的に関与して発症する多因子疾患と考えられてきた。

一方で、遺伝的素因や環境因子により腸内細菌叢が影響を受けることや、また、腸内細菌叢がIBD患者において健常者に比べて大きく変化していることが近年報告されており、腸内細菌叢の変化がIBD発症の重要な因子の1つである可能性が示唆されている。このことからこれまでの治療の中心であった免疫統御療法に加え、腸内細菌叢の菌種構成や菌種数・菌数の異常 (dysbiosis) の改善を目的とした治療法が注目を集めている。

本稿では、IBDの病態における腸内細菌の関与についての最新の情報を含めて概説する。

IBDにおける腸内細菌叢の特徴

ヒトの消化管には1,000種を超える菌種が口腔内から肛門に至るまで総数で約100兆個生息し、これはヒトの細胞数の60兆個を超えている¹⁾。腸内細菌叢としては主に4つの門 (Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Acinetobacteria) の細菌から構成され、全体の80~90%をFirmicutes門、Bacteroidetes門が占めている。

腸内細菌は生着する臓器により細菌数・種類が大きく異なることが報告されている²⁾。原因としては、pHや酸素濃度などが考えられており、たとえば、胃においては胃酸による低pH環境において生着可能な菌のみが存在しており、小腸においては抗菌ペプチドの分泌や消化管蠕動が盛んであるため、細菌量は少ない。また、大腸においては酸素濃度が著明に低下していることから、嫌気性菌の*Clostridium*属細菌や*Bacteroides*属細菌が多く生息して、食物繊維から短鎖脂肪酸を産生しており³⁾、短鎖脂肪酸が大腸内のpHを下げ、大腸上皮の栄養源となっている。

腸内細菌の解析において、従来は組織PCR (polymerase chain reaction) や血清ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) を用いて健常者と比較するメタ解析が行われてきた。同解析により、牛や羊などの反芻類において慢性肉芽腫性腸炎 (ヨーネ病と呼ばれるヒトのIBD類似の腸炎) を引き起こす*Mycobacterium*