

第14回
日本臨床腸内微生物学会
総会・学術集会

プログラム・抄録集

発行日 平成23年8月

会長 岩田 敏 (慶應義塾大学医学部 感染制御センター)
事務局 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部 感染制御センター内
第14回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会事務局
TEL:03-3353-1211(代) 内63913 FAX:03-5363-3711
E-mail: flora-14th@hotmail.co.jp

主催：日本臨床腸内微生物学会

教育講演 2

「炎症性腸疾患と腸内細菌」

慶應義塾大学医学部 消化器内科

金井隆典、日比紀文

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD)には潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC)とクローン病 (Crohn's disease; CD)があり、本邦において累積患者数は急激に増加している。発症原因として遺伝学的因子に加え、戦後の急激な衛生、環境の因子が複合して病態を形成しているものと推定される。また、近代化はヒトと共生する腸内細菌社会も激変していることが推定される。結果、IBDは慢性の免疫亢進異常が主に腸管に起き、主に免疫細胞から産生されるサイトカインが深く関与することがこれまでの研究から明らかとされている。これら炎症性サイトカインを産生する細胞の免疫異常として、マクロファージ、樹状細胞といった原始的な自然免疫 (innate immunity)系の異常と Th1、Th17リンパ球といった高等な獲得免疫 (acquired immunity)系の異常が明らかとされてきた。重要なことはこれらの免疫異常と腸内細菌パターンの異常は密接に関連しているようである。すなわち、ヒト一個体を構成する細胞数よりはるかに大量に存在する腸内細菌に対して自然免疫系が異常活性化し、引き続く Th1 や Th17 細胞の活性化が IBD の免疫異常の本体と考えられている。なぜ、ヒトと腸内細菌の間で健康人では停戦状態を維持しているのが、IBD では破綻するのは未だに解明されていない。最近の GWAS 研究によって、驚くべきことに、多くは腸内細菌との反応を司る分子群、たとえば、NOD2、ATG16L1などに IBD 疾患感受性遺伝子が集中していることもわかってきた。実際に、腸内細菌が存在しない無菌 (Germ free)状態では IBD 動物モデルは腸炎を発症しない。さらに、ある特定の腸内細菌のみが存在するマウス (Gnotobiotic mice)の研究も盛んに行われており、特定に腸内細菌が特定のヘルパー T 細胞を選択的に誘導していることもわかってきた。すなわち、実は、宿主のヒトは腸内細菌を選択的に飼育していたのではなく、腸内細菌によってヒト免疫系は精巧に支配されているのかもしれない。実際、これまでに我々は活動期 IBD 患者と健康人の糞便から腸内細菌プロファイルを分子生物学的に検出してきたが、驚くべきことに、IBD では免疫を抑制するリンパ球を選択的に誘導する腸内細菌群が減少し、治療介入による寛解化によってこれらの腸内細菌は正常化することを見出している。本講演では IBD と腸内細菌と免疫異常に関し、最新情報も含めわかりやすく解説したい。

UC 130人 > 15~160人
 CD 30人
 34代 アイゼンハワー クローン病 500
 35代 ケネディ UC 500
 1000人

IL-10 炎症抑制子
 TNF-α 炎症起す
 IL-6
 IL-1β

β fragilis の PSA を介して大腸癌の発症を抑制する。

教育講演 3

「漢方薬医学と腸内細菌叢」

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター

渡辺賢治

わが国では医師の 83.5%が日常診療に医療用漢方製剤を用いる時代となり、漢方は医療の中で欠かせない存在になっている。漢方薬の薬効発現は腸内細菌を巧みに利用しており、逆に腸内細菌叢が漢方薬の薬効発現に大きな影響を及ぼす。

漢方薬の成分の中でも、配糖体といわれる成分は腸内細菌叢との関係がよく研究されているものである。甘草に含まれるグリチルリチンは、腸に達してから細菌の持つグルクロニダーゼによってグルクロン酸がはすされて初めて吸収されるので、血中濃度のピークは6から12時間である。甘草は日常診療に用いられる漢方薬の7割に含まれており、しばしば漢方薬の重複により偽アルドステロン症が懸念される生薬である。単独の漢方薬でも芍薬甘草湯などには1日量として6g含まれており、それだけで偽アルドステロン症を呈する恐れがある。

一般的には1日量が2.5gを越えると注意を要するが、腸内細菌によるグリチルリチンの代謝には個人差があり、1日6gを摂取しても起こさない場合もあるし、逆に2gくらいでも電解質異常を来す場合があるので注意が必要になる。

これは漢方薬が腸内細菌による影響を受ける場合であるが、逆に漢方薬が腸内細菌叢そのものを変化させ、薬効発現に関与していることも知られてきた。たとえば十全大補湯を用いた実験では、肝臓の部分切除によるアンモニアの上昇を抑えたが、肝機能そのものに対する影響ではなく、腸内細菌の安定化作用によるものであることが分かった。菌の詳細を明らかにすることは困難であったが、少なくともアンモニア産生菌の代表であるバクテロイデスが十全大補湯により抑制されていたので、十全大補湯の抗アンモニア上昇作用はアンモニア産生腸内細菌の抑制によるものと推察された。また十全大補湯をマウスに2週間投与すると腸管の遺伝子発現が変化する。その中で、熱ショック蛋白 (HSP70 および HSP105) は、十全大補湯の投与により、小腸、大腸、肝臓において発現が低下した。この低下は腸内細菌の存在しない無菌マウスにおいては観察されない。腸内細菌叢の変化を T-RFLP による解析を行ったところ、増加するピークは *Lactobacillus Johnsoni* であったが、減少するピークはクローニングの結果マイコプラズマ属の未同定菌であることが判明した。

このように腸内細菌叢と漢方薬の効果には密接な関連があり、腸内環境を整えることが、漢方薬の薬効を最大限に引き出すために必要と考えられる。