

218 腸内細菌を介した糖尿病性腎症の治療	阿部 高明
-----------------------	-------

【目的】 本邦における透析患者の最多原疾患は糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) であり全体の約 4 割を占める。透析導入患者数の抑制のためには糖尿病患者の中で末期腎不全に進展するリスクが高い患者を早期に見極め、積極的に治療することが重要である。これまでに報告者は①腸内細菌が産生に関わるフェノールの代謝物であるフェニル硫酸が DKD の原因物質の 1 つであること、②糖尿病患者を対象にしたヒトの臨床研究の結果からフェニル硫酸は DKD 増悪の予測因子であること、③フェニル硫酸産生を抑えるとアルブミン尿と腎機能が改善することからフェニル硫酸を低下させることが DKD の新たな治療法開発のターゲットとなり得ることを報告してきた。従ってこの是正が新しい DKD の治療法となりうると考えられた。

【方法】 ヒト糖尿病患者糞便中のフェノール産生菌の単離とその酵素の精製、それを用いた酵素発現系を用いてヒトにおけるフェノール産生メカニズムの解明と阻害薬の探索を行い、糖尿病性腎症の発症予防と治療法の探索を行った。併せて便のショットガンメタゲノム解析を行い糖尿病患者に特有な菌叢、代謝経路解析とヒトゲノム解析法の開発を行った。

【結果】 ヒトでフェノール産生菌 7 種についてフェノールの産生とゲノムからフェノール産生酵素 (tyrosine phenol-lyase : TPL) の遺伝子を増幅し、すべての組換え大腸菌でフェノールの遊離を同定した。またフェノール産生阻害剤を検索し、植物に含まれている数種類の化合物群に強い非競合阻害的 TPL 阻害活性を同定し特許申請を行った (特願 2021-033128 出願日 2021/03/03)。同様にトリプトファンからインドールを産生するトリプトファンインドールリアーゼ (TIL) の酵素阻害活性を抑制する 4 つの化合物がインドールの産生を抑制することも明らかとなった (特許申請準備中)。一方、大正製薬が開発した SGLT1 阻害薬剤の一つである SGL5213 に、フェニル硫酸と動脈効果の原因物質であるトリメチルアミン-N-オキシドの血中濃度の低下作用と腎機能改善効果を見いだした。糖尿病性腎症患者のメタゲノム解析と糖尿病患者 362 人の血中メタボローム解析から尿毒症物質と腸内細菌の有意な相関を認め、そのうち正の相関を示したものは 14 種、負の相関を示したものは 7 種が同定された。またヒトの菌叢解析から血中フェニル硫酸濃度と相関する菌種 1 種類、また同じく腸管由来の尿毒素である p-クレシル硫酸濃度と正の相関を示す菌種 2 種類、負の相関を示す菌種 2 種類が同定された (特許申請準備中)。患者糞便のショットガンメタゲノム解析から、フェノール産生経路に属する遺伝子系路を検索したところ、糖尿病になると腸内環境で X 遺伝子の存在量が増大する傾向があり、今後検体数を増やして検討する予定である。さらに糞便中の DNA のヒトゲノムマップ率を検討した結果、糞便中の DNA は血液検体と比べて 1/200 のリード数であったが 6 割弱はヒト由来であった。これらのデータから宿主ミトコンドリア情報を解析する手法を開発した。フェニル硫酸は食事に含まれるチロシンから腸内細菌によって作られる代謝物であり、血液中のフェニル硫酸濃度は 2 年後の糖尿病性腎臓病の悪化を予測する因子である。さらにフェニル硫酸はそれ自身が毒性を持つ悪化要因である。従ってその血中濃度を測り、その値が高いヒトはチロシンを中心とした低アミノ酸に着目した栄養指導、プレバイオティクス・プロバイオティクスを用いて複合的に介入を行うことで腎不全への進展が抑えられる可能性が示唆された。

フェノール産生抑制による包括的糖尿病性腎症の診断と治療 (PS=フェニル硫酸)

