

News Release



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



北里大学
KITASATO UNIVERSITY

平成30年11月2日

各報道機関文教担当記者 殿

腸内細菌が産生するD型アミノ酸の新たな腎臓保護効果を発見 ～腎臓と腸管・腸内細菌叢をつなぐ新たな全身ネットワーク～

金沢大学医薬保健研究域医学系の和田隆志教授と大学院医薬保健学総合研究科医学博士課程の中出祐介さんは、早稲田大学理工学術院の服部正平教授、国立研究開発法人理化学研究所の須田互研究員、岡山大学大学院環境生命科学研究科の森田英利教授、九州大学薬学研究院の浜瀬健司教授、北里大学薬学部の本間浩教授の研究グループとの共同研究により、**生命現象のさまざまな局面において重要な生理機能を有する可能性のあるD-アミノ酸が、腎臓と腸内細菌において産生されるとともに、腎臓保護効果を示す仕組みを世界で初めて明らかにしました。**

近年、腸内細菌叢（※1）がヒトの健康と関係し、さまざまな病気で変化することが報告され注目されています。しかしながら、その詳細な調節の仕組みに関しては不明な点が多く、未知の領域となっています。本研究により、腎臓が障害を受けた際に腸内細菌叢が変化する腎・腸連関があることと共に、腸内細菌からD-アミノ酸が産生され、血液を介して腎臓を保護する仕組みを明らかにしました。さらにD-アミノ酸は、長らくその産生場所や機能などが不明でした。本研究で、腎臓病に伴い腸内細菌叢が変化すること、少なくとも腎臓病に関連するD-アミノ酸の主たる産生部位は腸内細菌叢であること、およびD-アミノ酸を介して腎臓保護効果を示すことなどを明らかにしたことにより、これまでの謎の解明に新たな解釈を与える可能性もあります。

本研究で得られた知見は将来、腎臓病で発症するさまざまな全身疾患の成り立ちの理解を深めることにつながるとともに、**D-アミノ酸を標的とした新規の腎臓病に対するバイオマーカーや治療薬開発へ活用されることが期待されます。**

本研究成果は、2018年10月18日（米国東部標準時間）に米国科学誌「The Journal of Clinical Investigation Insight」のオンライン版に掲載されました。また、新規の急性腎障害診断バイオマーカー候補として特許出願も行いました。

【研究の背景】

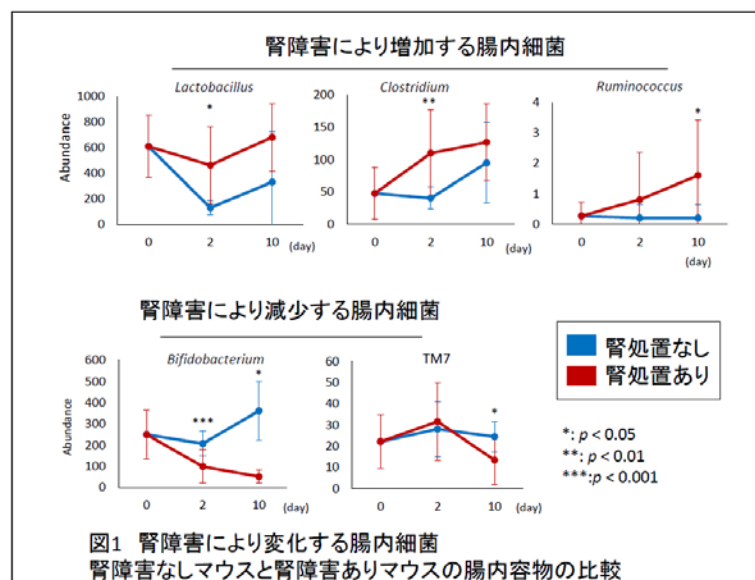
腎臓は、尿を作り老廃物を体外へ排出するだけの臓器ではなく、全身の臓器と連携して生体のホメオスタシス（※2）を維持しています。たとえば、さまざまなホルモンを産生することにより、骨髄から赤血球を産生させたり、ビタミンDを活性化して骨を丈夫にしたり、血圧の調整なども行います。さらに近年では、寿命そのものにも影響することも分かってきました。しかしながら、腸管（腸内細菌叢）との関連については、詳細は不明なままでした。

また、生体のタンパク質の構成要素となるアミノ酸には、L-アミノ酸とD-アミノ酸の2つが存在します。これまで一般的にアミノ酸と言われるのは、L-アミノ酸か、この2つを識別していない状態のものを意味していました。近年の分析技術の発達により、生体内の約20種類全てのアミノ酸をL-アミノ酸とD-アミノ酸に識別できるようになりました（識別されたアミノ酸をキラルアミノ酸と呼ぶ）。L-アミノ酸とD-アミノ酸は、右手と左手の様に構造は同じであり、分子の形はお互いを鏡で映したような関係にあります。興味深いことに、同じ構造ですが性質が大きく異なります。L-アミノ酸は、全ての生命の構成成分であるタンパク質の材料になります。他方、D-アミノ酸の機能や産生部位など多くが不明であり、その解明が望まれていました。

【研究成果の概要】

本研究では、腎臓が多臓器と連携して生体のホメオスタシスや体内環境を維持していることに着目し、まだ詳細が分かっていない腸管（腸内細菌叢）との関連を解明することを目標に取り組みました。まず、通常マウスに急性腎障害処置（※3）を行い、腸内細菌叢が変化するかを確認しました。その結果、特定の腸内細菌が変化することが確認できました（図1）。さらに、腸内細菌を持たない無菌マウスに急性腎障害処置を行うと、通常マウスに比べ、腎障害がより悪くなりました。この障害は、正常な腸内細菌叢を持つ通常マウスの便を無菌マウスに移植することによって改善しました。以上より、腎障害に伴って、腸内細菌叢が変化し、腎臓に対して何らかの保護的な因子が腸内細菌から産生されていることが示唆されました。

次に、腸内細菌から産生される腎臓病に関連する因子を同定するために、キラルアミノ酸網羅解析を行いました。腸内細菌（腸内容物）からは、さまざまな種類のD-アミノ酸が検出できましたが、興味深いことに腎臓では、D-セリンのみ検出されました（図2a）。この結果、D-セリンは、腎障害を起こしたマウスの腸内細菌から産生され、血液を介して腎臓へ到達することが分かりました（図2b）。



加えて、無菌マウスの腸内容物からはD-セリンが検出されないことから、腸内細菌が腎障害に反応して産生していることが分かりました。また、腎臓内のD-セリン関連代謝酵素も障害後の腎臓でD-セリンを増加させる働きをしました。以上より、障害後の腎臓では、腸内細菌由来D-セリンに加えて腎臓によるD-セリンの合成亢進により腎臓内のD-セリン濃度が上昇することを明らかにしました。

さらに、腸内細菌由来D-セリンの腎臓への作用を調べるために、飲水にD-セリンを溶かして通常マウスに投与しました。D-セリンを投与したマウスは、投与していないマウスに比べて、急性腎障害処置後の障害が軽度であることが分かりました。また、通常マウスの体内のD-セリンを減少させて急性腎障害処置を行うと、D-セリンを減少

させていない通常マウスに比べて腎障害が悪くなりました。このことから、D-セリンは急性腎障害後の腎臓に対して保護的に働くことを明らかにしました。

最後に、ヒトの急性腎障害患者でも同様の仕組みが存在するかを確認したところ、ヒト急性腎障害患者の血液中のD-セリンは、健常者に比べて高い値を示し、腎臓病の指標の1つであるクレアチニンと高い相関を示しました。

このように、腎障害に反応する腸内細菌が存在し、この腸内細菌は腎保護効果のあるD-アミノ酸を産生し、血液を介することで腸から遠くに離れた腎臓へ影響を及ぼす仕組みが明らかになりました（図3）。

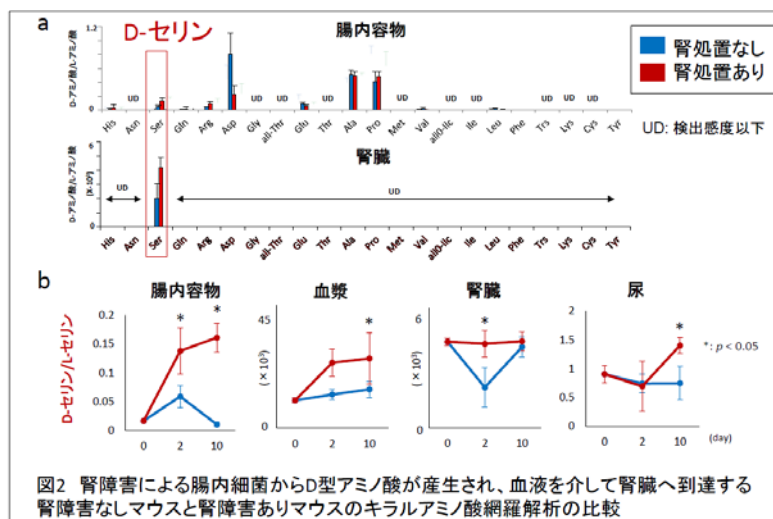


図2 腎障害による腸内細菌からD型アミノ酸が産生され、血液を介して腎臓へ到達する腎障害なしマウスと腎障害ありマウスのキラルアミノ酸網羅解析の比較

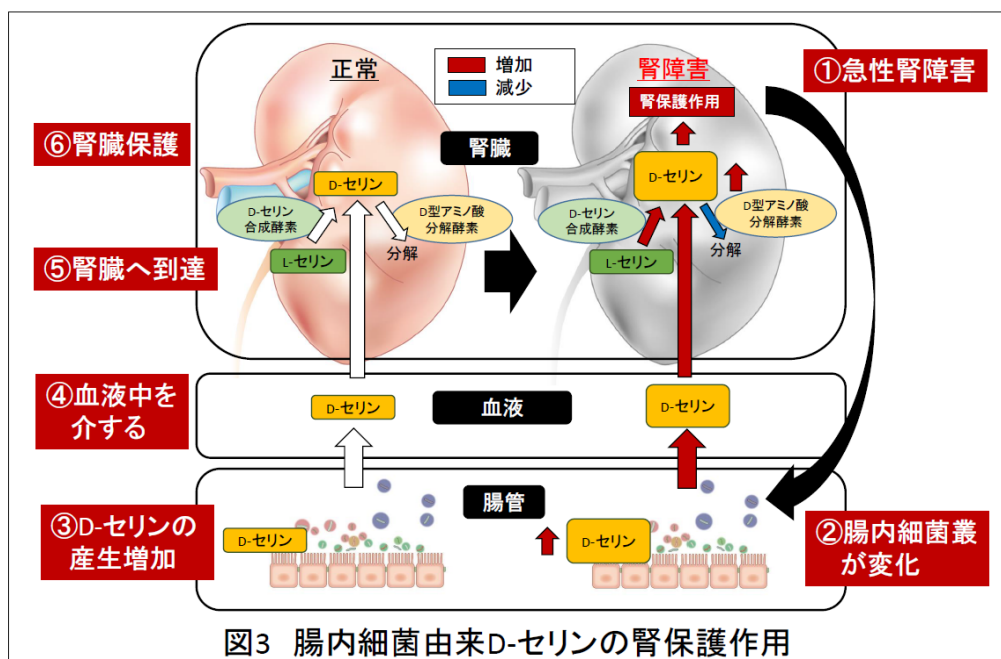


図3 腸内細菌由来D-セリンの腎保護作用

【今後の展開】

本研究では、腎臓と腸内細菌が D-アミノ酸を介して関連する仕組みを明らかにしました。また、急性腎障害により変化する腸内細菌叢のゲノム解析情報の公開、ならびにキラルアミノ酸解析情報の公開を行ったことで、腎臓と腸内細菌叢研究、キラルアミノ酸研究の進展に寄与すると期待されます。

今後は、急性腎障害により変化する D-アミノ酸が、これまで報告されているバイオマーカー（※4）より早期に反応するか、また慢性腎臓病などその他の腎臓病でも同様の仕組みが存在するのかなどを明らかにする必要があります。

将来、D-アミノ酸を用いた腎臓病に対する新しいバイオマーカーや治療薬開発の基盤として本研究成果が利用されることにもつながると期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

また、腸内細菌叢解析は、早稲田大学理工学術先進理工研究科の服部正平教授、国立研究開発法人理化学研究所の須田互研究員、岡山大学農学部の森田英利教授の協力をを受けて実施しました。キラルアミノ酸網羅解析は九州大学大学院薬学研究院の浜瀬健司教授、株式会社資生堂の協力をを受けて実施しました。腎臓内のアミノ酸関連代謝酵素の解析は、北里大学薬学部の本間浩教授の協力をを受けて実施しました。

【掲載論文】

雑誌名 : The Journal of Clinical Investigation Insight

論文名 : Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury
(腸内細菌由来 D-Serine の腎保護効果)

著者名 : Yusuke Nakade, Yasunori Iwata, Kengo Furuichi, Norihiko Sakai,
Takashi Wada, 他, 計 28 名
(中出祐介, 岩田恭宜, 古市賢吾, 坂井宣彦, 和田隆志, 他 計 28 名)

URL : <https://insight.jci.org/articles/view/97957>

【用語解説】

※1 腸内細菌叢

腸内に生息するさまざまな細菌が 1 つずつではなく、集団で生態系を作りお互いに作用したり、生体から影響を受けたり、生体へ影響を及ぼしたりする細菌の集団。健康人

では、保有している菌や菌が持つ作用などはほぼ一定と考えられている。他方、病気になった場合には腸内細菌叢が変化し、生体へさまざまな影響を及ぼしていると考えられている。

※2 生体のホメオスタシス

恒常性ともいい、体の中の環境を一定の状態に保ち続けようとする仕組みのこと。

※3 急性腎障害処置

腎臓病には大きく分けて急性期と慢性期の障害があり、このうち、急性期の腎障害を人為的に誘発させる手術処置のことをいう。マウスの腎臓につながる血管を一時的にクリップで挟み、腎臓に血液が流れない状態を作った後に、クリップを開放することでヒトの急性腎障害と類似したマウスモデルが作成できる。

※4 バイオマーカー

体の状態を評価する指標。例えば、血液などで測定する。腎臓病では、クレアチニンや eGFR などが腎機能を反映することが知られている。

【本件に関するお問い合わせ先】

■ 研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
和田 隆志（わだ たかし）
TEL：076-265-2000(内線番号 2499)
E-mail：twada@m-kanazawa.jp

【広報担当】

金沢大学総務部広報室広報係
嘉信 由紀（かしん ゆき）
TEL：076-264-5024
E-mail：koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係
上山 聡子（うえやま さとこ）
TEL：076-265-2109
E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

岡山大学総務・企画部広報・情報戦略室

TEL : 086-251-7292

E-mail : www-adm@adm.okayama-u.ac.jp

学校法人北里研究所総務部広報課

TEL : 03-5791-6422

E-mail : kohoh@kitasato-u.ac.jp