

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	末期腎不全患者における腸内微生物叢の変化と各透析治療の臨床的効果との関連
所属機関	大阪公立大学大学院医学研究科ゲノム免疫学
氏名	宮岡 大知
<p>背景:近年、CVDの基盤病態として inflammaging が提唱され、その背景として腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)や、疾患の病態に直接的に関わる腸内共生病原菌(pathobiont)の存在が注目されている。これまでに血液維持透析(HD)患者において dysbiosis と総死亡の関連は示されているが、その病態メカニズムは明らかではなく、具体的な腸内微生物叢の報告は少ない。本研究では、HD患者に特徴的な腸内微生物叢を明らかにし、CVDの進展に係る指標との関連を調べることを目的とした。</p> <p>方法:2022年3月から8月までの間に愛仁会井上病院にてリクルートしたHD患者39例および、年齢と性別をマッチさせた健常対照群21例を対象とした。血液試料を用いてMBDや慢性炎症関連指標を測定し、糞便試料を用いて腸内微生物叢のメタゲノム解析を行った。</p> <p>結果:健常対照群と比較してHD治療群では、CaPi積、血清FGF23、IL-6濃度の有意な上昇を認め、血清IL-6濃度が、血清FGF23濃度の独立した説明因子であった($\beta = 2.025$, $p = 0.048$)。またHD治療群では、PBMCでのCD14、TLR4遺伝子発現量の有意な上昇を認めた。血清LPS濃度は2群間で有意差を認めなかったが、TLR4遺伝子発現量と正に相関し、血清FGF23濃度が、血清LPS濃度とは独立したTLR4遺伝子発現量の説明因子であった($\beta = 2.350$, $p = 0.023$)。糞便の16s rRNA解析において、2群間でβ多様性および上位20属のうち、8つの phylotype での差異(<i>Ruminococcus_B</i>, <i>Blautia_A_141781</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Bacteroides_H</i>の有意な増加、<i>Megamonas</i>, <i>Dorea_A</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Megasphaera_A_38685</i>の有意な低下)を認めた。さらに種レベルの解析から、HD患者では <i>Ruminococcus gnavus</i> (<i>R. gnavus</i>)の構成割合が有意に増加しており、年齢、性別、BMI、血清Alb濃度で調整後も、HD患者と関連することが分かった (Odds ratio 1.58, $p = 0.020$)。実際に <i>R. gnavus</i> の構成割合は、血中MBD指標や炎症マーカーと正の相関を示した。</p> <p>結論:透析患者においてMBDと慢性炎症状態は関連して存在し、特に透析患者の糞便中で増加していた <i>R. gnavus</i> との関連が示唆された。今後、得られた細菌の配列から同定できた遺伝子を機能データベース(KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)で相同検索することにより、代謝系やシグナル伝達系におけるパスウェイをはじめとするさまざまな遺伝子機能解析を行う予定である。また、アデニンおよび高リン食負荷によるCKD-MBDモデルマウスを用いて、特定の腸内細菌による慢性炎症の惹起を介したMBDへの影響を検証していきたいと考えている。</p>	