

Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nakade, Yusuke メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00055875

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

第17回 高安賞最優秀論文賞受賞

論文 「Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury」
 The Journal of Clinical Investigation Insight 2018;3(20):e97957.
[https://doi.org/10.1172/jci.insight.97957.](https://doi.org/10.1172/jci.insight.97957)

「D-セリンを介した腎腸連関機序の解明」

中出 祐介 (なかで ゆうすけ)

はじめに

急激に腎機能障害が進む急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) は、超高齢化社会を背景としたクリティカルケアなどの増加により、その患者数は増加している。これまでAKIの病態は一過性で、予後良好と考えられていたが、引き続き慢性腎臓病のリスクであることが判明した。さらに、多臓器障害を併発し、生命予後にも関わる疾患でもあり、AKIの病態の理解と対策は、重要な課題である。

近年、腸内細菌叢が、生体の恒常性維持に関連し、細菌叢の破綻が種々疾患の発症・進展に関与していることが明らかとなってきた。短鎖脂肪酸、インドール誘導体、ポリアミンなどの腸内細菌由来代謝産物が、末梢臓器の恒常性と疾患発症に関与することが示唆されている。慢性腎臓病の病態においても、腸内細菌叢から産生された尿毒症物質などが、腎及び他臓器の障害に関与することが示されている¹⁾。近年、これら腸内細菌叢の代

謝産物の一つとして、D-アミノ酸が注目されている²⁾。しかしながら、腎疾患における腸内細菌叢と代謝産物であるD-アミノ酸の関与については、いまだ明らかではない。そこで我々は、腎疾患に腸内細菌叢とD-アミノ酸が関与していると仮説を立て検討を行った。

腎腸連関

AKIにおける腸内細菌叢 (腸管) の変化を検討するために、腎虚血再灌流障害 (I/R) によりAKIモデルマウスを作成し評価した。I/R2日目と10日目に腸内細菌叢の16S rRNA網羅解析を行ったところ、腸内細菌叢の量、組成が変化すること (dysbiosis) を確認した (図1 a)。 *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* など特定の腸内細菌の変化が認められた (図1 b)。これまで、慢性腎臓病 (CKD) など、慢性的な疾患の存在においてdysbiosisが報告されているが、AKIなど、比較的短期間に発症する疾患においても同様の変化がみられることが明らかとなった。このことから、腎臓と腸管は密接に関連していることが示唆された。

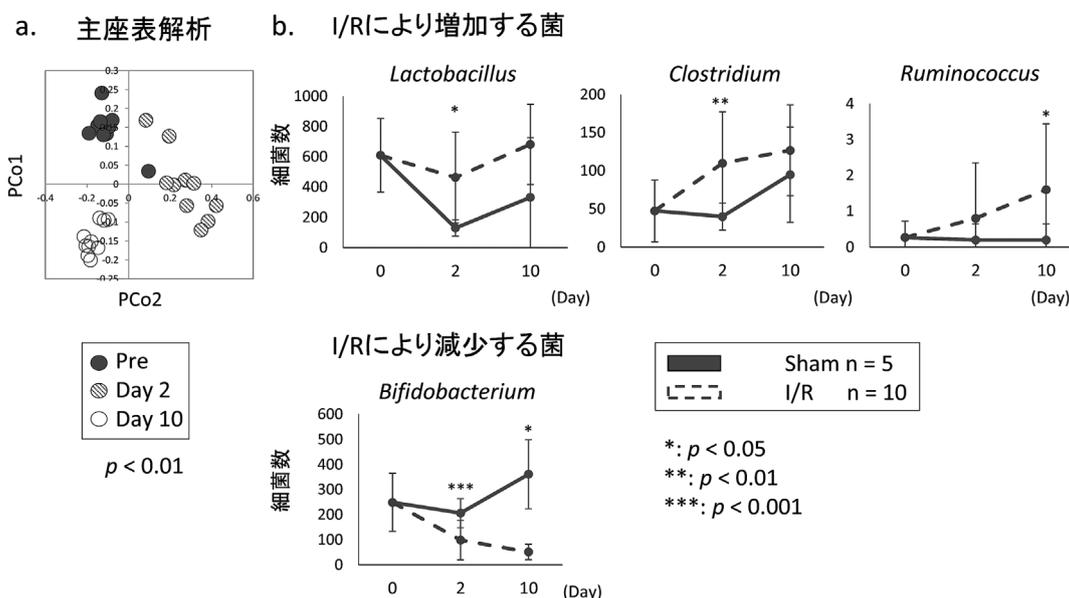


図1. 腎障害により腸内細菌叢が変化する

次に、腸内細菌叢の腎障害の病態への影響を、腸内細菌叢を持たない無菌マウスを用い検討した。通常のマウスでは、I/R2日後で腎障害は極期を迎え、I/R10日後で回復傾向を示すが、無菌マウスではI/R10日後でも腎障害が回復せず増悪した。興味深いことに、通常マウスの便を無菌マウスに移植すると腎障害が改善した(図2)。これらの結果より、腸内細菌叢はAKIに対して、腎保護的に働くことが示唆された。

キラルアミノ酸解析

アミノ酸は、L-アミノ酸と、その光学異性体であるD-アミノ酸が存在し、それぞれ区別されたアミノ酸はキラルアミノ酸と呼称される。これまでは生体中のアミノ酸光学異性体を精度高く識別する分析が困難であったことから、生命科学においてはキラルアミノ酸を区別することなく研究されてきた。最近、我々の共同研究機関である九州大学と資生堂の開発した分析技術により、20種類すべてのアミノ酸のL体とD体を網羅的に分離・定量す

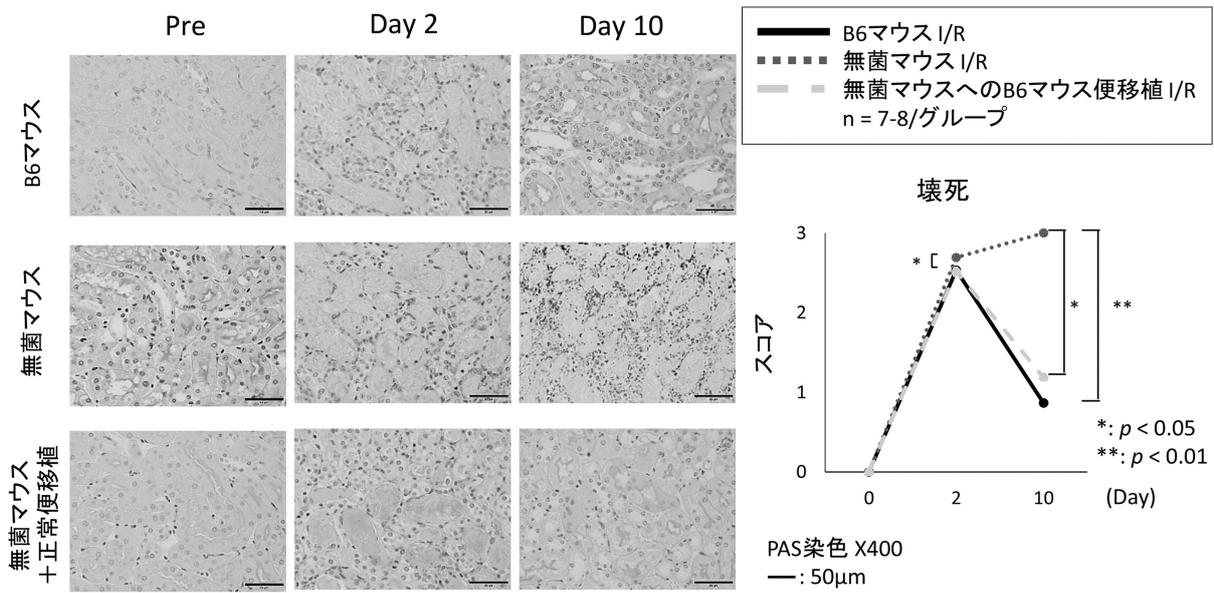


図2. 腸内細菌叢は腎障害に対して保護的に働く

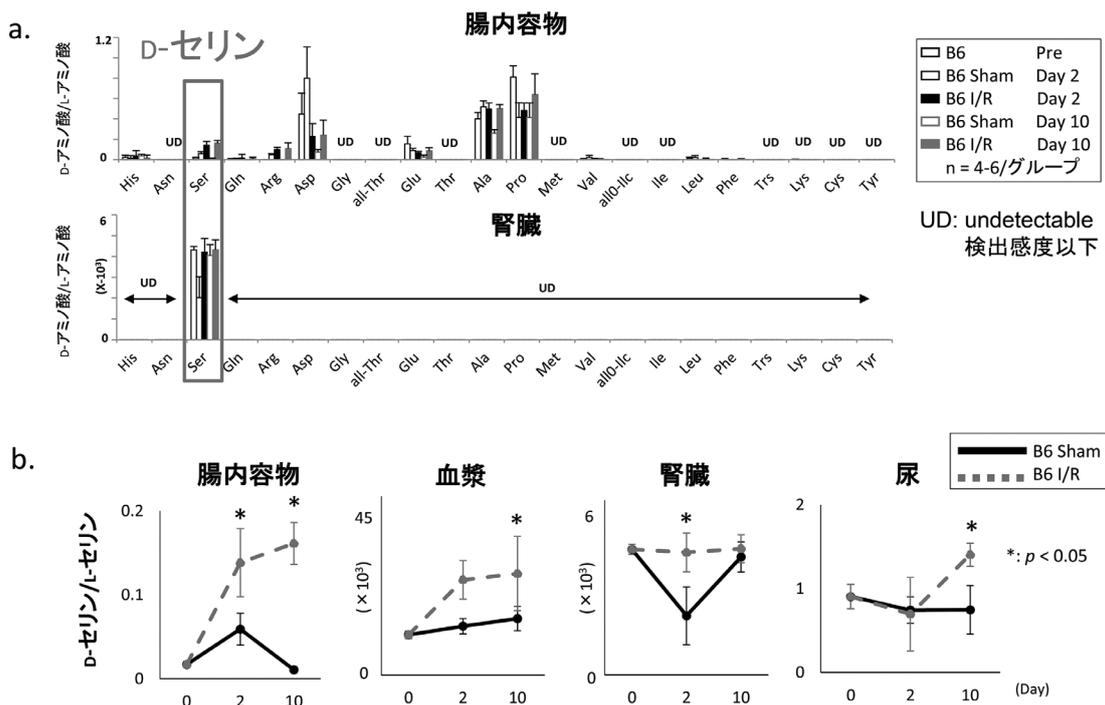


図3. キラルアミノ酸網羅解析

ることが可能となっている³⁾。この技術を用い、腸内細菌由来腎保護因子検索を目的とし、腸内容物、血液、腎臓、尿のキラルアミノ酸網羅解析を行った。腸内容物からは種々のD-アミノ酸が検出されたが、興味深いことに腎臓からはD-セリンのみが検出可能であった(図3 a)。このD-セリンは、shamマウスに比しI/Rを施行したマウスの腸内容物、血液、腎臓、尿で増加した(図3 b)。

D-セリンと、その産生原として腸内細菌叢の関係を、無菌マウスを用い検討した。無菌マウスを無菌環境であるアイソレーター内で飼育し、無菌的にI/Rを施行した。I/R前後で腸内容物からD-セリンが検出されなかった。この結果から、定常状態でD-セリンは腸内細菌から産生されることを確認した。前述の結果より、AKIの状態では、さらにその産生が上昇することが示された。次に、腸管内で増加したD-セリンの、血中への移行を検討した。20mMのD-セリンを飲水投与し、下大静脈から採血しD-セリン濃度を測定した。コントロールとして通常の水を飲水投与したマウスでは1~3μM程度であったが、D-セリンを飲水投与したマウスでは、血中D-セリン濃度が100μM程度に増加した。この結果から、D-セリンは腸管から血中へ移行する事を確認した。さらに腎臓内でのD-セリン代謝を評価するために、D-セリン関連酵素のI/Rによる変化を評価した。腎臓はD-アミノ酸分解酵素(DAO: D-amino acid oxidase)とD-セリン合成酵素(SRR: Serine rasemase)を保有する。I/Rにより、分解酵素であるDAO活性は低下し、産生酵素であるSRR活性は増加した。このこれらのことから、I/R後の腎臓では腸管からの吸収増加に加え、腎内でのD-セリン代謝の変化によ

り、その濃度が増加する事が示唆された。以上より、I/R後、腸内細菌からD-セリンが産生され、腸管から血中へ移行し、腎臓へ到達。腎臓内のD-セリン合成亢進と相まってI/R後の腎臓ではD-セリン濃度が増加する事を確認した。

D-セリンの腎保護作用

次いでAKIにより上昇するD-セリンの病態にほす影響を検討した。AKIモデルマウスにおいてD-セリンを飲水投与し、その機能を評価した。コントロールとして水を飲ませたマウスに比し、D-セリンを飲水投与したマウスでは、腎尿細管のNecrosis score, 尿細管上皮細胞の障害マーカーであるkim-1の発現量、間質へのマクロファージ集簇が減少し、腎臓害が軽減された。また、障害後の尿細管上皮細胞の増殖も亢進した。さらに、D-セリン合成酵素欠損マウスにD-アミノ酸フリー飼糧ならびに抗菌薬を投与し腸内細菌を減らし、生体内のD-セリンを減少させたマウスを作成した。このマウスでは通常のマウスに比しI/Rによる腎臓害が増悪した。また、D-セリンの投与により、その障害は軽減した。これらの結果は、腸内細菌叢由来および障害腎由来のD-セリンが、腎保護作用を持つことを示していた。

D-セリンと急性腎障害

ヒトAKI症例において、D-セリンの動態を検討した。AKI発症患者の血漿中D-セリン濃度は、健常者と比し高値を示した。さらに、腎機能(Cr, eGFR)と高い相関を示した($r>0.9$) (図4)。このことから、ヒトにおいても、マウスAKIモデルと同様の動態をとることが推測された。

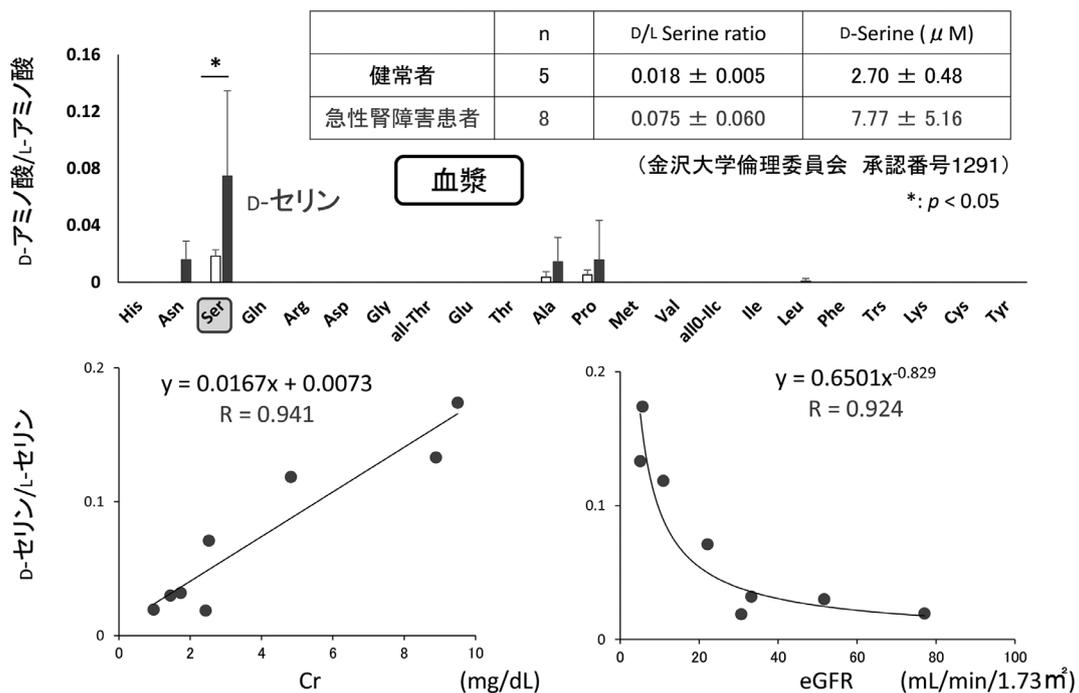
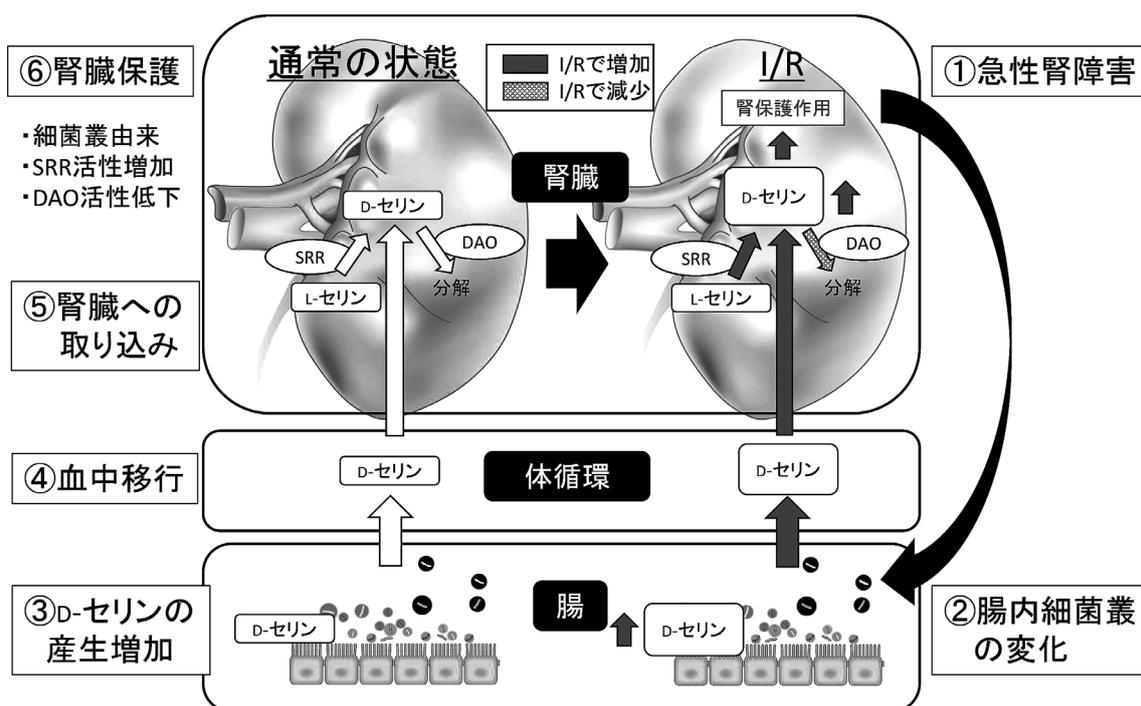


図4. D-セリンは腎機能を反映する



JCI Insight 2018 2018;3(20):e97957. 引用改変

図5. D-セリンを介した腎腸連関機序

結 語

本検討では、AKIという、比較的短期に発症する腎障害でも、*dysbiosis* が起こることが明らかとなった。さらに腸内細菌叢の代謝産物であるD-セリンが腎保護作用をもつという新たな機序を紹介した(図5)。またD-セリンは、ヒトAKIにおいて腎機能と相関を持つことより、新規バイオマーカーならびに治療標的となる可能性が示された。今後、D-アミノ酸研究が進展し、腎臓病並びに併発する多臓器疾患に対する新たなバイオマーカー、治療薬開発に繋がることが期待される。

謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導いただきました金沢大学医薬保健学総合研究科腎臓内科学 和田隆志教授、岩田恭宜先生を始めとする腎臓内科の先生方、また共同研究機関としてご協力いただきました九州大学 濱瀬健司教授、資生堂 三田真史先生、早稲田大学 服部正平教授、東京大学・理化学研究所 須田互先生、岡山大学 森田英利教授、北里大学 本間浩教授および関係各位の先生方に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Koppe, L. *et al.*: Probiotics and chronic kidney disease, *Kidney Int.*, 88(5):958 (2015)
- 2) Sasabe, J. *et al.*: Interplay between microbial D-amino acids and host D-amino acid oxidase modifies murine mucosal defence and gut microbiota, *Nat Microbiol.*, 1: 16125 (2016)
- 3) 株式会社 資生堂ホームページ: <http://daa.shiseido.co.jp/>
- 4) Nakade, Y. *et al.*: Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury, *JCI Insight*, 3(20). pii: 97957 (2018)



Profile

2004年3月 名古屋大学大学院医学系研究科修士課程修了
 2004年4月 金沢大学附属病院検査部就職
 2016年4月 金沢大学附属病院主任臨床検査技師
 2017年4月 金沢大学附属病院検査部副臨床検査技師長
 金沢大学医薬保健学域保健学類臨床講師
 2018年12月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了