

# 腸内環境から考える未来の肥満糖尿病治療

川野 義長

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

## 略歴

生年月日、出身地

1982年5月22日生（満42歳）、東京

学歴

2007年3月 慶應義塾大学医学部卒業

2013年3月 慶應義塾大学医学部・医学研究科 腎臓内分泌代謝内科学大学院卒業

職歴

2009年4月 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科学教室 入局  
同教室で臨床、教育、研究に従事

2018年4月 米国コロンビア大学メディカルセンター微生物免疫学教室留学

2022年4月 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科助教

2023年10月 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科講師 現在に至る

主な研究テーマ

肥満・糖尿病発症における腸管免疫の役割

受賞歴

2021年 Naomi Berrie Diabetes Center Russell Berrie Foundation Diabetes Fellow 2021

2018年 慶應義塾大学三四会研究奨励賞

2015年 第88回日本内分泌学会 若手研究奨励賞受賞

2014年 第35回日本肥満学会 若手研究奨励賞受賞

## 要約

糖尿病の克服を考える上で、「腸内細菌を介した腸管免疫細胞の質や量の調節」は一つの鍵になる。腸内細菌が宿主の糖・エネルギー代謝を制御する事が明らかになってきた中で、筆者はこれまでに、メタボリックシンドロームの早期発症機序として、肥満関連腸炎という概念を2016年に発表した (Kawano Y et al. 2016. Cell Metabolism)<sup>1)</sup>。即ち肥満糖尿病の発症過程の早期において、食事や腸内細菌と最前線に接する腸管免疫細胞が抗炎症性から炎症性にシフトし、それが腸管のバリア障害を引き起こし、脂肪組織や肝臓に炎症を波及させ、全身のインスリン抵抗性を引き起こすという概念である。

「腸管免疫」という側面で腸内環境を捉えた時に、全ての腸内細菌種が腸管免疫細胞を

制御している訳ではない。ある一部の特定の菌種が、腸管の免疫細胞の質や量を制御している。腸管は元々、抗炎症性に保たれている臓器であり、その中で特に強力に常在性の腸管免疫を制御する腸内細菌と知られている菌の1つが、SFB (Segmented Filamentous Bacteria) である。SFBは非常にユニークな菌で、腸管上皮細胞に定着してMATE (microbial adhesion-triggered endocytosis) という方法で抗原を腸管粘膜のT細胞に輸送し、抗原特異的に抗炎症性作用を有するTh17細胞を小腸に誘導する。Th17細胞は、誘導する菌や誘導される場所によってその性質が異なる事が知られており、SFB誘導性Th17細胞は抗炎症性で腸管バリアを強化する。SFB-Th17細胞の全身の糖・エネルギー代謝における役割は不明であったが、私達はこのSFB-Th17細胞に抗肥満・糖尿病作用があることを発見し、High Sugar/高ショ糖によってその維持機構が破綻する事を報告した<sup>2)</sup>。面白い事に、High SugarによるSFB低下は無菌環境下でSFBだけを定着させたSFB mono-colonized miceでは起こらず、SFB以外の他の腸内細菌依存的な機序である事が分かった。高ショ糖高脂肪食と高ショ糖水負荷の両者で増加する腸内細菌の内、高ショ糖による変化が一番大きかった*Frod* (*Faecalibaculum Rodentium*) という菌種に着目し、無菌マウスを用いてSFBと*Frod*を共定着させる実験を行った所、高ショ糖下においては*Frod*が優先的に増殖し、SFBの定着が阻害され、その小腸Th17細胞の維持機構が破綻する事が分かった。高ショ糖が腸内細菌や腸管免疫の恒常性維持機構を破綻させるというメカニズムである。

糖尿病の食事療法は、未だにベストな治療法が確立されていない。恒常性Th17細胞もあるショ糖の濃度まではその恒常性が障害されることなく、その機能を維持しており、至適のショ糖濃度の閾値が存在する事が示唆される。今後、人々が健康に過ごすことができる、腸内細菌や腸管免疫を健康に維持することができるショ糖の適正摂取量を設定し、その環境下で腸管免疫の恒常性維持に働くプロバイオティクスを検討していくことが、肥満糖尿病克服にむけての一つの治療戦略になることが期待される。

## 参考文献

1. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N et al. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. Cell Metab.2016. 24, 295-310
2. Kawano Y, Edwards M, Huang Y et al. Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome. Cell. 2022. 15;185(19):3501-3519.e20.

# High sugar disrupt gut commensal immunity and induce metabolic syndrome

Yoshinaga Kawano  
Keio University School of Medicine, Tokyo

## Brief curriculum vitae

Yoshinaga Kawano,  
M.D., Ph.D., Senior Lecturer,  
Keio University Hospital, JPN,  
Division of Endocrinology and Metabolism, Nephrology

## BIRTH

- Date of Birth 22/05/1982 (Age: 42)
- Place of Birth Tokyo

## EDUCATION

- 2002 - 2007 Keio University School of Medicine
- 2007 - 2008 Residency: Keio University Hospital, JPN
- 2008 - 2009 Fellowship: Keio University Hospital, JPN
- 2009 - 2013 Fellowship: Keio University Hospital, JPN,  
Division of Endocrinology and Metabolism, Nephrology

## WORK HISTORY

- 2014 - 2018 Keio University School of Medicine, JPN,  
Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology
- 2018 - 2022 Columbia University Medical Center, New York, NY  
Division of Microbiology and Immunology
- 2022 - 2024 Keio University School of Medicine, JPN,  
Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology

## HONORS & AWARDS

- 2021 Naomi Berrie Diabetes Center Russell Berrie Foundation Diabetes Fellow 2021
- 2015 Young Investigator's Award of The Japan Endocrine Society
- 2015 Young Investigator's Award of The Japan Society for the study of obesity

## RESEARCH INTERESTS

- Studies focus on how the intestinal immunity work in regulation of metabolism

## Abstract

The regulation of the quality in gut immune system via gut bacteria is a key mechanism for the achieving diabetes remission outcome. While it has become clear that gut bacteria regulate host metabolism, we previously reported the concept of 「Obesity-related Gut Chronic Inflammation」 in 2016, as an early pathological mechanism of Metabolic Syndrome (Kawano Y et al. 2016. *Cell Metabolism*)<sup>1)</sup>. That is the concept that early in the process of obesity and diabetes development, gut immune cells shift from anti-inflammatory to inflammatory responding to the high fat diet and dysbiosis, which leads to gut barrier dysfunction, leading to the chronic inflammation in adipose tissue and liver, and causes systemic insulin resistance. Not all of gut bacterial species control gut immune cells. Some specific bacterial species control the quality and quantity of intestinal immune cells. The intestinal tract is originally an anti-inflammatory organ. It is well known that one of the bacteria known to be a particularly potent regulator of commensal intestinal immunity is SFB (Segmented Filamentous Bacteria) SFB is a unique bacterium that attach intestinal epithelial cells and transports antigens to T cells in the intestinal mucosa by MATE (microbial adhesion-triggered endocytosis), inducing antigen-specific, anti-inflammatory Th17 cells in the small intestine. SFB-induced Th17 cells are anti-inflammatory and enforce the intestinal barrier, however, the role of SFB-Th17 cells in systemic glucose and energy metabolism was unknown. We reported that SFB-Th17 cells have anti-obesity and diabetes effects and these homeostasis are disrupted by high sucrose (Kawano Y et al. 2022. *Cell*)<sup>2)</sup>. Interestingly, these high sugar-induced reduction of SFB did not occur in SFB mono-colonized mice, in which only SFB was established in a germ-free environment. This data suggested that high sucrose reduce SFB in a dependent of the other intestinal bacteria than SFB. Among the intestinal bacteria that is increased on a high sucrose/high fat diet and a high sucrose water, we focused on the species of bacteria called *Frod* (*Faecalibaculum Rodentium*), which showed the greatest change in response to high sucrose. We conducted the experiments in which SFB and *Frod* were co-established in Germ-free mice. The results showed that under high sucrose, *Frod* is preferentially increased, inhibiting SFB colonization and disrupting the maintenance of SFB induced commensal Th17 cells. This is the mechanism by which high sucrose disrupts the homeostatic mechanisms of intestinal bacteria and intestinal immunity.

The best dietary treatment for diabetes has not yet been established. Homeostatic Th17 cells also maintain their function up to a certain sucrose concentration without their homeostasis being impaired. This suggest that there is a certain threshold for an optimal sucrose concentration. In the future, it is expected that setting an appropriate sucrose intake level that enables people to stay healthy and maintain healthy intestinal bacteria and intestinal immunity. Investigating for probiotics

that work to maintain intestinal immune homeostasis under an appropriate sugar environment, will be one of the therapeutic strategy for overcoming obesity and diabetes.

## References

1. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N et al. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metab.*2016. 24, 295-310
2. Kawano Y, Edwards M, Huang Y et al. Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome. *Cell.* 2022. 15;185(19):3501-3519.e20.