

## トピックス &gt;&gt;&gt;&gt; IV. 肥満・糖尿病と腸内細菌

## 肥満・糖尿病と腸内細菌

## 要 旨

腸内細菌はエネルギー吸収、腸管免疫など種々の生物学的機能を有する共生生物であり、宿主の代謝や免疫に多大な影響を及ぼす。腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) により短鎖脂肪酸の合成が低下し、腸上皮バリアが破綻、lipopolysaccharide (LPS) の血中への移行を介して全身の慢性炎症が惹起され、肥満・2型糖尿病を発症する。dysbiosisは腸管免疫寛容を破綻させ、1型糖尿病の発症にも関与する可能性がある。治療応用につながるさらなる病態解明が期待されている。

〔日内会誌 104 : 57~65, 2015〕

**Key words** 肥満, 糖尿病, 腸内細菌, 短鎖脂肪酸, 微小炎症

## はじめに

ヒトの腸内には500~1,000種以上、100兆個以上の腸内細菌が存在し、成人1人に存在する腸内細菌の重量は約1.5 kgにのぼるとされる。腸内細菌の役割として、以前から難消化性の食物繊維の分解や腸管免疫の獲得が指摘されていたが、最近の報告によると、消化管の細菌叢が栄養獲得・エネルギー獲得、無数の宿主代謝経路に影響を及ぼすことが報告されている。

一方、肥満・糖尿病は生活習慣の欧米化とともにその有病率が急速に増加しており、2012年の国民健康・栄養調査の結果から糖尿病が強く疑われる人は950万人にのぼると報告された。糖尿病は腎症・網膜症などの糖尿病血管合併症のみならず、心血管疾患や発癌のリスクも増大させることから、公衆衛生上の最重要疾患と位置付けられている。

本稿では、腸内細菌の種類およびその構成パターン、腸内細菌の産生物と肥満・糖尿病との関連について概説する。

## 1. 糖尿病の発症における肥満・炎症の関与

腸内細菌が糖尿病の発症や肥満の病態に関わるかを理解するために、まず肥満・糖尿病の病態について簡単に説明する。

脂肪組織は余剰エネルギーを中性脂肪として貯蔵するのみならず、アディポサイトカインと総称される生理活性物質を活発に産生・分泌することで、全身の代謝の恒常性維持に中心的な役割を担っている。食事からのエネルギー摂取の増加や低い身体活動によるエネルギー消費の減少によってエネルギーバランスが正（過剰）に傾くと、脂肪細胞が肥大化し、脂肪細胞の低酸素状態が起こる。それに伴い、マクロファアー



坊内 良太郎



小川 佳宏

東京医科歯科大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

Gut Microbiota and Internal Diseases : Update Information. Topics : IV. Obesity, diabetes and gut microbiota.

Ryotaro Bouchi and Yoshihito Ogawa : Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

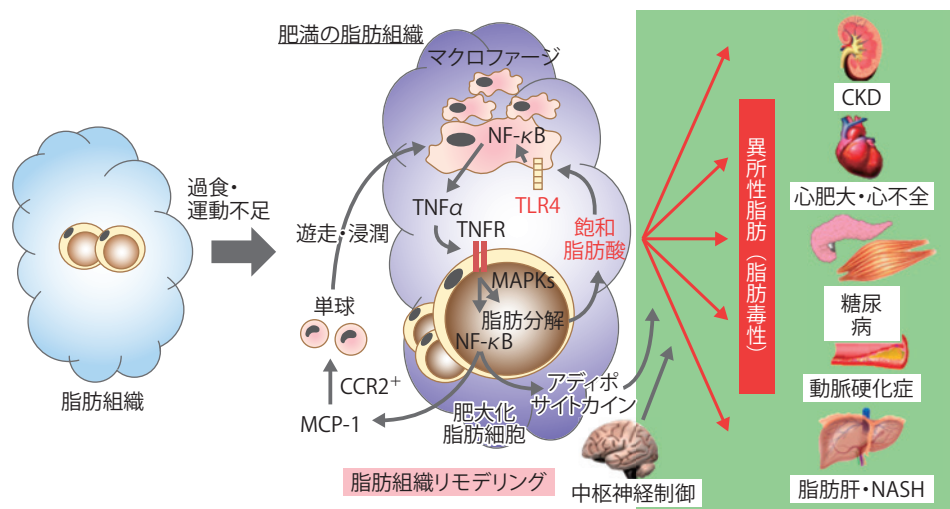


図1 脂肪組織の慢性炎症と糖尿病との関連

ジが脂肪細胞へ動員され、TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-6 (interleukin-6) などの炎症性サイトカインの分泌が亢進し、アディポネクチンなどの抗炎症性サイトカインの産生が減少する<sup>1)</sup>。これらのサイトカインの分泌異常は肝臓・骨格筋などのインスリン感受性臓器でインスリン抵抗性を引き起こし、最終的に2型糖尿病を発症する。さらに、脂肪組織の機能不全により肝臓や心臓などにも脂肪沈着を起こすことが知られている (図1)。

## 2. 肥満と腸内細菌

腸内細菌の重要な役割の1つとして、宿主の酵素により完全に分解することが困難な食物繊維の異化 (微生物発酵) が挙げられる。すなわち、哺乳類の酵素ではショ糖、乳糖やでんぷんなどを単糖類まで加水分解可能であるが、セルロースなどの他の多糖類の加水分解には限界があり、腸内細菌は宿主の酵素で分解困難な食事性の繊維を酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸に分解する。これらの短鎖脂肪酸は受

動輸送または monocarboxylate transporter 1 (MCT1) などの mono-carboxylic acid transporter を介して脂質や糖質の合成に利用され、宿主のエネルギー源となる (健康者のエネルギー源の5~10%を占める)。短鎖脂肪酸には腸管の収縮運動を高める作用もあり、消化管からのエネルギー吸収効率を変化させると考えられている。

腸内細菌は腸管内分泌細胞からのホルモン分泌にも影響を及ぼす。すなわち、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が G-protein-coupled receptor (GPR) 41 に結合することで、大腸 L 細胞からの glucagon like peptide-1 (GLP-1) の分泌、回腸や大腸の内分泌細胞からの peptide YY (PYY) の分泌を調節している。インスリン抵抗性を有する肥満女性において、酢酸の注入は GLP-1 および PYY の血中レベルを上昇させることが報告されており、動物モデルでも同様の報告がみられる。これらの腸管内分泌ホルモンは摂食中枢に作用し、食欲をコントロールする。脂肪細胞の肥大化に関する短鎖脂肪酸の影響を詳細に検討した研究が最近報告された<sup>2)</sup>。短鎖脂肪酸の受容体である GPR43 の欠損マウスは通常食により肥満となるが、脂肪組織で GPR43 を特異的に過

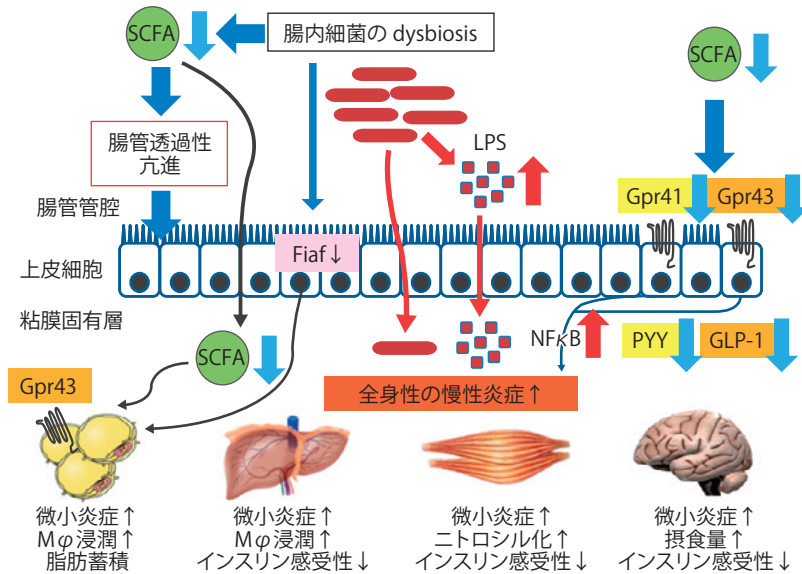


図2 腸内細菌叢の乱れと肥満・2型糖尿病発症との関連

剰発現させたマウスは高脂肪食を与えた場合でも痩せたままであった。さらに、著者は短鎖脂肪酸によるGPR43の活性化が、脂肪細胞ではインスリンシグナル伝達を抑制することにより脂肪組織における脂肪蓄積を抑制し、他の組織では、取り込まれていない脂質およびグルコースの代謝を促進することも明らかにした。以上の研究から、腸内細菌種の減少（単純化）、少ないはずの細菌種の異常な増加、優位であるはずの細菌種の減少などに代表される腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）が短鎖脂肪酸を生成する菌種を減少させ、結果的に宿主のエネルギー吸収効率に変化し、さらには摂食中枢にも一部作用することにより脂肪蓄積が促進され、肥満をもたらす可能性が示唆される（図2）。

ここで問題となってくるのは、どのような菌種が優位になると、肥満が起こるのか、また、細菌叢の単純化が肥満を増悪させるのかということである。まず、健常者を対象としたメタゲノム解析の結果から、大腸・直腸のほぼ全ての細菌がBacteroidetes門およびFirmicutes門の2種

類のグループに属することが明らかにされた<sup>3)</sup>。肥満マウスや肥満者においては、Firmicutes門の細菌が増加し、一方でBacteroidetes門の細菌が減少していた。Firmicutes門の細菌は難消化性の食物繊維を分解し、宿主にエネルギーを供給するグラム陽性菌であり、ob/obマウスの細菌叢には難消化性の食事性ポリサッカライドの分解に関わる酵素をコードする遺伝子が豊富に含まれていたことから、Firmicutes門の細菌の増加がエネルギー吸収効率を上昇させることにより肥満の発症の一因になっている可能性が考えられる。Turnbaughらの研究<sup>3)</sup>は消化管の細菌叢の遺伝子がどのようにして肥満に寄与するのかを示した画期的な研究であるが、一方で健常者に比較し肥満者でFirmicutes門の細菌の減少およびBacteroidetes門の細菌の増加がみられたとする報告もある<sup>4)</sup>。このような細菌叢の特徴の違いは細菌叢の評価方法の違い、対象の人種差、年齢などが可能性として想定されており、さらなる詳細な検討が待たれる。

食事摂取と肥満の関連を細菌叢の変化により

説明可能かどうかを検討した報告も見られる。エネルギー蓄積の増加から肥満を引き起こす高脂肪食により、細菌叢に変化が起こること、さらには減量によりこれらの細菌叢が健常者の細菌叢のパターンへ移行することが報告されている。肥満モデルマウス (ob/obマウス) の腸内細菌の移植を受けた無菌マウスは、痩せ型マウスの腸内細菌の移植を受けたマウスより、体脂肪の増加が顕著であった<sup>3)</sup>。すなわち、肥満に特徴的な腸内細菌叢そのものが、肥満を引き起こすことが証明された。ヒトにおいても同様の報告がなされており、肥満の腸内細菌は、非肥満の腸内細菌に比較し、食物中から栄養素をより効率的に分解する酵素を産生する可能性がある。

これらのデータは、肥満や肥満関連疾患の病態における消化管microbiomeの重要性を支持するもので、将来的には肥満を抑制し得る特定の細菌種・グループを同定し、消化管のmicrobiomeを操作することが肥満の治療戦略の1つの柱になるかもしれない。

### 3. 糖尿病と腸内細菌

#### 1) 2型糖尿病

前項で述べたように、腸内細菌叢の変化が肥満を引き起こすことで耐糖能を悪化させることが動物モデルやヒトのデータで証明され、糖尿病の発症にも腸内細菌が深く関与していることが示されてきたが、腸内細菌が炎症・免疫系を介して糖尿病の発症に関与している可能性が注目されている。

腸内細菌により難消化性の栄養素から産生される短鎖脂肪酸は抗炎症物質として働く。すなわち、短鎖脂肪酸がGPR43およびGPR41に結合することで、NFκB (nuclear factor-kappa B) の活性化を抑制し、TNF-αやIL-6の放出を抑制する。短鎖脂肪酸の中でも酢酸および酪酸は

goblet細胞からのムチンの発現を増加させ、粘液産生を促進することにより、腸管上皮バリア機能の維持に重要な役割を果たしている。腸管上皮バリアの破綻はグラム陰性桿菌が産生するlipopolysaccharide (LPS) の腸管内から血中への移行 (bacterial translocation) を可能とし<sup>5)</sup>、結果的に全身性の微小炎症状態を惹起する (図2)。慢性炎症は肝臓や骨格筋などインスリン感受性臓器のインスリン抵抗性を増大させ、耐糖能異常を引き起こす。これらの知見は、エネルギー過剰からのインスリン抵抗性・2型糖尿病の発症の上流に腸内細菌叢の異常が位置していることを示しており、腸内細菌が肥満・2型糖尿病治療の重要なターゲットとなり得ると考えられる。

2型糖尿病患者に特徴的な腸内細菌叢を明らかにし、それらに関わる代謝経路を含め、疾患予測モデルの構築が可能かを検討した研究が2012年に中国から報告された<sup>6)</sup>。彼らは、全メタゲノム関連研究 (MGWAS) と名付けた新規手法を開発し、健康な人と糖尿病患者の糞便中の微生物叢のDNA (deoxyribonucleic acid) を比較し、2型糖尿病に関わる約60,000種類のマーカーを発見した。菌種別の解析では、2型糖尿病患者で*Clostridium*属や*Bacteroides*属の細菌が優位であることを明らかにした。糖尿病患者では、腸上皮バリア機能の保持に重要な役割を果たす酪酸の生合成に関わる細菌叢が減少しており、逆に糖尿病に特徴的な細菌叢と酸化ストレスに対し保護的に働くカタラーゼなどの還元酵素との有意な関連が明らかとなった。すなわち、2型糖尿病患者では、腸上皮バリアの破綻を引き起こす腸内細菌叢が増加する一方で、腸内環境の悪化によって引き起こされる炎症・酸化ストレスの増大に対しては防御機構が働いている可能性が示唆されている。

正常耐糖能、境界型糖尿病および2型糖尿病を対象とした平均年齢70歳のヨーロッパ人女性のMGWASの結果からは、*Clostridium*属、

*Ruminococcus*属、*Faecalibacterium*属が正常耐糖能者で優位、*Lactobacillus gasseri*は糖尿病患者で優位であることを見出し、酪酸を産生する腸内細菌の数が健康な女性に比べ減少していることが報告された<sup>7)</sup>。この研究によると、血糖コントロールや投薬内容はこれらの細菌叢の特徴の交絡因子ではなかった。さらに、MGWASから導かれた、2型糖尿病を高い正確性で同定する数理モデルを用いることで、境界型糖尿病集団を正常耐糖能に近いグループと糖尿病に近いグループに分類できること、すなわち2型糖尿病発症のハイリスクグループの同定に成功した。さらには、すでに報告されていた上述の中国人のコホート<sup>6)</sup>にもそのモデルを適応し、ヨーロッパ人と中国人のコホートで糖尿病の同定につながるメタゲノムマーカーが異なることが明らかとなった。今後の課題として、人種や年齢別に糖尿病の同定に有用な腸内細菌叢のプロファイルを明らかにしていくこと、さらには腸内細菌叢が糖尿病患者に特徴的なプロファイルに変化することが真の糖尿病発症と関連するかを検討することが挙げられるが、これらの重要な報告により、2型糖尿病発症のリスク監視に腸微生物叢が利用できる可能性が示唆された。

## 2) 1型糖尿病

自己免疫性1型糖尿病はT細胞を介してインスリン産生細胞である膵島β細胞の破壊によって発症するインスリン依存性の糖尿病であるが、1型糖尿病における宿主の免疫応答と腸内細菌の関連が多数報告されるようになった。まず、1型糖尿病のモデル動物（bio-breeding diabetes prone：BBDPラット）の糖尿病発症前の腸管の特徴として、腸上皮のtight junctionの機能維持の重要な役割を担う蛋白であるclaudinの発現が低下していること、myeloperoxidase活性やgoblet細胞の密度が上昇していることが報告され、ヒトにおいても、1型糖尿病のハイリスクグループならびに1型糖尿病患者で、腸管透

過性亢進が起こっていることが示されている。

これらの知見は、1型糖尿病発症前からすでに腸上皮バリアの破綻と炎症反応が起こっており、結果的に腸管免疫系の抗原曝露が増加し、自己免疫性1型糖尿病を発症する可能性を示唆するものと考えられる。

腸管免疫の異常に関する自己免疫性糖尿病発症に対する直接的な影響についての報告もみられる。小児1型糖尿病患者の小腸組織におけるHLA（human leukocyte antigen）-DR、DQに対するimmunoperoxidase染色で、絨毛上皮全体が強く染色されるのに対し、対照群の組織検査では絨毛先端の一部の上皮細胞がごくわずかに淡く染色されるに過ぎないことが示された。遺伝学的解析において、HLA領域の遺伝子は1型糖尿病の遺伝因子の50%程度を説明する強い感受性効果を有しており、その主体はDRB1遺伝子およびDQB1遺伝子である。したがって、上記の組織免疫学的所見は1型糖尿病における腸管免疫系の関与を強く示唆する所見であると考えられる。自己免疫応答に重要な役割を果たす調節性T細胞の関与についても、小児1型糖尿病症例において検討されている。1型糖尿病では免疫系の抑制において機能するCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>制御性T細胞の特異的分子マーカーである転写因子Foxp3の陽性細胞数が減少しており、Foxp3の転写活性の上昇は認められなかった<sup>8)</sup>。Foxp3欠損マウスには制御性T細胞の分化異常により致死性の多臓器障害（炎症）が観察されるが、制御性T細胞の移入によりその症状は抑制される。ヒトにおいても、Foxp3遺伝子座の変異が先天性IPEX（immune-dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked）症候群とよばれる全身性の自己免疫疾患の原因となることが報告されており、この遺伝子異常は1型糖尿病を発症することが知られている。さらには、短鎖脂肪酸、特に酪酸が腸管における制御性T細胞の分化に深く関わっていることが分子生物学的レベルで明らかにされた。すなわち、酪酸がhistone

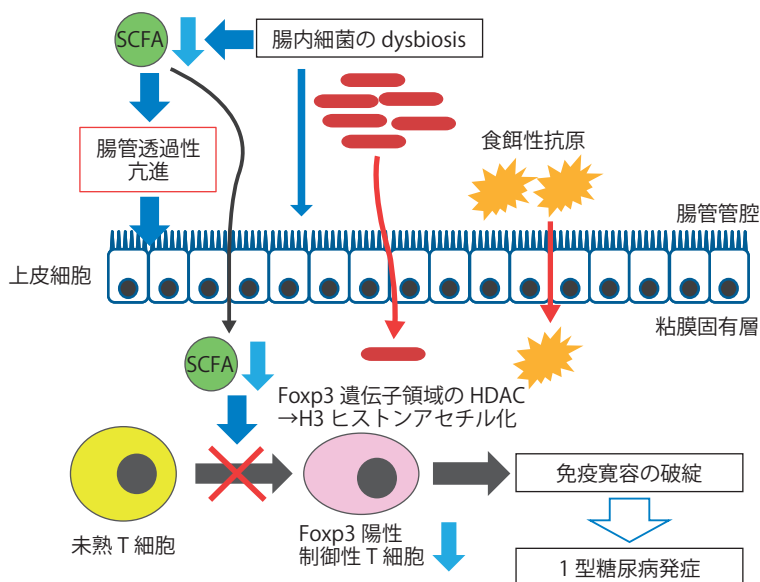


図3 腸内細菌を介する1型糖尿病の発症機序の仮説

deacetylase6および9を阻害することで、ヒストンH3のアセチル化を引き起こし、最終的にはFoxp3の発現を促進する<sup>9~11)</sup>。したがって、腸内細菌のdysbiosisが食事性繊維からの短鎖脂肪酸の合成を低下させ、Foxp3陽性制御性T細胞への分化を抑制すると考えられる。以上より、1型糖尿病の小腸においては免疫寛容機構が破綻し、潜在性の小腸免疫応答の活性化、食餌性抗原に対する異常反応が関与する可能性が示唆されている(図3)。

さらに、1型糖尿病モデルマウス(non-obese diabeticマウス:NODマウス)を無菌環境で育てると、1型糖尿病を発症しやすいこと、MYD88蛋白(微生物の刺激を認識するToll like receptorなどの種々の免疫受容体に対するアダプター蛋白質)の欠損したNODマウスは、specific pathogen free (SPF) 環境下で育てると糖尿病の発症がほぼ完全に抑制されることが報告された<sup>12)</sup>。驚くべきことに、MYD88蛋白欠損NODマウスを無菌状態で飼育すると、糖尿病を発症することが明らかとなった。一方で、これらのマウスに

ヒト腸管の常在菌およびSPF環境下で飼育されたMYD88蛋白欠損NODマウスの腸内細菌を移植すると糖尿病の発症が抑制されることも示された。これらの事実は、片利共生微生物と免疫システムの交互関係が1型糖尿病の素因を調節する決定的なエピジェネティックな因子であることを示唆している。

1型糖尿病発症に特徴的な腸内細菌叢を同定する目的で、フィンランドにおいて出生時のHLA-DQ genotypeにより1型糖尿病発症のハイリスクグループを抽出し、腸内細菌叢の特徴と自己免疫応答ならびに1型糖尿病発症との関連を検討する研究が実施された<sup>13)</sup>。症例数はのちに1型糖尿病を発症した症例4名、対照群4名と少ないものの、3カ月ごと、計3回の糞便を採取、膵島関連自己抗体が2抗体陽性になった時点を1型糖尿病に対する自己免疫応答の獲得とした。1型糖尿病を発症した群の特徴として、糞便中の継時的なBacteroidetes門の増加、Firmicutes門の減少が確認された。一方、対照群ではFirmicutes門が増加し、Bacteroidetes門が減少

していた。これらの細菌門の変化は臍島関連自己抗体の出現より前にすでに認められていた。最終観察点において、1型糖尿病優位な細菌は22種認められ、そのうち*Bacteroides* sp. CJ78などの5種で全シーケンスの1%以上を占めた。一方、対照群優位な細菌は15種認められ、*Faecalibacterium prausnitzii*などの各菌種で全シーケンスの少なくとも1%ずつを説明可能であった。これらの結果は自己免疫反応の獲得や1型糖尿病発症と正または負の関連を示す特徴的な腸内細菌を同定し得たことを意味する。加えて、対照群では成長とともに細菌叢の多様性を獲得したのに対し、自己免疫群は細菌叢の多様化に乏しかった。

以上より、1型糖尿病の発症予測に腸内細菌叢の変化 (*Bacteroidetes/Firmicutes*比の増加) が有用である可能性、腸内細菌叢に対する治療介入 (多様性の獲得、特定の菌種の増加または減少) により1型糖尿病の発症・進展を抑制し得る可能性が示唆される。腸内細菌叢の介入により自己免疫疾患の病態が改善するとの報告が散見されることから、1型糖尿病に対する今後の研究が待たれる。

#### 4. 糖尿病・肥満治療を目的とした腸内細菌叢の調節

##### 1) 食事療法

食事療法により腸内細菌叢が変化することが示されている。動物性タンパク、飽和脂肪摂取の増加は*Bacteroides*を増加させ、一方で炭水化物摂取の増加は*Prevotella*を増加させる。動物性食品中心の食事は植物性食品中心の食事と比べ、*Firmicutes*門の細菌を減少させることで、短鎖脂肪酸の産生を低下させ、腸内のデオキシコール酸 (DCA) を増加させる。DCAは多数の腸内細菌の発育に重要な役割を果たしており、どのような食品が糖尿病患者にみられるdisbio-

sisを改善し得るかの検討が待たれる。

##### 2) 抗生物質

広域抗生物質投与が高脂肪食マウスや肥満モデルマウスに糖代謝プロファイルを改善することが示されている。その機序として、抗生物質による血中LPSの減少を介して、インスリン感受性臓器 (肝臓や脂肪組織) のインスリン抵抗性を改善させることが想定されている。一方、tight-junctionの構成タンパクであるoccludinやzonula occludens 1などの発現を増加させることで、腸管透過性を低下させる可能性も示唆されている。1型糖尿病のモデル動物であるBBラットやNODマウスに抗生物質を投与すると、糖尿病の発症率が低下することも報告されている。これらの抗生物質投与の注意点として、長期投与により抗生物質に対する耐性獲得、治療終了後の腸内細菌叢の多様性の消失、さらには体重増加の可能性が指摘されている。

##### 3) probiotics

*Bifidobacterium*属に属する*Lactobacillus*は、マウスにおいて脂肪細胞の成熟化ならびに体脂肪量の減少を起こすこと、ヒトにおいても脂肪量やBMI (body mass index) を低下させ、インスリン感受性を上昇させることが示されている。NODマウスにおいてprobioticsを投与すると、抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生が増加し、1型糖尿病の発症を抑制することも報告されている。

##### 4) prebiotics

inulin, fructooligosaccharides, galactooligosaccharidesなどのprebioticsの腸内細菌への影響についても多くの検討がみられる。これらのprebioticsは腸内細菌叢のパターンを変化させ、短鎖脂肪酸を増加、腸管内分泌細胞からのGLP-1, PYYの発現増加、ghrelinの発現低下を起こすと報告されている。肥満女性にprebiotics

(inulin-type fructans) を投与すると *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* が増加することが示されており、これらの菌量と血中のLPS濃度との間に負の相関を認めている。したがって、prebioticsはdisbiosisの改善を介して、LPSによる全身炎症を抑制し、耐糖能を改善すると考えられる。

### 5) 糖尿病治療薬

経口糖尿病薬であるビグアナイドが肥満モデルマウスにおいて *Akkermansia muciniphila* (*A muciniphila*) を増加させること、goblet細胞数を増加させることが近年示された。*A muciniphila* は健常者の腸内細菌の3~5%を占め、肥満度とは負の相関を認める。以上より、ビグアナイドが腸内細菌叢を制御し、肥満の病態改善に寄与している可能性が示唆される。

### 6) 外科手術

肥満外科治療法であるRoux-en-Y graft術 (RYB) には、体重減少依存性の耐糖能改善効果に加え、非依存性の耐糖能改善効果が知られている。その一部はインクレチンなどの腸内ホルモンの分泌増加やエネルギー消費の増大で説明可能であるが、近年腸内細菌叢の関与についての報告が散見されるようになった。LiouらはRYBを受けたマウスでは $\gamma$ -proteobacteria (*Escherichia*) およびVerrucomicrobia (*Akkermansia*) が

速やかに増加すること、これらの変化が体重減少やカロリー制限とは独立して起こることを証明した。彼らはさらに、RYBを受けたマウスの糞便を無菌マウスに投与すると、体重減少ならびに体脂肪量の減少を認めることを明らかにした<sup>14)</sup>。ヒトにおいても、肥満症に対するRYBで $\gamma$ -proteobacteriaが増加することが示されており、RYBが腸内細菌叢の変化を介し、体重・脂肪量を減少させる可能性が示唆されている。

### まとめ

腸内細菌のdysbiosisがエネルギー吸収効率の上昇や慢性炎症を引き起こすことにより、肥満・2型糖尿病の発症と密接に関連すること、腸管免疫 (免疫寛容) を破綻させ、1型糖尿病のリスクを高める可能性、さらには糖尿病治療としての腸内細菌叢に対する種々の介入について概説した。

腸内細菌と糖尿病・肥満との関連についての研究はこの10年ほどの間に驚くべき進歩を遂げている。今後、腸内細菌叢の機序に関する研究がさらに進展し、腸内細菌叢の糖尿病・肥満症といった代謝異常における役割と重要性がさらに深く理解され、細菌叢の制御による代謝疾患の予防・治療が確立されることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし



## 文献

- 1) Suganami T, et al : A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes : role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 : 2062–2068, 2005.
- 2) Kimura I, et al : The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 4 : e1829, 2013.
- 3) Turnbaugh PJ, et al : An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444 : 1027–1031, 2006.
- 4) Schwartz A, et al : Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 18 : 190–195, 2010.
- 5) Turner JR : Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9 : 799–809, 2009.
- 6) Qin J, et al : A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490 : 55–60, 2012.
- 7) Karlsson FH, et al : Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498 : 99–103, 2013.
- 8) Tiittanen M, et al : Infiltration of forkhead box P3-expressing cells in small intestinal mucosa in coeliac disease but not in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 152 : 498–507, 2008.
- 9) Smith PM, et al : The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 341 : 569–573, 2013.
- 10) Furusawa Y, et al : Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504 : 446–450, 2013.
- 11) Arpaia N, et al : Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 504 : 451–455, 2013.
- 12) Wen L, et al : Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature* 455 : 1109–1113, 2008.
- 13) Giongo A, et al : Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 5 : 82–91, 2011.
- 14) Liou AP, et al : Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 5 : 178ra41, 2013.