

腸内細菌と腎不全

菊地晃一*1,2 阿部高明*1,3

*1 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科 *2 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

*3 東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野/医学系研究科病態液性制御学分野

key words : 慢性腎臓病, 腸腎連関, 尿毒素, 腸内細菌叢, ディスバイオーシス

要旨

ヒトの腸管内には約 100 兆個の腸内細菌が常在し腸内細菌叢を形成しており, 腸内細菌叢は腸疾患以外にも様々な全身疾患の病態に関与している。腎臓病でもその病態と腸管, 腸内細菌叢は相互に関係しており腸腎連関が着目されている。慢性腎臓病では腸内環境はディスバイオーシスに変化する。腎機能の低下とともに体内に蓄積し生体毒性を有する代謝物を尿毒素と呼ぶ。インドキシル硫酸やパラクレシル硫酸, トリメチルアミン N オキシド (trimethylamine N-oxide; TMAO) といった代表的尿毒素は食事由来の成分を原料にして腸内細菌叢の代謝によって産生され, 慢性腎臓病下では腸内細菌叢の変化によりこれらの産生菌が増加している。尿毒素の蓄積は腎障害を促進し, さらに尿毒素が蓄積するという悪循環に陥る。腸腎連関の概念をもとに腸管や腸内細菌をターゲットとした腎臓病治療の可能性が検討されている。プレバイオティクスやプロバイオティクス, 吸着剤による尿毒素低減効果が報告されている。また腎不全モデル動物を用いた検討では, ある種の緩下剤など腸管に作用点を持つ既存薬の中にも尿毒素低減効果を有することが報告されている。今後は尿毒素を低減するための介入や, 治療の腎保護効果や腎不全に合併する心血管合併症の抑制効果の有無に関して, ヒト患者における臨床的ハードポイントでのエビデンスの構築により, 臨床の場に還元できるような腸内細菌叢をターゲットとした腎不全治療法の確立が期待される。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は今や本邦の成人の 8 人に 1 人が罹患する国民病である¹⁾。CKD は糖尿病, 高血圧, 慢性糸球体腎炎などを原疾患として慢性の経過で徐々に腎機能が低下する進行性の病態で, 最終的には永続的な腎代替療法を必要とする末期腎不全 (end stage renal disease; ESRD) に至る。ESRD に至ると患者の QOL が著しく低下するだけでなく脳卒中や心筋梗塞など致命的になり得る心血管疾患の発症率も増加する。CKD から ESRD へ進行し慢性維持透析に至る患者数は年々増加しており, 毎年約 4 万人が新規に透析導入となり透析患者の総数は 34 万人を超えており, CKD 治療および ESRD への進展予防は医療経済的にも重要な課題となっている。近年, 他の生活習慣病と同様に, CKD の病態においても免疫機能や尿毒症物質, 食塩感受性高血圧等に腸内細菌叢が関わっていることが明らかとなってきている。

本稿では腸内細菌が CKD・ESRD の病態に及ぼす影響ならびに, 「腸内細菌」という観点から CKD の新たな治療選択肢の可能性について述べる。

1 CKD における腸内細菌叢の変容

ヒトの腸管内には約 100 兆個の腸内細菌が常在し腸内細菌叢を形成している。腸内細菌は健常時には宿主のヒトにとって栄養面や免疫制御をはじめ種々の有益な機能を果たしている。したがって, 何らかの原因でひとたび健常な腸内細菌叢のバランスが破綻すると

様々な疾患を引き起こし、その病態を修飾しうる。近年の次世代シーケンサーを用いた菌叢解析や代謝物の網羅的メタボロミクスなど解析技術の飛躍的向上に伴い腸内細菌に関する研究は目覚ましく進歩しており、腸疾患以外にも全身の病態との関与が続々と報告されてきている。腎臓病もその例外ではなく、その病態と腸管ならびに腸内細菌叢が相互に関与する「腸腎連関」が着目されている。

疾患に関連するような宿主生体にとって好ましくない腸内細菌叢の状態を「ディスバイオーシス (dysbiosis)」と呼ぶ。CKD 患者においても腸内細菌叢が変容しディスバイオーシスが生じていることが患者検体や腎不全動物モデルの糞便、腸管内容物を用いた検討から報告されてきた²⁾。具体的にはCKDにおける腸内細菌叢では *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bifidobacteria* など一般的にいわゆる善玉菌と呼ばれる菌種の割合が減少しているという報告が多く、一方でCKDの腸内細菌叢で増加する菌種としては腎不全患者サンプルの検討から *Brachybacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae* などが報告されている³⁾。CKDでディスバイオーシスが生じる明確な機序は未だ解明されていないが、腎不全の進行に伴う体内への尿毒症物質の蓄積とそれによって生じる代謝性アシドーシス、経口鉄剤やカリウム、リンなどの各種キレート剤などCKDで使用される治療薬が腸管に及ぼす影響、腸管機能の低下、食物繊維の摂取不足、さらにはCKD患者で高

率に合併する便秘による腸内容物移動時間の延長⁴⁾などがCKDにおける腸内細菌叢の変化の原因として挙げられる。

2 腸内細菌由来尿毒素と腎不全

腎臓病の病態と腸内細菌叢が相互に関連する腸腎連関の重要な要素の一つが尿毒素である。腎臓は生体内で生じた様々な老廃物を尿中へ排泄する機構を有しており、生体の恒常性を維持している。しかしCKDなどにより慢性的に腎機能が低下した病態では、本来尿中へ排泄されるべき種々の代謝物が血中や生体内に蓄積するようになる。このようにCKDで血中に蓄積する物質を総称して「腎不全物質」と呼び⁵⁾、その中でも生体に毒性を発揮する物質を特に「尿毒素 (uremic toxin)」と称する。尿毒素の蓄積は腎機能をさらに悪化させるため、腎機能低下→尿毒素の蓄積→さらに腎機能低下という悪循環に陥る⁶⁾。さらに尿毒素の蓄積は腎障害のみならず心血管合併症、骨代謝異常、筋萎縮、神経症状、糖代謝異常など腎不全時に出現する全身の諸症状にも関与する⁷⁾(図1)。

現在、尿毒素としては100種以上の代謝物が報告されており⁵⁾、そのなかでも代表的尿毒素としてインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、トリメチルアミンNオキシド(TMAO)が挙げられる。これら三つの尿毒素はいずれも腸内細菌叢の代謝を介して生体内で産生される代謝物であり、かつCKD患者の腎予後のみならず

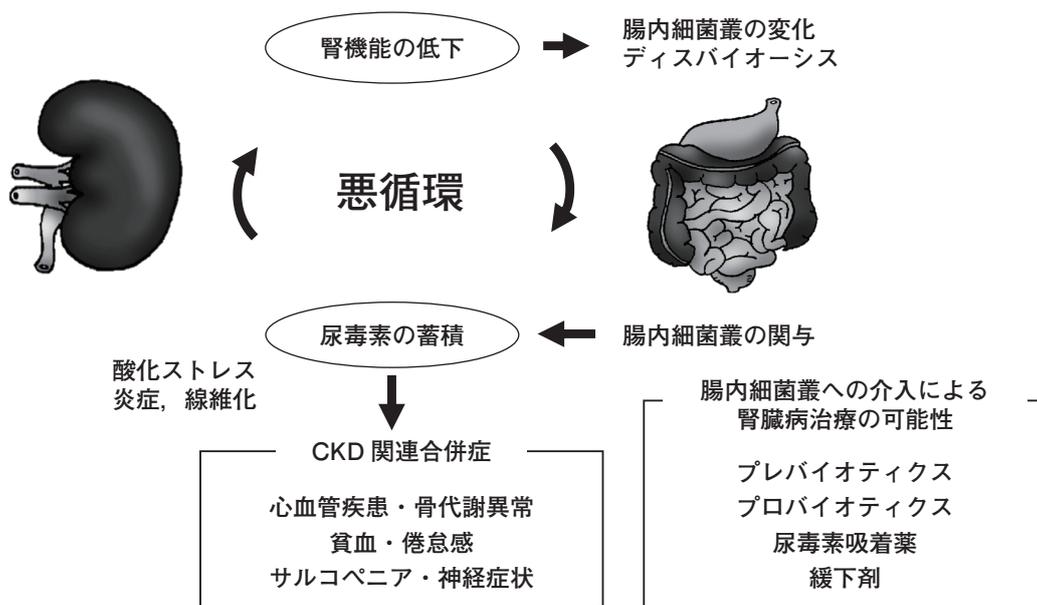


図1 腎臓病における腸腎連関 (著者作成)

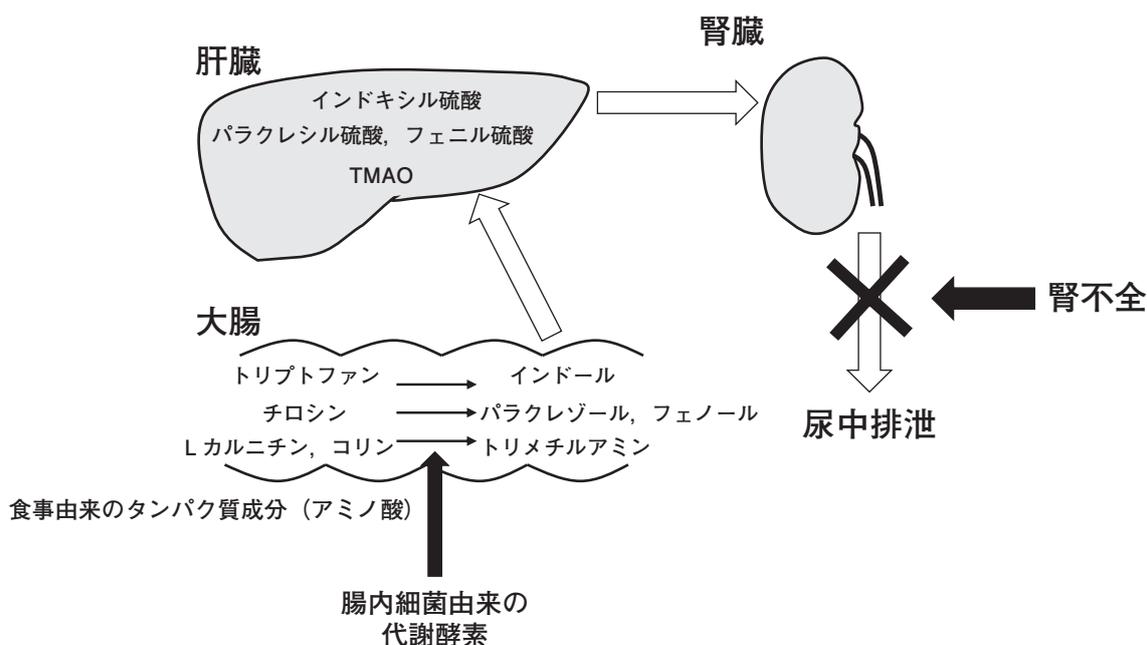


図2 腸内細菌叢代謝による尿毒素産生
(著者作成)

らず心血管合併症の発生率や総死亡率への関与など、患者の生命予後にも密接に関連することが報告されている。したがって、これらの腸内細菌由来尿毒素はCKD進展の病態を考える上で重要な代謝物であり、腎機能障害進行のリスクを見極める一種のマーカーにもなりうる。

前述の腸内細菌由来尿毒素の原料となるのが食事に含まれるタンパク質成分である。すなわち食事由来のトリプトファン、チロシン、Lカルニチンやコリンが小腸で体内に吸収されきれずに大腸まで到達すると、腸内細菌が有する代謝酵素の働きにより、それぞれインドール、パラクレゾール、トリメチルアミンに変化する。その後、これらが腸管から生体に吸収され肝臓で代謝されることでインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、TMAOといった尿毒素に変化する(図2)。

我々は無菌環境で飼育することで腸内細菌を全く有さない無菌マウスを用いた腎不全誘発実験を通して、無菌マウスでは腎不全状態でもインドキシル硫酸やパラクレシル硫酸が血中から全く検出されないことを確かめ、これらの尿毒素は完全に腸内細菌叢の代謝に依存した代謝物であることを示した⁸⁾。これらの尿毒素は腎機能が正常であれば生体内で産生されてもすぐに尿中へと排泄され血中濃度は低値に保たれるが、eGFRが50 ml/分/1.73 m²程度の時期から腎機能低下による尿中への排泄クリアランスの低下によって血中濃度が

上昇していく。加えて、CKD患者では腸内細菌叢が健常人と比較してディスバイオーシスに変化しており、特に尿毒素の産生に関与するタンパク質発酵を行う菌種が増加し⁹⁾、その結果として尿毒素の前駆体となるインドールやパラクレゾールの腸管内産生がCKD患者では増加している。したがって、CKDでのこれらの尿毒素の血中濃度の上昇には、腎臓でのクリアランス低下だけでなく腸内細菌叢の変化そのものも影響していると考えられている。

3 腸内細菌由来尿毒素の生体毒性

インドキシル硫酸とパラクレシル硫酸は酸化ストレスの惹起、組織の線維化促進作用、炎症誘発作用を有することが知られている¹⁰⁾。さらに我々は近年、腎不全マウスを用いた解析から、インドキシル硫酸とパラクレシル硫酸はCKD時に血中濃度が上昇するだけでなく、心臓や脳、骨格筋などの全身の諸臓器の組織中にも蓄積していることを明らかにした¹¹⁾。とりわけ骨格筋におけるインドキシル硫酸の影響はミトコンドリア機能の低下とエネルギー代謝経路の変化をもたらし、CKDに合併する筋萎縮であるウレミックサルコペニアの一因となることを報告した¹²⁾。また臨床的にも、CKD患者におけるインドキシル硫酸とパラクレシル硫酸の血中濃度は、心血管イベント発生率や死亡率と相関があることが知られている^{13,14)}。

TMAO はそれ自体に強い動脈硬化促進作用があり、タンパク質成分である L カルニチンやコリンを原料に腸内細菌叢の代謝によって産生される他、深海魚など魚肉中に含まれる代謝物で CKD 時に蓄積する尿毒素でもある^{15,16}。TMAO はマクロフェージ泡沫化による動脈硬化促進や血栓形成促進作用を有しており、血中 TMAO 濃度の高値は心血管疾患の原因になると報告されている。疫学的にも血中 TMAO 濃度と心血管疾患発症の相関の報告がなされている¹⁷。また TMAO は腎臓の線維化進行作用の報告もある¹⁷。CKD では腎機能が低下するにつれて血中 TMAO の血中濃度も上昇するが、この血中濃度上昇の原因としては、インドキシル硫酸同様に尿中クリアランスの低下に加えてトリメチルアミン代謝に関わる腸内細菌叢が増加するようなディスバイオーシスによる産生増加も要因となる¹⁸。このことは、CKD 患者の糞便をマウスに糞便移植すると、健常人の糞便を移植されたマウスよりも TMAO の血中濃度が高値になることから示されている¹⁸。

このようにインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、TMAO といった腸内細菌由来の尿毒素は腎不全時の腎障害進行に関与し腎障害の進行リスクや予後を予測するマーカーになりうるだけでなく、様々な全身合併症の発症に密接に関与していることが明らかになっている。

4 腸内細菌叢をターゲットとした腎不全治療法の可能性

CKD 患者では、前述の主要腸内細菌叢由来尿毒素の血中濃度が高いと心血管疾患発症率上昇、腎予後悪化、低い生存率と相関することが知られている。したがって、これらの血中濃度が腎障害進行の予後予測マーカーになりうるると同時に、CKD の新たな治療選択肢の一つとして血中尿毒素濃度低減の有用性が検討されている。

尿毒素の低減方法の一つとしてプロバイオティクスやプレバイオティクス、あるいは両者を併用したシンバイオティクスが挙げられる。プロバイオティクスは人体に良い影響を与えると考えられる腸内細菌またはそれらを含む製品や食品の総称である。CKD 患者にプロバイオティクスとしてビフィズス菌製剤や乳酸菌製剤を投与することでインドキシル硫酸、パラクレシ

ル硫酸の血中濃度減少効果が報告されている¹⁹。一方で、プレバイオティクスは生体に有益な腸内細菌叢の増殖を促進させる作用を有する食品成分（難消化性食物繊維など）であり、同様に CKD 患者における腸管由来尿毒素の低減効果が報告されている²⁰。

尿毒素の吸着薬である AST-120（クレメジン[®]）は尿毒素を腸管内で吸着し、便中に排泄することで尿毒症症状や ESRD への進展を遅らせる効果を有する。また腎不全モデル動物を対象とした研究で、AST-120 投与によるウレミックサルコペニアに対する改善効果が報告されている。AST-120 投与が 5/6 腎摘マウスの血中インドキシル硫酸濃度を減少させ、運動能・ミトコンドリア生合成を改善させることも明らかとなっており²¹、尿毒素の低減が腎機能障害に対する効果だけでなく腎不全に伴う全身症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。

CKD や ESRD 患者では、腸管蠕動機能の低下や内服薬の影響などにより便秘の有病率が高い。便秘による大腸内での腸管内容物の滞留時間延長は腸管内での腐敗反応を促進させ、腸内環境の悪化や腸内細菌由来尿毒素の産生を促進させ腎障害進行の要因となる。実際に非 CKD 患者を対象とした疫学研究では、便秘を合併する群は非便秘群と比較して CKD への移行率および ESRD に陥る危険性がより高く、さらに便秘の重症度と eGFR 低下速度の相関性が示されている⁴。これらの事実から、CKD 患者では便秘への介入による排便管理の適正化も腎機能低下に対する治療選択肢となりうる。

我々は腎不全マウスを用いた実験的検討から、腸管上皮機能の変容作用を持つ便秘治療薬ルビプロストン（アミティーザ[®]）が腸管環境改善効果を介して CKD 病態での尿毒素低減作用があることを明らかにした²²。同じく便秘症治療薬であるリナクロチド（リンゼス[®]）は、腎不全マウスにおいて、尿毒素の中でも特に TMAO の低減効果を伴って腎障害および心筋線維化の抑制効果を有することを示した²³。また、他の研究グループから、便秘症治療薬であるラクツロースが腎不全マウスで腎障害進行抑制効果を示したことが報告されている²⁴。

さらに血糖降下薬の SGLT 阻害薬の一つであるカナグリフロジン[®]は、SGLT2 の阻害能に加えて小腸上皮でのグルコース吸収を担う SGLT1 への阻害能も有し

ている薬剤である。我々は腎不全マウスへのカナグリフロジン投与が腸管のSGLT1阻害作用を介して、腸管内グルコースの遠位腸管へのエスケープをもたらすことで腸内細菌叢の組成を変化させるとともに、腸内細菌由来尿毒素の低減効果があることも報告した²⁵⁾。このように、腸管への影響をおよぼす既存薬剤の中にも尿毒素蓄積の低減効果を有する薬剤があり、実際のCKD患者における腎臓および心血管疾患に保護的に作用するか否かの検証が期待される。

5 短鎖脂肪酸の腎保護効果

CKD患者の腸内細菌叢はディスバイオーシスに陥り、生体にとって有害な尿毒素の産生に関与することでCKDの病態に悪影響を及ぼしている。一方で、本来、腸内細菌叢は短鎖脂肪酸などの腎障害に対して保護的な役割を有する代謝物の産生にも寄与している。

酢酸や酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸は難消化性食物繊維成分が大腸内で腸内細菌叢によって分解発酵することで産生され、腸管内で産生された短鎖脂肪酸は腸管上皮のエネルギー源として利用されるほか腸管の免疫制御にも作用する。酪酸やプロピオン酸は過剰な免疫応答を抑制する制御性T細胞の分化増殖促進作用がある²⁶⁾。一方、CKDにおける腎障害の進行には腎臓内および全身での慢性炎症が関与することが知られており、この短鎖脂肪酸による抗炎症的な免疫制御作用が腎保護に寄与している可能性がある。実際に急性腎障害の動物モデルを使用した研究で短鎖脂肪酸の投与は腎障害を軽減する効果があることが報告されている²⁷⁾。またCKD患者の腸内細菌叢では短鎖脂肪酸の産生に関与する菌種が減少しており、CKDでは短鎖脂肪酸による腎保護効果が減弱していることも推測される。さらに短鎖脂肪酸の腎保護効果としては、抗炎症作用に加えて、腎不全で上昇しているヒストン脱アセチル化酵素の活性を酪酸が低下させることによるDNAメチレーションの制御の関与も報告されている。

6 腸管上皮バリア機能の破綻

腸管上皮細胞は異物侵入を制限し細胞間のtight junctionは細胞からの浸透による侵入を防ぐ役割をしている。tight junctionを形成するZO-1はいわゆる細胞接着を制御しており、アクチン・ミオシン複合体は

細胞間の透過性を制御している。CKD患者ではこのtight junctionが破綻することにより腸管由来のエンドトキシン血症を引き起こし血中CRPの上昇や死亡率増加を引き起こす。またESRD患者の20%で腸内細菌叢由来のDNAが血中で検出されることが知られており、腎不全の病態では腸管上皮の正常なバリア機能が破綻していることが予測されている。

Vazzriらによって、CKDモデルラットでは胃、小腸、大腸と腸管全体でZO-1の発現が低下していること²⁸⁾、そしてNrf2誘導物質dihydro-CDDO-trifluoroethylamide (dh404)を投与すると、局所および全身性の炎症が軽減すると共にclaudin1, occludin, ZO-1の発現が保持されることでtight junctionの崩壊が改善することが報告されており、腸管上皮バリア機能破綻の改善はCKD治療の選択肢になりうることが示唆された。

7 糖尿病性腎臓病と腸内細菌叢

糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease; DKD)は本邦の透析導入患者の最多原疾患であるため、どの糖尿病患者がDKDを発症、重症化するリスクが高いかを早期から見極め積極的に介入することは、ESRDを減らすことだけでなく医療の効率化の面からも非常に重要である。

アルブミン尿やeGFRはDKDをフォローする上での標準的な指標である。腎硬化症などの緩やかにeGFRが低下していく経過と比較して、DKDではある一定の時期までは腎機能が比較的保たれアルブミン尿もそれほど多く出ないが、ある時期を境に加速度的にeGFRが低下しアルブミン尿が増えるといった経過をとる例が多いとされる。また反対に、アルブミン尿はほとんど出ないままでeGFRが下がっていくような非典型的な症例も少なくないことが近年わかってきた。それゆえ、アルブミン尿やeGFRといった既存の指標とは独立した新たなDKDのマーカーが求められている。

近年、我々は腸内細菌由来尿毒素の一つでもあるフェニル硫酸の血中濃度がDKDの新たな予後予測マーカーであることを報告した²⁹⁾。フェニル硫酸はインドキシル硫酸やパラクレシル硫酸と同様に無菌腎不全マウスの血中からは検出されず、100%腸内細菌によって産生される尿毒素である。食事に含まれるチロシンから腸内細菌由来のチロシン-フェノールリアー

ゼによってフェノールが産生され、さらに生体内に吸収されたフェノールが硫酸抱合されフェニル硫酸が産生される。

さらに実際のヒト糖尿病患者において、フェニル硫酸がDKDとどのような関わりを持つかを糖尿病患者コホートで解析した。岡山県内を中心とした8施設から糖尿病患者を集めたU-CARE study (n=362人)の解析から、血中フェニル硫酸濃度は患者のアルブミン尿と有意に相関し、さらに積極的に治療介入を行うことが重要とされている微量アルブミン尿期の糖尿病患者では、血中フェニル硫酸濃度は2年後のアルブミン尿の悪化を予測する因子であることを見出した。

さらに、フェニル硫酸は予後予測マーカーだけでなく、それ自身がDKDの悪化要因である可能性がある。糖尿病モデルの動物実験やヒト糸球体細胞を用いた検討から、フェニル硫酸は糸球体障害と糸球体基底膜の肥厚を惹起しアルブミン尿を増悪させることを我々は見出した。さらにフェニル硫酸産生に関わる腸内細菌の酵素であるチロシンフェノールリアーゼ (tyrosine-phenol lyase; TPL) の阻害剤をDKDモデルマウスに経口投与するとフェニル硫酸の血中濃度が減少し、その結果、アルブミン尿の減少効果も認めた。以上から腸内細菌叢がDKDの治療標的となる可能性が示唆された。また、他の研究グループから1型糖尿病患者の腎障害進行を予測する因子の一つとしてフェニル硫酸が報告されている³⁰⁾。

また近年、糖尿病性腎症患者の腸内細菌叢の組成は、健常者や腎症を合併していない糖尿病患者のいずれとも異なり、また生活環境や食事内容によらず糖尿病自体が腸内細菌叢の変化に関与していることが報告されている。以上のことからDKD診断や予後予測、治療を考える際、腸内環境や腸内細菌叢といった要素が大きく発展していくことが予想される。

おわりに

腎不全で蓄積する代表的尿毒素は、食事成分を由来に腸内細菌代謝を経て産生されるため、食事内容や腸内環境がその血中濃度にも大きく関与する。しかしながら尿毒素を低減させる介入や治療が、実際のヒト患者における臨床的ハードエンドポイントでの有効性を示した質の高いランダム化比較試験の報告は未だ少ない。今後の研究によって臨床の場に還元できるような

腸内細菌叢を標的とした治療のエビデンスのさらなる構築が期待される。

利益相反自己申告：アステラス製薬

文 献

- 1) Jha V, et al. : Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382 : 260-272.
- 2) Ramezani A, et al. : Role of the Gut Microbiome in Uremia : A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 483-498.
- 3) Vaziri ND, et al. : Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83 : 308-315.
- 4) Sumida K, et al. : Constipation and Incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1248-1258.
- 5) Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G : What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008; 23 : 1211-1221.
- 6) Lekawanvijit S, Kompa AR, Wang BH, et al. : Cardiorenal syndrome : the emerging role of protein-bound uremic toxins. *Circ Res* 2012; 111 : 1470-1483.
- 7) Vanholder R, et al. : Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 : 360-373.
- 8) Mishima E, et al. : Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int* 2017; 92 : 634-645.
- 9) Wong J, et al. : Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014; 9 : 230-237.
- 10) Niwa T, et al. : Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010; 72 : 1-11.
- 11) Sato E, et al. : Impact of the Oral Adsorbent AST-120 on Organ-Specific Accumulation of Uremic Toxins : LC-MS/MS and MS Imaging Techniques. *Toxins (Basel)*. 2017; 10.
- 12) Sato E, et al. : Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016; 6 : 36618.
- 13) Barreto FC, et al. : Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1551-1558.
- 14) Meijers BK, et al. : p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 1182-1189.
- 15) Koeth RA, et al. : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19 : 576-585.
- 16) Zhu W, et al. : Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016; 165 :

- 111-124.
- 17) Tang WH, et al. : Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015; 116 : 448-455.
- 18) Xu KY, et al. : Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep* 2017; 7 : 1445.
- 19) Koppe L, et al. : Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88 : 958-966.
- 20) Vitetta L, et al. : Uremia and chronic kidney disease : the role of the gut microflora and therapies with pro- and prebiotics. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 : 824-832.
- 21) Nishikawa M, Ishimori N, Takada S, et al. : Ast-120 ameliorates lowered exercise capacity and mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle from mice with chronic kidney disease via reducing oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 934-942.
- 22) Mishima E, et al. : Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1787-1794.
- 23) Hara-Nanto F, et al. : The guanylate cyclase C agonist linaclotide ameliorates the gut-cardio-renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(2) : 250-264. doi : 10.1093/ndt/gfz126.
- 24) Sueyoshi M, et al. : Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 : 908-919.
- 25) Mishima E, et al. : Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315 : F824-F833.
- 26) Furusawa Y, et al. : Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504 : 446-450.
- 27) Andrade-Oliveira V, et al. : Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1877-1888.
- 28) Vaziri ND, et al. : Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia : a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 2686-2693.
- 29) Kikuchi K, et al. : Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun* 2019; 10 : 1835.
- 30) Niewczas MA, et al. : Circulating modified metabolites and a risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2017; 40 : 383-390.