

特集：腸内細菌叢と腎疾患

腸内細菌叢と生活習慣病

Gut microbiota and chronic kidney disease

脇野 修 吉藤 歩 伊藤 裕

Shu WAKINO, Ayumi YOSHIFUJI, and Hiroshi ITOH

はじめに

腸管内には 500~1,000 種類, 100 兆~1,000 兆個の腸内細菌が生息し腸内細菌叢(フローラ: flora, microbiota)を形成している。この数は人体の他の部位, 例えば皮膚などに生息する細菌叢と比較してきわめて多数であり, 人体において最多である。消化管内でも特に大腸には糞便 1 g 当たり 10^{11} ~ 10^{12} 個腸内細菌が存在している。この大腸を中心とする腸内細菌叢はヒトの年齢ごと, さらに個人ごとに構成が異なる。そして, これらの菌の構成は *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* の 4 つの門(phylum)が優勢であることが明らかとなっている¹⁾。このような腸内細菌叢の研究は近年注目されており, それには 2 つの背景が指摘されている。一つは菌の同定に, 菌そのものの培養ではなく菌の遺伝子を検出する方法が開発された点である。もう一つは, 腸内細菌叢と疾患との関連が明らかになった点である。炎症性腸疾患, 肥満, 糖尿病, 大腸癌, 自閉症, アテローム性動脈硬化症などは, その疾患の発症機序に腸内細菌叢が関与していることが明確に証明されてきている。

本稿では生活習慣病との関連に重点をおき, 腸内細菌叢と生活習慣病をつなぐ因子である短鎖脂肪酸(small chain fatty acid: SCFA)につき解説するとともに, 種々の生活習慣病と腸内細菌との関連について解説する。

短鎖脂肪酸—腸内細菌と生活習慣病をつなぐ因子

近年, 腸内細菌叢に起因する生活習慣病の病態を形成する因子として腸内細菌が産生する SCFA の役割が注目され

ている。SCFA にはプロピオン酸, 酪酸, 吉草酸があり, 腸管の各所で産生されている。SCFA ではないが, 腸管では乳酸やコハク酸といった有機酸も発生し腸管から吸収されている。そしてこれら SCFA, 有機酸の受容体として, 生体には G 蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptor: GPR)である遊離脂肪酸受容体(free fatty acid receptor: FFAR)が存在している。GPR はヒトの各臓器に発現し, さまざまな作用をしていることが明らかになっている。例えば, 白色脂肪組織では FFAR2 や FFAR3, GPR109A が発現しており, lipolysis を抑制し, レプチンの分泌を亢進させる。このように, 腸から発生した物質がさながら内分泌物質のように全身を循環し, 受容体に結合して作用するという新しいシステムに注目が集まっている²⁾。メタゲノム解析では, 糞便内の腸内細菌叢を検出するだけでなくその代謝産物も解析するメタボロームも併用可能で, この 2 つのシステムの解明が進んでいる。

腸内細菌叢と生活習慣病との関連

1. 肥満

肥満と腸内細菌叢との関連については早くから明らかにされている。肥満マウスでは *Firmicutes* が増えること, また, 便移植実験により肥満マウスの便を正常マウスに移植すると体脂肪が増えること³⁾などが証明されている。したがって, 肥満マウスの便中の腸内細菌にはマウスを太らせる細菌が含まれていることが想定される。さらに, 高脂肪食により肥満が生じ, 腸内細菌叢が変化するというデータも報告されている⁴⁾。この肥満や耐糖能に影響を与える腸内細菌叢の変化の一つが *Firmicutes* の増加と *Bacteroidetes* の減少である。高脂肪食でも太らない RELM β ノックアウトマウスに高脂肪食を与えると, 通常食のマウスと比べ

Firmicutes の増加と *Bacteroidetes* の減少, すなわち F/S 比の増加が認められることが示された⁴⁾。この結果は肥満自体が腸内細菌叢を変化 (dysbiosis) させるのではないことを示唆しており, これを端緒に腸内細菌叢の生活習慣病の病態への関与が注目されるようになった。この diet-induced dysbiosis の機序の一つとして, 食餌中の脂肪と食物繊維の変化が指摘されている。ヨーロッパのイタリアと西アフリカのブルキナファソの子供の腸内細菌叢を比較すると, 前者では *Firmicutes* が優勢であるのに対し, 後者では *Bacteroidetes*, それも *Prevotella* や *Xylanibacter* が優勢であることが報告されている⁵⁾。この原因として, ブルキナファソの子供の食物は低脂肪, 低たんぱくで食物繊維に富んでいることが指摘されている。すなわち, *Prevotella* や *Xylanibacter* は食物繊維に多く含まれているセルロースやキシランを加水分解する酵素を有しており, その加水分解の結果 SCFA を産生しており, 実際, ブルキナファソの子供の血中総 SCFA のレベルはイタリアの子供よりも高く, これらの腸内細菌叢の活性化が示唆される⁶⁾。更なる機序として胆汁酸の役割が注目されている。高脂肪食の動物においては, 脂肪の消化吸収を促進させるために胆汁の消化管への分泌の亢進が認められる。実際, 高脂肪食は胆嚢収縮刺激となる。そして胆汁の主成分であるコール酸を直接マウスに経口投与することにより腸内細菌の種類が減少し, *Clostridia* や *Erysipelotrichi* の過剰増殖による *Firmicutes* の増加が認められた。コール酸はある種の *Clostridia* による 7- α -dehydroxylation によりデオキシコール酸 (deoxycholic acid : DCA) となるが, DCA はその界面活性化効果により他の腸内細菌を殺菌する。したがって, DCA の蓄積する高脂肪食では界面活性剤に強い菌が優勢になるとともにその数も減少し, *Firmicutes* 優勢の腸内細菌叢となる⁷⁾。

この dysbiosis が肥満をいかに引き起こすかはさまざまな機序が想定されているが, 腸管からのエネルギー吸収が有効になることが示唆されている。腸内細菌の遺伝子発現まで検索したメタゲノム解析によれば, 高脂肪食飼育下のマウスの腸内細菌叢においては, 多糖類を分解し腸管に吸収させる遺伝子の発現が上昇していることが報告されている⁸⁾。また, *Bacteroidetes* に属する細菌が産生する SCFA は, 脂肪細胞にある FFAR に作用して脂肪細胞へのエネルギーの取り込みを抑え, 脂肪細胞の肥大化を防ぐ。また, 神経細胞にある FFAR にも作用し, 交感神経系の活性化を介してエネルギー消費を促すなど, エネルギーバランスを整える働きがある⁹⁾。

2. 高血圧

腸内細菌の血圧調節に関する報告も散見される。高血圧が直接 dysbiosis を引き起こすことは考えにくい, 近年, 自然発症高血圧ラット (SHR) とそのコントロールラットの WKY ラット正常血圧との比較では, SHR では菌の多様性が減少するとともに F/S 比の増加が認められることが報告された¹⁰⁾。さらにアンジオテンシン II (angiotensin II : AngII) の持続投与を行うと, 血圧が上昇するとともに F/S 比が SHR のように増加し, さらに AngII 持続投与に抗生物質であるミノサイクリンを投与すると, F/S 比の低下とともに血圧が下がることが示された¹⁰⁾。これは, 高血圧の原因となるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の活性化が dysbiosis を引き起こす可能性を示唆する結果であった。

その一方で, dysbiosis が血圧に関与することを示す報告は多数ある。腸内細菌の一種である乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* は, 乳酸を発酵する過程で valyl-prolyl-proline (VPP), isoleucyl-prolyl-proline (IPP) を産生する。これらペプチドは, アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin II converting enzyme : ACE) 阻害活性を持ち, SHR への経口投与で軽度な血圧降下作用を示すことが報告されている¹¹⁾。また, 腸内細菌主要代謝産物である SCFA と血圧調節に関する報告がある。Olfactory receptors (ORs) は 7 回膜貫通型 GPR で, 嗅覚受容体であるが, この受容体は鼻以外の組織にも存在していることが明らかとなった¹²⁾。その ORs の一つである Olfr78 は, 腎臓の腎動脈, 傍糸球体細胞に存在し, 血圧調節に関与していることが報告された¹³⁾。この受容体のリガンドは, 腸内細菌の主要代謝産物である SCFA である酢酸, プロピオン酸であることが明らかとなり¹³⁾, Olfr78 の作用により血圧上昇が認められることが明らかにされた。のちの研究で, この酢酸, プロピオン酸による血圧調節機構には他の SCFA 受容体である GPR41 もかかわっていることが明らかとなった¹⁴⁾。GPR41 は血管で発現し¹³⁾, 腸内細菌代謝産物である SCFA (結合の強さ: プロピオン酸 > 酪酸 > 酢酸) が結合することにより血圧低下作用を果たす。遺伝子欠損マウスを用いた実験 (図 1)¹⁴⁾ では, Olfr78 遺伝子欠損マウスにプロピオン酸を投与すると, GPR41 の働きにより血圧低下を認めた。さらに, Olfr78 遺伝子欠損マウスに抗生物質を投与し腸内細菌により産生されるプロピオン酸の影響を消失させると (無菌状態), GPR41 の作用も消失し, 抗生物質非投与の Olfr78 遺伝子欠損マウスと比較し血圧の上昇を認めた。また, GPR41 遺伝子欠損マウスではプロピオン酸を投与すると Olfr78 の働きにより血圧上昇を認めた。このように, Olfr78 と GPR41 は共通のリガンド

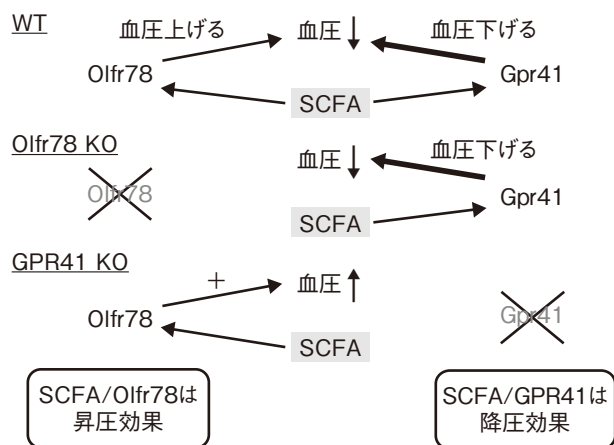


図1 血圧と短鎖脂肪酸(SCFA), SCFA 受容体(GPR41)
SCFAの血圧に対する作用は, 昇圧に作用する受容体であるOlf78と降圧に作用するGPR41とのバランスより成り立っている。WT: 野生型, KO: ノックアウトマウス
(文献14より引用, 一部改変)

であるプロピオン酸が反応し, 血圧調節に関して拮抗する作用を有する。通常, SCFAの血中濃度は0.1 ~ 10mMであり, GPR41はプロピオン酸に対してEC50 11 μ Mで反応し, Olf78はプロピオン酸に対しEC50 0.9mMで反応する¹³⁾。したがって, 通常の血中濃度ではプロピオン酸をはじめとするSCFAはGPR41により血圧を低下させる方向に働くが, SCFAの濃度が上昇するとOlf78による作用も加わり, 血圧上昇傾向を認めることとなり, GPR41による過度な血圧低下を抑制する(図1)¹⁴⁾。したがって, 抗生物質投与により腸内細菌により産生されるSCFAの影響をなくすると, GPR41とOlf78を介しての作用が消失するため, 血圧が変化しないかわずかに上昇を認める。

3. 慢性腎臓病

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)において腸内細菌叢は変化する。例えば, 透析患者では健常人と比べて腸内細菌叢が変化する事が示されている。また腎不全ラットとコントロールのラットを比較した実験で, 5/6腎摘群のラットでは腸内細菌群のprofileが異なることも報告された¹⁵⁾。また, 腸管のバリアを形成するtight junctionを形成するoccludin, claudin-1, Zo-1といった蛋白の発現が腎不全ラットでは低下していることが明らかにされた¹⁶⁾。腸管上皮と腸内細菌はムチンや上皮のToll-like receptor 2 (TLR2)を介して腸上皮のtight junctionの形成維持に関与する。したがって, 腎不全では腸内細菌の分布や腸上皮の変化が認められ, 腸管環境が変化し, 病態に影響を及ぼしている可能性が考えられる。腸内細菌の一つである*Lactoba-*

*cillus*は腸管細胞に直接作用しtight junction蛋白の発現を増加させることが報告されているが¹⁷⁾, この*Lactobacillus*は腎不全患者の腸管でその数が低下していることが知られている¹⁸⁾。このようなCKDにおける腸内細菌叢の変化は近年報告され, 24例の末期腎不全(ESRD)患者と1例のコントロールとの比較で, *Actinobacteria*, γ -*Proteobacteria*はESRD患者で多く*Clostridium*, *Bacteroidetes*, β -*Proteobacteria*は少ないとも報告されている¹⁵⁾。そこでCKDの病態改善を目的に腸内細菌を直接補充する治療(probiotics)や腸内細菌叢の正常化を促進させる治療(prebiotics)が試されている。5/6腎摘ラットにprebioticsを投与することで, 寿命延長, BUNの低下を認めたという報告がある¹⁹⁾。近年, 腸管クロライドチャンネルの活性化作用を有する下剤であるレビプロストン投与により, アデニン誘発腎障害マウスにおいてBUNの低下, 腎線維化の抑制が認められたことが報告された。このマウスの腸内細菌のメタゲノム解析によりレビプロストン投与により*Lactobacillus*, *Prevotella*の回復が認められ, 血中のインドキシル硫酸(indoxyl sulfate: IS), 馬尿酸, トランスアコニット酸といった尿毒素の低下が明らかとなった²⁰⁾。CKD患者への投与はこれまで*Lactobacillus acidophilus*²¹⁾, *Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium longum*の合剤²²⁾, *Lactobacillus casei shirota* + *Bifidobacterium breve* Yakultの合剤とprebioticsとしてのgalacto-oligosaccharidesとの合剤²³⁾が試されている。いずれの試験でも尿素, クレアチニン, p-クレゾールといった尿毒素の血中レベルの低下は認められたが, 患者の腎機能, 栄養状態の改善は達成されていない。

われわれはCKDにおける腸管環境の変化とCKDの病態に及ぼす影響について検討した²⁴⁾。SHRの腎臓を5/6摘出し重篤な腎不全ラットを作製し, その腸の状態を検討した。この腎不全ラットではクレアチニン, BUNが顕著に上昇し, 尿蛋白が上昇するとともに腸管から吸収される尿毒素の一つであるISの血中レベルが上昇し, サイトカインであるIL-6, 腸内細菌由来の毒素であるエンドトキシン, CRPも上昇し, 微小炎症状態であることが明らかとなった。この腎不全ラットにおける腸内細菌の分布を検討し, *Lactobacillus*が減少し, *Bacteroidetes*が増加していることが明らかとなった。さらに*Lactobacillus*の菌量と尿蛋白との間に有意な負の相関が認められた。これより*Lactobacillus*の低下は腎不全の病態に関与することが予測された。*Lactobacillus*の補充実験の結果, 腎摘によるBUNの有意な上昇は*Lactobacillus*の補充によって有意に低下した。また尿蛋白も有意に低下した。全身の炎症状態に関しては, 血中

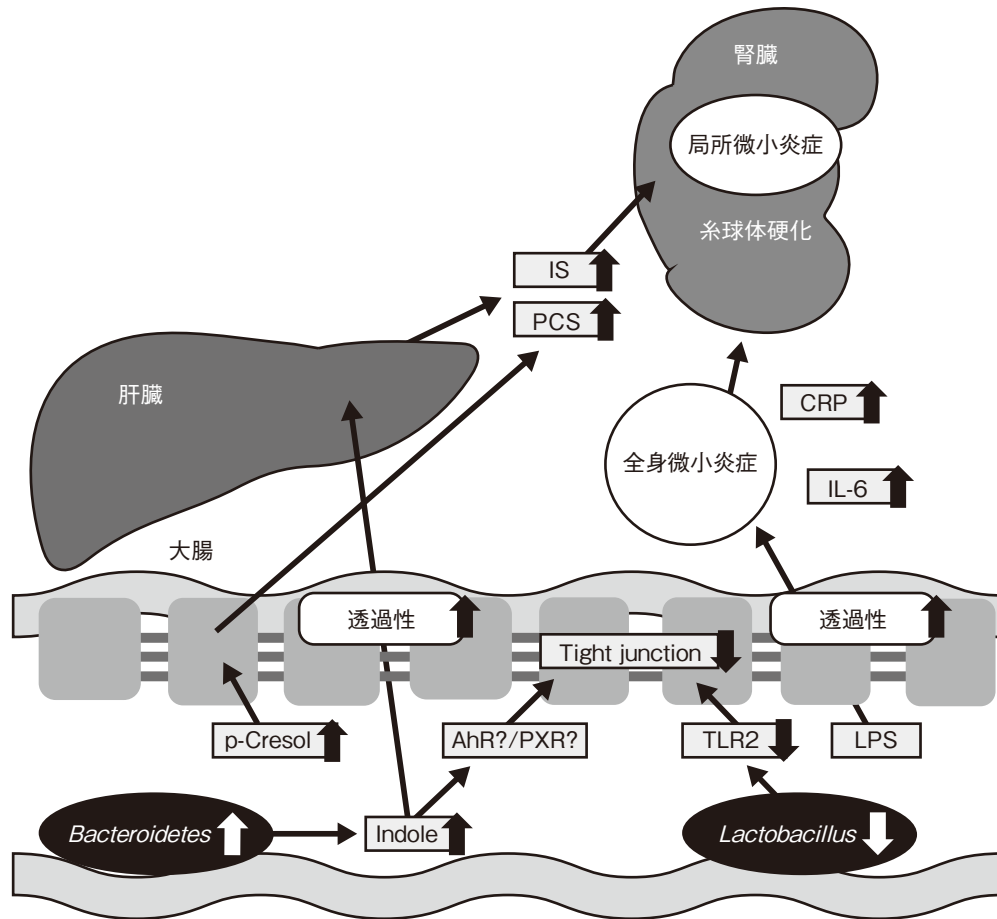


図2 CKDにおける腸内環境

腸内細菌の産生するインドール、p-クレゾールは、腸細胞の tight junction の発現を低下させるとともに、血中に移行して尿毒素物質であるインドキシル硫酸、硫酸 p-クレゾールとなる。CKD では腸管の透過性が亢進し、尿毒素前駆物質の侵入を増加させるとともに腸内細菌の菌体成分であるエンドトキシン血中移行も亢進させる。これらは CKD における微小炎症を惹起させるとともに、腎局所での炎症反応を亢進させ糸球体硬化増悪を促進させる。

IS：インドキシル硫酸、PCS：硫酸 p-クレゾール、AhR：arylhydroxycarbon 受容体、PXR：pregnenone X 受容体、TLR2：Toll-like 受容体 2、LPS：リポポリサッカライド、IL-6：インターロイキン 6、CRP：C-reactive protein
(文献 24 より引用、一部改変)

IS、IL-6、エンドトキシンも *Lactobacillus* により有意に低下し、血中の CRP も減少した。腎組織では、腎不全ラットで認められた糸球体硬化が、*Lactobacillus* 投与により改善した。大腸内の tight junction の変化を検討したところ、腎不全ラットで低下した occludin、Zo-1 の発現は *Lactobacillus* 投与により回復した。同様の結果はラットに抗生物質を投与し腸管内をほぼ無菌に近い状態にした条件でも認められ、他の菌の影響を最小限にした場合でも *Lactobacillus* の効果が再現された。さらに *Lactobacillus* の腸管への直接作用を検討する目的で腸管上皮細胞である Caco-2 細胞を用いた検討を行った。腸管の有毒物質で尿毒素 IS の前駆体で

あるインドールを Caco-2 細胞に投与すると occludin と Zo-1 発現の低下を認めた。この低下は *Lactobacillus* 投与によって改善し、その改善効果は TLR2 のブロッカーである OXPAPC を投与したところ消失した。さらに *Lactobacillus* は TLR2 の発現を上昇させた。以上の検討より、慢性腎不全の腸管においては *Bacteroidetes* が上昇し、*Lactobacillus* が低下すると考えられた。*Lactobacillus* の低下は腸管における TLR2 と tight junction の発現の低下をもたらす。Tight junction の低下は腸管透過性の亢進を引き起こし、インドール、p-クレゾールの吸収が亢進するとともに腸内細菌の菌体成分であるリポポリサッカライド (LPS) の侵入が亢

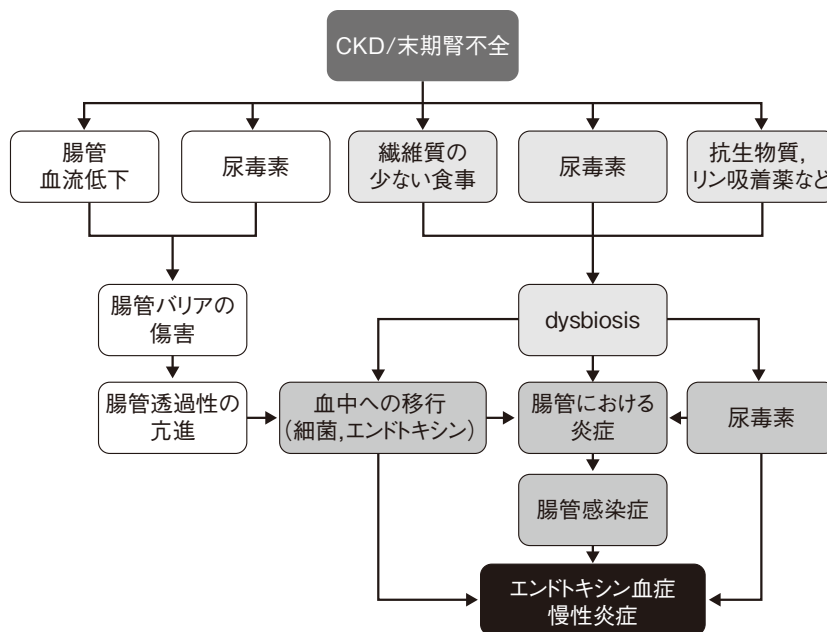


図3 慢性腎不全における dysbiosis の機序

腸管血流低下、尿毒素、繊維質の少ない食事、尿素、抗生物質やリン吸着薬などの薬剤が原因で dysbiosis および腸管のバリア機能の破綻がきたされる。その結果、CKD における微小炎症が成立する。

進し、IL-6 などのサイトカインの上昇、CRP の上昇が起こり、全身性炎症が増悪する(図2)²⁴⁾。このように、腸内細菌と腎障害をつなぐ因子として、透過性の亢進した腸管によるエンドトキシン血症や腸管由来の尿毒素の上昇による微小炎症の存在が想定されている。さらに SCFA の意義も注目されている。腸内細菌叢から産生される SCFA である酢酸、酪酸、プロピオン酸が抗炎症、抗酸化作用により腎臓の虚血再灌流障害を抑制することが報告された。さらに酢酸を産生する菌である *Bifidobacterium longum* や *Bifidobacterium adolescentis* を植菌すると SCFA の直接投与と同様に虚血再灌流障害が抑制され、腸内細菌叢、SCFA の腎保護作用が示された²⁵⁾。

この CKD、慢性腎不全による dysbiosis の原因としていくつかの因子が指摘されている(図3)。腎機能低下による血中尿素の蓄積が腸管における尿素の排泄を亢進させ、ウレアーゼを有する腸内細菌によりアンモニアの腸管内の濃度が上昇し、これが正常腸内フローラに影響を与えた可能性が示唆されている²⁶⁾。そのほか野菜、果物といった繊維質の多い食物摂取の回避、易感染性に伴う抗生物質の頻回の投与、リン吸着薬、カリウム吸着薬の投与などによる dysbiosis が重要と思われる。腸管虚血、アシドーシス、腸管浮腫なども dysbiosis に関与する可能性が示唆されている²⁷⁾。

おわりに

生活習慣病における腸内細菌叢(microbiota)の意義について説明した。高血圧、肥満の分野では高脂肪食や RAS の変化などが dysbiosis の原因となっている可能性が示唆されている。CKD では腸内細菌 *Lactobacillus* が減少し、CKD における病態の一つである微小炎症の形成に寄与する。*Lactobacillus* 補充治療は腎不全進展を抑制する可能性を有することも示唆される。今後は腸内細菌叢の作用のメディエータとしての SCFA、その受容体である FFAR, GPR より成る経路の解明も期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota : who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbio 2012 ; 2 : 104.
- Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. Nutrients 2015 ; 7 : 2839-2849.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased

- capacity for energy harvest. *Nature* 2016 ; 444 : 1027–1031.
4. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1716–1724.
 5. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci* 2010 ; 107 : 14691–14696.
 6. Yamada T, Takahashi D, Hase KJ. The diet-microbiota-metabolite axis regulates the host physiology. *Biochem* 2016 ; 160 : 1–10.
 7. Islam, KB, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011 : 141 ; 1773–1781.
 8. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008 ; 3 : 213–223.
 9. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashiara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 1829.
 10. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015 ; 65 : 1331–1340.
 11. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, Yamazaki S, Takano T. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci* 1995 ; 78 : 777–783.
 12. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 2003 ; 299 : 2054–2058.
 13. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan LX, Rey F, Wang T, Firestein SJ, Yanagisawa M, Gordon JI, Eichmann A, Peti-Peterdi J, Caplan MJ. Olfactory receptor responding to gut microbiota derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 4410–4415.
 14. Jennifer L. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 2013 ; 305 : F439–444.
 15. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, Ni Z, Nguyen TH, Andersen GL. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 308–315.
 16. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia : a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2686–2693.
 17. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Dekker J, Kleerebezem M, Brummer RJ, Wells JM. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* *in vivo* and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010 ; 298 : 851–859.
 18. Wong J, Piceno YM, Desantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. 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 ; 39 : 230–237.
 19. Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P, Marczyk J, Dheer R, Pechenyak B, Dunn SR, Verstraete W, Decroos K, Mehta R, Friedman EA. *In vitro* and *in vivo* assessment of intraintestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J* 2006 ; 52 : 70–79.
 20. Mishima E, Fukuda S, Shima H, Hirayama A, Akiyama Y, Takeuchi Y, Fukuda NN, Suzuki T, Suzuki C, Yuri A, Kikuchi K, Tomioka Y, Ito S, Soga T, Abe T. Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1787–1794.
 21. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, Fitzpatrick ME, Emery SM, Sandine WE, Ayres JW. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Miner Electrolyte Metab* 1996 ; 22 : 92–96.
 22. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, Tam P, Rao AV, Anteyi E, Musso CG. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010 ; 27 : 634–647.
 23. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients : a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1094–1098.
 24. Yoshifuji A, Wakino S, Irie J, Tajima T, Hasegawa K, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Gut *Lactobacillus* protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : 401–412.
 25. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, Bassi EJ, Moraes-Vieira PM, Hiyane MI, Rodas AC, Peron JP, Aguiar CF, Reis MA, Ribeiro WR, Valduga CJ, Curi R, Vinolo MA, Ferreira CM, Câmara NO. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1877–1888.
 26. Kang JY. The gastrointestinal tract in uremia. *Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 257–268.
 27. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 657–670.