

総説

腸内細菌と疾患  
－宿主を制御する常在細菌叢のバイオロジー－

野村 秀明<sup>1)</sup>

Enterobacteric flora and Diseases  
－ Indigenous microbiota regulate the host health －

Hideaki NOMURA<sup>1)</sup>

要 旨

ヒトは決して単一な生命体ではなく、無数の細菌群と共存しており、それらは特徴ある常在菌叢を形成している。特に消化管内には、100兆個の細菌が常在し、重量は約1.5kg、細菌の総DNA量は宿主の100倍にも上る。これらの消化管内の細菌は他の微生物と共に腸内フローラを形成し、宿主と静的な平衡状態を保っていると考えられてきた。しかし近年、腸内細菌のDNA解析が進み、その再評価が行われるにつれ、宿主との関連性において、むしろ動的ともいえる作用を有し、腸内細菌に起因すると考えられる疾患は、消化器疾患にとどまらず、代謝疾患、免疫疾患、悪性疾患、さらには精神疾患にまで及ぶ証拠が次々と明らかにされつつある。腸内細菌は宿主の腸管内に共存し、ほとんど宿主の身体的、さらには精神的状態までも影響を及ぼしている。

本稿では、最近の腸内細菌研究を疾患との関連性について概説し、新しい治療応用（プロバイオテックスや糞便移植法）についても紹介する。

キーワード：腸内細菌叢、宿主腸内フローラ代謝相関、腸管壁遺漏、プロバイオテックス

SUMMARY

Human is not a uni-organism but an integrated multi-organisms with numerous microbiota distributed from skin surface to intraluminal mucosa of the body. The digestive tract, especially, contains totally one billion of bacteria, and the whole of them weighs over 1.5 kilogram. The total amount of enterobacterial DNA is almost hundred times more than that of the host. The enterobacteria form the flora with other indigenous microbiota of virus, fungus, and protozoas.

---

1) 教育イノベーション機構（保健科学部医療検査学科）

It has been noted that human intestinal microbiota is in static and synergistic relationship with the host. But recent progress of the enterobacterial research with DNA analysis clarified the more dynamic and strong correlation between the flora and the host.

Not only digestive diseases but metabolic, immunologic, cancerous, and mental ones can be attributed to the disorder of intestinal microbiota. In this paper, status quo of the microbiota investigation correlating with the diseases is reviewed and the new clinical treatment of probiotics, prebiotics and fecal transplantation are introduced.

Key words : Enterobacterial flora, Host-gut microbe metabolic axes, Leaky gut, Probiotics

## はじめに

ヒトは母胎内では微生物が存在しない無菌状態にあるが、出産後外環境と接触すると、その体表皮膚から様々な管内の粘膜に至るまで、無数の細菌が住みつき、それぞれに特徴ある常在の微生物叢 (indigenous microbiota) が形成される。特に、口腔から肛門に至る消化管内には $10^{13}$ 個以上の腸内細菌が存在し、その重量は1～2 kgに相当し、細菌自体の遺伝子総量は宿主であるヒトの100倍にあたる<sup>1)</sup>とされている。腸内細菌叢は、真核生物やウイルスも含めて、腸内フローラ (microbiota) と総称され<sup>2)</sup>、この腸内フローラと宿主の強い関連性やさらに疾患への関与について、新しい知見が報告されている。本稿では、これらを概説し、今後の臨床的応用を含めた展開に関して考察する。

## 腸内細菌とその特性

### 1. 腸内細菌叢の構成菌種

腸内細菌の研究は、自家製の顕微鏡を開発した Leewenhoek によるヒト糞便の観察が最初とされ、その後170年を経て、Koch による炭疽菌の純粋培養の成功を契機に、コレラ菌、チフス菌、志賀赤痢菌、さらには大腸菌やビフィズス菌などが分離培養されるようになった。当時はまだ酸素に触れると死滅する偏性嫌気性菌の存在は知られておらず、1935年になって、Eggerth & Gagnon が成人腸内には多数の嫌気性菌が存在することを報告<sup>3)</sup>したが、

この知見はその後20年間にわたり顧みられなかった。

当時、腸内細菌の同定は主に培養法によって行われていたが、その後、21世紀に入って、遺伝子解析が導入され、近年は16S rRNA 遺伝子を標的とした分子生物学的手法が主流となっている。これらの遺伝子解析により、腸内細菌叢は従来考えられていた100種を大きくしのぐ1000種類以上の菌種からなり、*Bacteroidetes* と *Firmicutes* の2門が最優勢を占め、その他に *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* 等に属する菌種からなることが明らかになってきた<sup>4)</sup>。

腸内細菌叢の構成菌には、検出頻度の高い菌と低い菌があり、2005年に Turnbaugh ら<sup>5)</sup> は前者を“core microbiota”、後者を“variant microbiota”と定義づけた。Core microbiota は大多数の人に存在する常在菌であり、variant microbiota は、地域や民族、年齢、そして食習慣や生活習慣などの要因で変化する菌群と考えられている。

年齢と構成菌の変化も認められ、高齢になると、成人や小児に比べて、構成菌叢の多様性は低くなる。また、新生児から乳幼児への細菌叢の変化や、成人移行におけるビフィズス菌の減少と、大腸菌群をはじめとする偏性嫌気性菌の定着なども明らかになってきた<sup>6)</sup>。

### 2. 腸内細菌の生理活性と役割

腸内細菌叢は、難消化性多糖の分解、生体内・外成分の代謝、ビタミン等の必須栄養素の生産、免疫系の成熟、病原性菌の増殖抑制など、さまざまな生理活性を有しており、宿主であるヒトの健康と密接

な関係を有している。腸内細菌同士が互いに共生しているだけでなく、宿主であるヒトとも共生関係にあり、宿主が摂取した食餌に含まれる栄養分を主な栄養源として発酵することで増殖し、同時に様々な代謝物を産生する。腸内細菌は、食物繊維を構成する分解されにくい多糖類を短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）に転換して宿主にエネルギー源を供給したり、外部から侵入した病原菌が腸内で増殖するのを防止する役割を果たすなど、宿主の恒常性維持に大きく関与することがわかってきた。

近年、マウスの無菌化技術の向上によって、無菌マウスやノトバイオームマウス（特定の微生物だけが存在するマウス）の作成が可能となり、個々の細菌の影響を個別に検討することが容易になり、更にその役割は明らかにされつつある。

## 腸内細菌と宿主

### 1. 宿主・腸内細菌代謝相関 (host-gut microbe metabolic axes)

宿主と腸内細菌との相関は、腸内細菌叢代謝産物が宿主の生体内へ吸収されることによると考えられ、この相関関係は、宿主・腸内フローラ代謝相関と呼ばれる<sup>7)</sup>。

腸内フローラは、宿主が摂取した食品や非生体物質を代謝する過程で、様々な小分子物質（脂肪酸、胆汁酸、アミノ酸、コリン、フェノール、インドール誘導体、ビタミン類、リポ多糖体やペプチドグリカンなど）を産生し、宿主に供給している。特に、Bacteroidetes で産生される短鎖脂肪酸は、消化管上皮でのエネルギー利用、シグナル伝達、大腸内 pH 調節、消化管運動など多様な作用に関与していることが次々と明らかにされ、注目を浴びている。

### 2. 腸内細菌と腸管免疫

外的環境との境に存在する腸管粘膜には強固な物理的・化学的、さらには免疫的バリア機能が存在する（表1）。腸管関連リンパ組織（GALT）IgA 産生細胞、腸管上皮間リンパ球（ILC）、IL17産生性の CD4陽性 T 細胞サブセットである Th17細胞、さ

表1 腸管における防御機構<sup>9)</sup>

Biological self-defense (barrier) system of the gut	
<b>Nonspecific defense system</b>	
1. Mechanical/Physical mechanism	
• bowel movement (excretion, peristalsis)	
• intestinal villi (covering, movement)	
• integration of intestinal epithelial cells	
• tight junction of the intestinal cells	
• cytotoxic activity of phagocytic cells (monocyte/macrophage, neutrophil, etc)	
2. Chemical mechanism	
• mucous secretion	
(mucin glycochain, lysozyme, lactoferrin, peroxidase, surfactant, etc)	
• defensin (cryptidine) secreted by paneth cells	
<b>Specific defense system</b>	
1. Humoral immunity	
• antigen presenting cells (APC: monocyte/macrophage, dendritic cell, B cell, etc)	
• IELs (intraepithelial cells: $\alpha\beta$ -T cells, $\gamma\delta$ -T cells)	
• LPL (lamina propria lymphocytes: Th1/Th2, CTL)	
2. Cellular immunity	
• secretory IgA production	

腸管の自己防御機構には、大別して、非特異的機構と特異的（免疫学的）機構があり、それぞれについて、機械的、化学的、および体液性、細胞性に分類される。

らに最近注目されている免疫恒常性維持に重要な制御性 T 細胞（Treg）などは、それぞれに腸内細菌と深い関連性を有している<sup>8)</sup>。その一方で、無害な腸内細菌や食餌性抗原に対しては、むしろ不必要な活性化を抑制する機能を有している。これらの複雑な腸管免疫機構に、腸内細菌種がそれぞれに異なる様式で免疫系との interaction を持ち、かつ巧妙で密接な均衡を保っている。そして、この均衡の破綻が様々な疾患の発症や増悪と深い関連性を持つことが明らかになってきた。

### 3. 腸管栄養と bacterial translocation

腸管は、栄養素の消化・吸収という本来の生理的機能と体内環境を保持する防御機能を遂行する中で、その形態的無傷性（structural integrity）を保持している。そのため、腸管機能を使用しない状況（絶食など）が起こると、早期に廃用性萎縮をきたし、腸管のバリアー機能は破綻する。このような腸管は、腸管上皮細胞の菲薄化や細胞間 tight junction の破綻などの物理的な脆弱化のみならず、腸管免疫機能の破綻により leaky gut（腸管壁浸漏）と呼ばれる現象を起し、腸内細菌やエンドトキシンなどの菌体成分の生体内への流入を許すこととなる。この腸管壁を越えた体内への菌体または菌体成分の移行を bacterial translocation（BT）という。著者ら<sup>9)</sup><sup>10)</sup>は、動物実験や臨床症例で比較的短期間の静脈栄養（PN）のみの投与で、このような BT の起こりうることを他稿に記載した（図1）

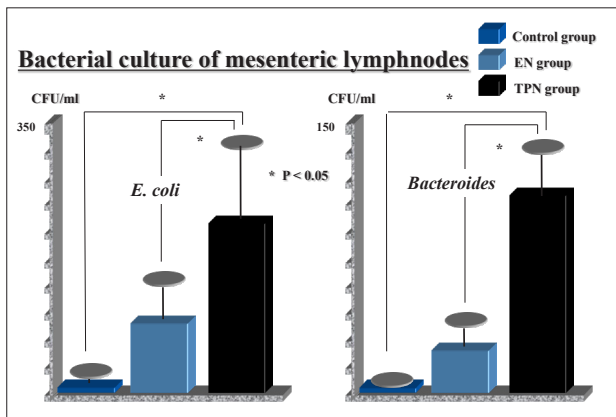


図1 腸管栄養と bacterial translocation<sup>9)</sup>

Wistar 系雄性ラット (15匹) を自由摂食群 (Control group)、経腸栄養群 (EN: enteral nutrition group)、および中心静脈栄養群 (TPN: total parenteral nutrition group) の3群に分類し、それぞれ5日間の栄養管理を行った後、摘出した腸間膜リンパ節の細菌培養を行い、*E. coli* と *Bacteroides* の陽性率を測定した。

また BT は、腸内細菌叢とも関連性は深く、武田ら<sup>11)</sup> は肝臓移植術の周術期に乳酸菌、ビフィズス菌およびオリゴ糖や食物繊維成分を投与することにより (シンバイオテックス: 後述参照)、BT 発症を予防しえたことを報告している。

## 腸内細菌と疾患

腸内細菌叢 (腸内フローラ) は、今まで述べてきたように宿主と様々な関連性を有するため、消化器疾患のみならず、代謝疾患、免疫疾患、および、がんや精神疾患にまで、その発症に深く関与していることがわかってきた。そして、腸内細菌叢 (フローラ) の構成不均衡状態 (dysbiosis) を是正することが疾患の新たな治療法になる可能性が指摘されるようになってきた。

### 1. 消化器疾患

#### 1) 腸管感染症

腸管感染症とは、病原体が腸管内で増殖し、宿主に下痢、嘔吐、腹痛、発熱などの臨床症状を引き起こす感染症であり、病原体の種類により細菌性、ウイルス性、真菌性、寄生虫性、そして原虫性に大別される。腸管は、その常在菌である腸内フローラと腸管感染症起因病原体が直接接触する場であることから、お互いが相互に抗う戦略 (strategy) を有し、

一部の腸内細菌で産生されるバクテリオシンと呼ばれる抗菌性蛋白はこの1つと考えられる。大腸菌が産生するコリシンは、腸管出血性大腸菌に対して抗菌活性を示し、直接に生育阻害を行う<sup>12)</sup>。また、一部の腸内細菌は短鎖脂肪酸 (酢酸、プロピオン酸、酪酸など) や乳酸などの有機酸を産生して pH を下げることにより、腸内環境を変化させて病原体に拮抗する<sup>13)</sup>。その他、栄養素の競合による拮抗作用や代謝物による抑制作用などもみられる。

その一方で、抗菌剤投与などで腸内フローラが攪乱されると、上記のような生育阻害作用は破綻し、腸管感染症起因病原菌の異常増殖が起こる。臨床で経験する抗菌剤関連下痢症 (antibiotics associated diarrhea: AAD) はこの現象により引き起こされるものである。

#### クロストリディウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) 感染症

腸管感染症のうちでも、最近注目されているものに、*C. difficile* 感染症がある。本症は上記の AAD の一種で、抗菌剤の多用により出現してきた偽膜性腸炎のほとんどは、この病原菌によると考えられている。米国の報告では、年間40~50万人の発症を見、そのうち1.5~2万人が重症化して死亡する。*C. difficile* は芽胞形成性の偏性嫌気性菌で、健常者からも検出される常在菌の1種であるが、通常は腸内細菌叢により抑制されている。過剰な抗菌剤の投与などにより腸内フローラが攪乱されると、芽胞からの発芽を起こし、異常増殖を来す。*C. difficile* は、腸管内からの完全排除が難しく、後述する、健常者からの糞便を移植して腸内細菌叢を正常化するという試みも最近は行われている。2013年にオランダの研究グループによって、この糞便移植治療に関する初めての無作為比較試験が行われ、糞便移植を1回以上行った群の治癒率は93.8%という非常に良好な治療成績が報告された<sup>14)</sup> (図2)

#### 2) 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD)、すなわち潰瘍性大腸炎 (UC) とクローン病 (CD) は、大腸や小腸の粘膜に慢性的な炎症または潰



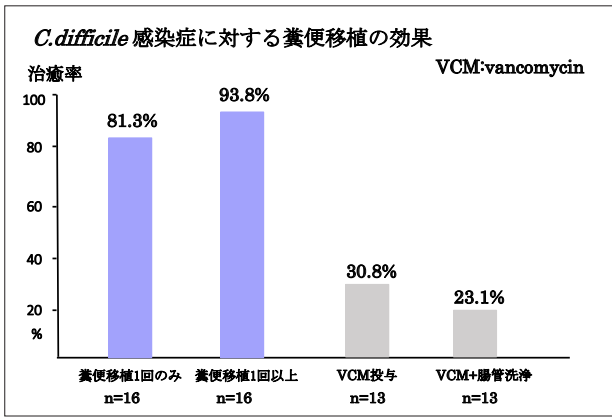


図2 C. difficile 感染症に対する糞便移植の効果<sup>14)</sup>

C. difficile 感染症患者に対する糞便移植の無作為比較試験。1回以上糞便移植を行った群では、非移植群に比べ、有意な治癒率を示した (N Engl. J Med 368;407-415, 2013より改変)。

瘍をひきおこす原因不明の疾患として総称され、自己免疫不全の関与が示唆されてきた。しかし、最近IBDは腸内細菌感染症の一つで、腸内細菌叢のdysbiosisがその本態であるとする説が有力となってきた。

1993年にKuhnらが、抗炎症性サイトカインであるIL-10のノックアウトマウスには自然発症的に腸炎が生じるが、無菌環境下では発症しないという有名な報告<sup>15)</sup>をして以来、1999年にはSchultszらが、UC, CDともに健常コントロールに比べ有意に多くの細菌が直腸粘膜の粘液層に棲みついていることを報告し<sup>16)</sup>、2002年にはSwidsinskiら<sup>17)</sup>が、UC, CDでは、光学顕微鏡だけでなく、透過電子顕微鏡で細菌が粘膜細胞内に侵入していることを確認した。彼らはまた、IBDでは腸内細菌叢のバランスが崩れdysbiosisになっていることや、嫌気性菌では、特にBacteroidesが、好気性菌では、Enterobacteriaceaeが有意に多かったことを報告している。また、硫化水素を産生する硫酸還元細菌群 (sulphate-reducing bacteria: SRB) がIBDに多く、SRBがIBDの原因菌の一つであるとする報告<sup>18)</sup>も見られる。

### 3) 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)

従来、アルコール習慣のない過栄養による脂肪肝の病的意義は少ないとされてきた。しかし、このような単純脂肪肝にも炎症機転が加わることにより、

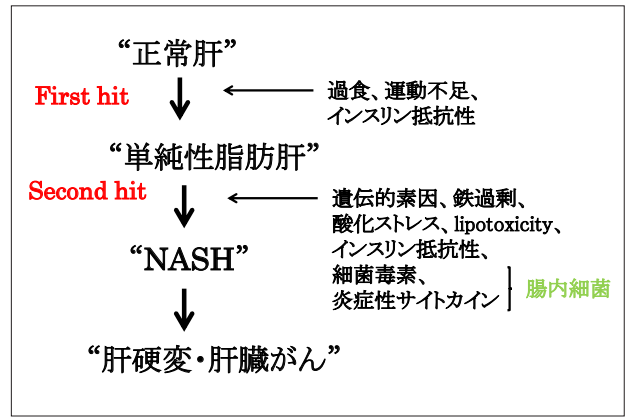


図3 NASH病態進展におけるtwo-hits theory<sup>19)</sup>

NASHは肝細胞内の大滴性の脂肪蓄積が起こるfirst hitに続き、細菌毒素(エンドトキシン)や炎症性サイトカインの曝露などのsecond hitにより慢性炎症が惹起されることにより成立するという仮説 (Day CP, James OF: a tale of two "hits"? Gastroenterology 114;842-845, 1998より改変)。

慢性肝炎、肝硬変から肝臓がんに進展することが判明し、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と呼ばれるようになってきた。

NASHの発症機序に関して、Dayら<sup>19)</sup>は第1段階として、単純脂肪肝の存在が必要条件であって、そこに第2段階の異常が加わって慢性肝炎に至るとするtwo-hits theoryを提唱している(図3)。そして、この第2段階として考えられるのが、慢性炎症を惹起する細菌毒素であるエンドトキシン (ETx) や炎症性サイトカインへの曝露である。

実際、肥満者の血清ETxレベルは、健常者に比べ約2倍以上で、さらにNASH患者ではより高値であることが報告<sup>20)</sup>されている。このような腸管内のグラム陰性菌やETx産生菌の増加に加え、肥満や高脂肪食で誘発される腸管壁バリア機能の低下(腸管透過性の亢進)という、いわゆるleaky gutが起これば、NASHへの進展は容易となる。

### 2. アレルギー疾患

アレルギー疾患の有病率は社会の文明化による環境変化とともに、世界的に増加傾向にある。アレルギーの免疫学的な主な病態は、Th2型免疫の優位が遷延し、Th1型免疫応答が遅れることにより、抗原特異性IgE抗体産生が過剰となることと考えられている。無菌状態の幼若マウスはIgEを産生しやういことから、Th1の免疫応答を誘導するには、出

生早期の細菌への曝露が重要と考えられる。さらに、アレルギー疾患の発症には制御性T細胞 (regulatory T cell : Treg) の低下も見られるため、Treg細胞の誘導にも関与する腸内細菌叢は、アレルギー疾患と深く関与している<sup>21)</sup>と考えられる。特にアレルギー疾患を有する小児では、ビフィズス菌が減少し、本来起こるべきTh2からTh1へのシフトが見られない。気管支喘息、スギ花粉などの気道アレルギー疾患、じんましん、食物アレルギーからアナフィラキシーショックに至るまでTh2が過剰な反応を起こすアレルギー疾患では、正常なTh1の活性化がより重要となる。乳幼児における正常な免疫応答を発達させるため、正常な腸内細菌の獲得による、過剰なアレルギー反応の抑制が望まれる。今後、プロバイオテックスを用いた介入試験も、増え続けるアレルギー疾患を制圧する有効な手段となることが期待される。

### 3. 肥満、及び生活習慣病（高血圧・動脈硬化、糖尿病）

#### 1) 肥満

わが国も、食を含めた生活の欧米化が言われて久しく、体格指数 (BMI) が25以上の肥満者の割合は男性30.3%、女性21.5% (平成26年版国民健康・栄養調査報告) に上る。

近年、食事と密接な関係性を有する腸内細菌と肥満に関する研究が精力的に進められるようになってきた。2006年にLeyら<sup>22)</sup>が、摂取カロリーの多い肥満者では、*Firmicutes*/*Bacteroidetes*の比率が高く、カロリーの摂取制限によって比率は減少することが示された。また、腸内細菌叢のエンテロタイプのうち、長期的な高脂肪・低食物繊維食の摂取によって、脂肪相関型の*Bacteroidetes*が増加し、逆に低脂肪・高食物繊維食では、炭水化物相関型の*Prevotella*が増加することが報告<sup>23)</sup>されている。また、マウスによる検討でも、遺伝的肥満型マウスと野生型 (痩せ型) マウスでは、肥満マウスの腸内細菌では*Firmicutes*よりも*Bacteroidetes*の相対的比率が低く、ヒトの肥満者の傾向と相似していることが示された<sup>5)</sup>。さらに、肥満型と痩せ型の双

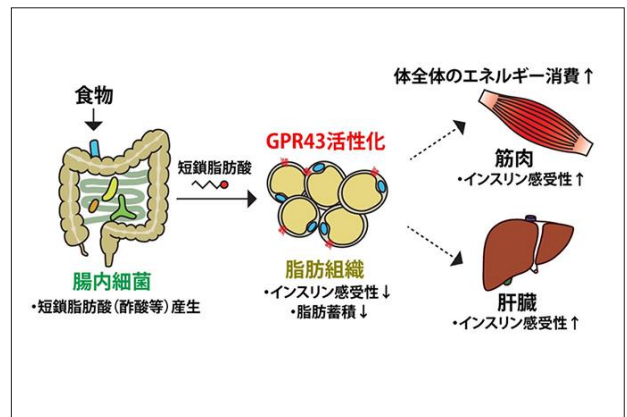


図4 過剰な食事性エネルギーに対するセンサーとしてのGPR43機能<sup>25)</sup>

腸内フローラによって産生される短鎖脂肪酸はGPR43を介して、宿主のエネルギー代謝の恒常性に関与している。

子のマウスの腸内フローラを無菌マウスに注入すると、痩せ型の腸内フローラを投与されたマウスは痩せのままであったが、肥満型の腸内フローラを投与されたマウスは肥満となったという有注目される報告<sup>24)</sup>が示された。

肥満者の腸内フローラで優勢な*Firmicudetes*門の細菌群は、*Bacteroidetes*門の菌群に比べて、効率よくエネルギー回収ができ、この代謝の差が、肥満の原因ではないかと推測されている。また、大腸粘膜上皮の主要なエネルギーであり、エネルギー代謝を亢進させる短鎖脂肪酸の産生は*Bacteroides*門の菌群で優位であることも、肥満の抑制につながっていると考えられている。摂食時に、腸内細菌により産生された短鎖脂肪酸は、過剰エネルギー状況の指標として、交感神経節に発現する短鎖脂肪酸受容体であるGPR41により交感神経系を活性化したり、また同じく脂肪細胞に発現する短鎖脂肪酸受容体GPR43を介して、脂肪細胞における必要以上の脂肪の蓄積を防ぎ、他の組織での利用を促すことで肥満・エネルギー代謝の異常を防いでいる仕組みがわかってきた (図4)<sup>25)</sup>。

その他に、肥満者では、健常人に比べて腸内フローラの多様性が低く、このような肥満者に対して高繊維成分の摂食を増やすと体重減少とともに腸内フローラの多様性が回復したという報告<sup>26)</sup>もあり、肥満と腸内フローラの密接な関連性は自明となりつつある。

## 2) 高血圧、動脈硬化

本邦の高血圧人口は4000万人を超え、国民病の主要を占めるため、高血圧の本態ともいべき動脈硬化の発症・進展阻止は、生活習慣病征服にむけた喫緊の問題の一つである。近年、動脈硬化は血管の慢性の炎症性疾患であり、炎症とそれに引き続く免疫反応がその病態に大きく関与するという概念が定着してきた<sup>27)</sup>。

脂質代謝異常により血管壁に沈着した低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールは酸化されて酸化LDLになる。この際の刺激が血管内皮細胞の活性化を誘導し、単球などの炎症細胞が局所に遊走されてくる。単球は内皮細胞下に浸潤してマクロファージとなり、酸化LDLを貪食して泡沫細胞へと変換し、動脈硬化巣が形成・進展されていくと考えられている (図5)。その一方で、腸管由来の制御性T細胞 (Treg) や免疫寛容性樹状細胞 (tolerogenic dendritic cell : tDC) が動脈硬化の進展を抑制する可能性があり、「腸からの免疫修飾により動脈硬化を予防しえる」という概念を山下ら<sup>28)</sup> は提唱している。今後、腸内細菌叢を modulation することにより、動脈硬化を予防しえる可能性に期待がかかる。

## 3) 糖尿病

肥満と腸内細菌の項でも述べたように、糖尿病もその発症に腸内細菌が深く関わっている。2型糖尿病患者の腸内フローラを調査した研究では、非糖尿病の対照者に比較して、腸内フローラの乱れと腸内

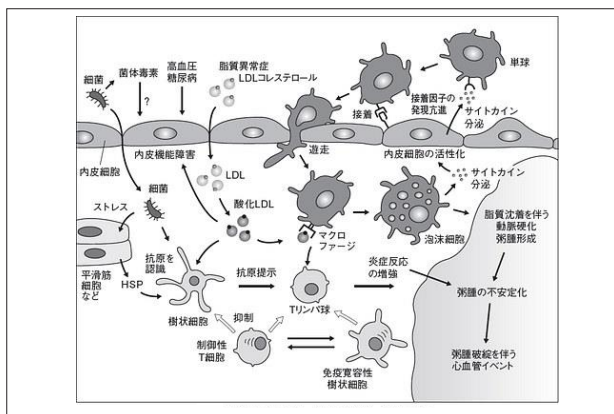


図5 動脈硬化の発症と進展機序と免疫の関与<sup>28)</sup>

動脈硬化は、マクロファージやTリンパ球などによって引き起こされる局所の炎症機序が進展に関与する、慢性炎症性疾患であることを示している。

細菌やその菌体成分であるリポ多糖体 (LPS) の血中への逸脱が6倍以上多かった。これらの代謝性エンドトキシン血症は、生体のインスリン抵抗性を増大させ、糖尿病発症へと導く。また、イリノイ大学の研究では、糖尿病発症リスクの高い男性群に、脂肪組織の抗炎症やインスリン抵抗性改善をもたらす *Akkermansia* 菌の検出率が低かったと報告<sup>29)</sup> している。

一般に、ある種の腸内細菌 (*Bacteroides* など) により産生される短鎖脂肪酸は、エネルギー代謝を活発化し、脂肪細胞の消費を亢進させるばかりでなく、脂肪細胞のペルオキシソーム活性化受容体 (PPAR  $\gamma$ ) 経路を活性化することでインスリン抵抗性を改善したり、膵臓に働きかけてインスリン分泌を亢進させるため、糖尿病の予防や治療に直結すると考えられる。

## 4. がん

腸内細菌とがんに関して、前立腺がん、乳がん、そして肝臓がん、大腸がんとその関連性についての研究が進んでいる。

肝臓がんは、慢性炎症を基盤として発生することから、既存の肝疾患に加え、腸内細菌叢が炎症の助長に加担し、肝発がんを促進している可能性が注目されている<sup>30)</sup>。また、Yoshimoto ら<sup>31)</sup> は、肥満になると肝がんの発症率が著しく上昇することから、肥満マウスを用いてその発症機序を探った。その結果、肥満に伴う腸内細菌の変化によって増加したグラム陽性菌が、コレステロールから生成される一次胆汁酸を過剰に二次胆汁酸へと変換し、生成されたデオキシコール酸が細胞老化関連分泌減少を介して、肝臓がんの発症を促進している可能性を指摘している。

また、大腸がんの発症は、大腸が腸内細菌叢と共生の場であることから、その関連性については以前より研究が進められてきたが、最近腸内細菌叢の変化 (dysbiosis) とその代謝産物が大腸粘膜に作用して引き起こす炎症が、発がん母地となると考えられるようになった。実際 IL-10ノックアウトマウスを用いた実験大腸がん発生において、腸内細菌のバ



ランスの破綻が、癌発生を促進することが確認されている<sup>32)</sup>。

### 5. 精神疾患

腸は「第二の脳」と呼ばれるほどの神経ネットワークを持ち、神経伝達物質であるセロトニンは、その90%が腸で産生されている。腸と脳の繋がりは腸脳相関 (gut-brain axes) と言われ、その密接な関連性が明らかにされるにつれ、腸内細菌と神経・精神疾患との相関性もまた注目されてきている。

近年、自閉症スペクトラム (ASD: 自閉症、広汎性発達障害、アスペルガー症候群) と腸内細菌についての関連性<sup>33)</sup> が注目されている。腸内細菌叢は、本疾患の環境因子として作用し、特に神経発達上重要な乳児期における *Clostridiaceae* - *Lachnospiraceae* - *Desulfovibrionaceae* の3科を含む細菌群の増加によるプロピオン酸やリポ多糖体が神経細胞やミクログリア細胞の発達・機能障害や免疫異常を引き起こす機序、さらに *Bacteroides fragilis* の代謝産物 (4ESP) が ASD を引き起こすことが報告<sup>34)</sup> されている。

その他に、うつ病や認知症 (うつ病性仮性認知症) と腸内細菌との関連性も研究されており、腸内細菌が脳を支配し性格にまで影響を及ぼすというサイコバイオティクスという考え方も出現してきており、実際、感情や性格、個性までも関与するというマウス実験データも報告<sup>35)</sup> されるようになった。

## 腸内細菌と治療

### 1. プロバイオティクスとプレバイオティクス<sup>36)</sup>

腸内細菌叢の構造と機能が解明され、生活習慣病や食生活との関連性が明らかになるにつれ、それを自らの健康管理に応用する試みがなされつつある。

#### 1) プロバイオティクス

21世紀に入り、人類は腸内細菌を自らの健康管理に応用する試みを模索しつつある (表2)。1998年にプロバイオティクスを「宿主に保健効果をもたらす生きた微生物、またはそれを含む食品」と定義した Salminen<sup>37)</sup> は、今後、プロバイオティクスの機

表2 明らかにされているプロバイオティクスの機能および今後期待される機能<sup>36)</sup>

プロバイオティクスの機能
科学的に証明されている健康表示
・ロタウイルス下痢症の改善作用
・抗生物質誘導下痢症の改善作用
・乳糖不耐症の軽減作用
・乳児食餌性アレルギー症の軽減作用
・整腸作用
ヒト試験が求められる今後の研究
・発がんリスク低減作用
・免疫能調節作用
・アレルギーの低減作用
・血圧降下作用
・胃内ピロリ菌抑制作用
・腸内環境改善作用
・過敏性大腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎の軽減作用
・ <i>Clostridium difficile</i> 下痢症の低減作用
・食餌性コレステロールの低減作用
・乳児および児童の呼吸器感染症の抑制作用
・口腔内感染症の低減作用

現在施行されているプロバイオティクスを、その効用が化学的に証明されているものと、今後、臨床試験が求められるものを、列記している。

能評価と安全性を科学的に検証する必要性についても述べている。

#### a) 腸内環境改善 (整腸) 作用

乳酸菌を含むヨーグルトや発酵乳の整腸作用は古くから経験的に知られており、下痢や便秘の解消を中心とした便通異常の改善作用が認められてきた。今日では、これらの整腸作用は、腸内有用菌である *Lactobacillus* および *Bifidobacterium* を増加させ、腸内腐敗菌である *Clostridium* や大腸菌を減少させることによることが明らかになってきた。

#### b) 発がんリスク低減作用

プロバイオティクスによる腸内細菌常在菌の構成を変動させ、特に腐敗菌による有害物質や発がん物質の産生を抑え、排泄を促進させることによる発がんリスクの低減効果についても注目されている。プロバイオティクス摂取と発がん予防に関連する研究は、発酵乳摂取についての大規模疫学調査の報告<sup>38)</sup> <sup>39)</sup> がある。その結論は、乳がん、膵がん、大腸がんでは、発酵乳摂取がその発症を軽減し得ることが示された。

#### c) 免疫機能調節作用

プロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎やスギ花粉症の改善効果も注目され、特に乳酸菌や *Bifidobacterium* の有用性が報告されている。Kalliomaki ら<sup>40)</sup> は、家族歴にアトピー性皮膚炎の発病歴のある妊婦および出産後の新生児にプロバイ



オテックスを服用させ、アトピー性皮膚炎発症状況を観察した結果、プラセボ投与群と比較して、プロバイオテックス投与群では発症は半減した（46% vs 23%）と報告している。また、Xiao ら<sup>41)</sup>は、中等度以上のスギ花粉症状のある40人を対象にプロバイオテックス（*Bifidobacterium longum* を入れたヨーグルト）を14週継続投与して有意な自覚症状の改善が得られたとしており、その機序はプロバイオテックスによる Th1細胞の活性化と Th2細胞の抑制による花粉に対する抗体産生低下であるとしている。

その他、プロバイオテックス投与による、インフルエンザ感染予防効果<sup>42)</sup> や、胃内ピロリ菌の減数、胃炎の抑制作用<sup>43)</sup>、さらには、高血圧自然発症ラットにおける *Lactobacillus helveticus* の血圧降下作用<sup>44)</sup>、血中脂質改善作用などが散見されるようになってきている。

## 2) プレバイオテックス

直接菌体成分を投与するのではなく、健康維持に有益な腸内細菌の活性化やバランスに影響を与える非消化性食餌成分を投与することを、プレバイオテックスという。プレバイオテックスには、オリゴ糖や、多糖類を含む食物繊維、難消化性炭水化物などが挙げられる。オリゴ糖は、腸内 *Bifidobacterium* に対する選択的利用性が高いため、正常な腸内常在菌構成を得るのに有効とされる。この *Bifidobacterium* はブドウ糖を資化して、短鎖脂肪酸を産生するため、宿主の健康に貢献するとともに、病原菌の定着を抑制することが知られている。母乳に含まれるオリゴ糖は、乳児腸内に優勢な *Bifidobacterium* 菌叢を形成し、病原菌の侵入を防ぎ、免疫機能の亢進を行っている。その他、便量増加による便秘予防や炎症性腸疾患での症状改善などの報告<sup>45)</sup> もある。さらに、プレバイオテックスによる抗生物質誘導下痢症軽減やミネラル吸収促進効果についても検討がされつつある。

## 3) シンバイオテックス

以上述べたプロバイオテックスと、腸内細菌の選択的機能促進を図るプレバイオテックスを併用した

シンバイオテックスという新しい概念が定着し、特に感染症を制御する手段として注目されている。消化器外科領域では、術前からシンバイオテックス（*Bifidobacterium breve* + *Lactobacillus casei* + ガラクトオリゴ糖）を施行すると術後の感染性合併症の予防効果が無作為比較試験（RCT）で検証された（非投与群：シンバイオテックス投与群で52% vs 19%）<sup>46)</sup>。その他、救急領域や小児外科領域でも、RCTによる感染性合併症の制御が次々と明らかにされてきている。

## 2. 糞便移植（便微生物移植）

以上述べてきたように、腸内フローラがこれほどまでに深く、宿主の健康または病的状態に深く関わって、さながら一つの”臓器”でもあるかの如く機能しているのであれば、それを入れ替える（移植）という試みもまた欧米を中心に行われるようになった。2013年に *C. difficile* 感染症に対して行い、糞便移植が良好な結果を得たこと<sup>16)</sup> は述べたが、その後も潰瘍性大腸炎や過敏性大腸炎に対して、本法が試みられつつある。

本邦でも、慶応大学を中心に臨床研究が行われており、配偶者または二親等以内の家族に便を提供させ、これを生理的食塩水に漬け、食物繊維などを取り除く目的でフィルターを過した後、大腸内視鏡を使い患者の大腸内に注入するという方法を用いている。

本法を適応しうる疾患や、その治療成績、さらには長期的予後について、今後のデータの集積が期待される。

## おわりに（腸内細菌研究の今後）

腸内細菌に関する研究は遺伝子学的解析手法の導入により急速な進歩をとげ、その認識は従来とは大きく変わる事となった。そのインパクトの大きさは、医学の進歩の中でも、ワクチン、抗生物質に次ぐ「第3の衝撃」と言われるほどである。

これまで腸管壁の非常に堅い tight junction という上皮間結合によって形成されていると考えられて

いた腸管壁バリアは、leaky gut という透過性の亢進が容易に起こり、いろいろな菌や菌体成分あるいは、菌代謝物の生体内流入がおりうることが判明した。そのことにより、腸脳相関 (gut brain axes) といわれていたものの多くは、腸内細菌がその主役であり、腸内細菌が様々な疾患に関与することがわかってきている。

今後、細菌とその役割の同定が進み、生体との関わりにおける、腸内細菌の門 (Phylum) レベルから種 (Class) レベルへの解明により、各種疾患の革命的治療法が近い将来出現する可能性も少なくない。

### 参考文献

1. Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, et al : Contrating effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty and gut microbiota. Am J Clin Nutr 95 ; 1278-1287, 2012
2. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al : A metagenomic insight into gut's microbioma. Gut 62 ; 146-158, 2013
3. Eggerth AH and Gagnon BH : Anerobic bacteria in gut. J. Bacteriol. 25 ; 389-413, 1933
4. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al : Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 308 ; 1635-1638, 2005
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Fraser-Ligget CM, et al : The human microbiome project. Nature 449 ; 804-810, 2007
6. 光岡知足 : 腸内菌叢研究の歴史 実験医学 32 (5) 14-19, 2014
7. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al : Host-gut microbiota metabolic interaction. Science 336;1262-1267, 2012
8. 田之上大、本田賢也 : 腸内細菌と腸管免疫系 実験医学 32 (5) ; 82-87, 2014
9. 野村秀明 : 生体における腸管免疫の重要性—臨床栄養 (経静脈栄養と経腸栄養) に関する検討. 神戸常盤大学紀要 4 (2) : 1-9, 2011
10. 野村秀明、安田篤、安田健司、土師誠二、大柳治正 : 腸管の生体防御機構 消化器外科24 (1) ; 87-95, 2001
11. 武田和永、諏訪雄亮、遠藤格 : Bacterial translocation - 肝手術後のピットフォール 医学のあゆみ 251 (1) ; 89-93, 2014
12. Kamada N, Chen GY, Inohara et al : Control of phathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol 14;685-690, 2013
13. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al : *Bifidobacteria* can protect from enteropathogenic infection through protection of acetate. Nature 469;543-547, 2011
14. van Nood E, Vrieze A, Nienwdorp M et al : Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl. J Med 368;407-415, 2013
15. Kuhn R, Lobler J, Rennick D et al : Interleukin-10 decicient mice develop chronic enterocolitis. Cell 75;263-274, 1993
16. Schultsz C, Van Den Berg FM, Ten Kate FW, et al : The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. Gastroenterology 117 ; 1089-1097, 1999
17. Swidsinski A, Ladloff A, Pernthaler A et al : Mucosal flora in imflammatory bowel disease. Gastroenterology 122;44-54, 2002
18. Roediger WE, Duncan A, Kapaniris O et al : Reducing sulfer compounds of the colon impair colonocytenutrition : implications for ulcerative colitid. Gastroenterology 104;802-809, 1993

19. Day CP, James OF : a tale of two “hits”?  
Gastroenterology 114;842-845, 1998
20. Hatrte AL, da Silva NF, Creely SJ, et al :  
Elevated endotoxin levels in non-alcoholic  
fatty liver disease. J Inflamm (Lond) 7;15,  
2010
21. 鈴木修一、下条直樹：腸内フローラと疾患のか  
かわり アレルギー疾患 臨床と微生物 41  
(2) ; 151-156, 2014
22. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al :  
Microbial ecology : Human gut microbes  
associated with obesity. Nature 444 ; 1022-  
1023, 2006
23. Wu GD, Hoffmann C, Bittingel K, et al :  
Linking long-term dietary patterns with gut  
microbial enterotypes. Science 334;105-108,  
2011
24. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al : Gut  
microbiota from twins discordant for obesity  
modulate metabolism in mice. Science 341 ;  
1241214-1241223, 2013
25. 木村郁夫：腸内細菌と肥満 医学のあゆみ 251  
(1) ; 107-111, 2014
26. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al :  
Richness of human gut microbiome  
correlation with metabolic markers. Nature  
500;541-546, 2013
27. Libby P, Lichtman AH, Hansson GK :  
Immune effector mechanisms implicated in  
atherosclerosis : from mice to human.  
Immunity 38;1092-1104, 2013
28. 山下智也、笠原和之、佐々木直人、平田健一：  
腸内細菌と循環器疾患－腸から動脈硬化は予防  
できるか 医学のあゆみ 251 (1) ; 100-106,  
2014
29. A. Everand, et al.: Cross-talk between  
*Akkermansia muciniphila* and intestinal  
epithelium controls diet-induced obesity.  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 110,22(28 May  
2013)
30. 三浦光一、大西洋英：腸内細菌と肝臓 医学の  
あゆみ 251 (1) ; 63-68, 2014
31. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H,  
Sato S, et al : Obesity-induced gut microbial  
metabolites promotes liver cancer through  
sesescence secretome. Nature 499;97-101, 2013
32. Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M,  
Tomkovich S, et al : Intestinal inflammation  
targets cancer-inducing activity of the  
microbiota. Science 338;120-123, 2012
33. 渡邊邦夫：自閉症スペクトラム障害と腸内ミク  
ロビオータの変化 医学のあゆみ 251 (1) ;  
113-121, 2014 辨野義己：腸内常在菌叢への介入  
－プロバイオテックスとプレバイオテックス  
実験医学 32 (5) 25-30, 2014
34. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al :  
Microbiota modulate behavioral and  
physiological abnormalities associated with  
neurodevelopmental disorders. Cell 155(7)  
1451-1463, 2013
35. Collins SM, Surette M, Bercik P : The  
interplay between the intestinal microbiota  
and the brain. Nature Review Microbiology  
10(11) 735-742, 2012
36. 辨野義己：腸内常在菌叢への介入－プロバイオ  
テックスとプレバイオテックス 実験医学 32  
(5) ; 25-30, 2014
37. Salminen, S Bouley C, Boutron-Ruault MC,  
et al : Functional food science and  
gastrointestinal physiology and function. Br  
J Nutri 80(suppl1) ; 147-171, 1998
38. Pryor M, Slattey ML, Robison LM, Egger  
M : Adolescent diet and breast cancer in  
Utah. Cancer Res 49 ; 2161-2167, 1989
39. Bueno D, Mesquita HB, Maisonneuve P,  
Runia S, Moerman CJ : Intake of foods and  
nutrients and cancer of the exocrine  
pancreas ; a population-based case-control



- study in the Netherlands. Int. J. Cancer 48 ;  
540-548, 1991
40. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al : Probiotics in primary prevention of atopic disease - a randomized placebo-controlled trial. Lancet 357; 1076-1079, 2001
41. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al : Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 16 ; 86-93, 2006
42. Hori T, Kiyoshima J, Shida K, et al : Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei Shirota* on influenza virus infection of upper-respiratory tract in mice. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 8;593-597, 2001
43. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, et al : Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. J. Antimicrob. Chemother. 47;709-710, 2001
44. Yamamoto N, Akinou A, Takanou T : Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. J. Dairy Sci. 77;917-922, 1994
45. Lindsay JO, Whelan K, Stag AJ, et al : Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. Gut 55;348-355, 2006
46. 朝原崇 : シンバイオティクスによる感染制御 . 腸内細菌学雑誌 29 ( 2 ) 76, 2015