

# 腸内細菌が健康寿命を決める！

## ～プロバイオティクスで腸内環境コントロール～

国立研究開発法人理化学研究所 イノベーション推進センター  
辨野特別研究室 特別招聘研究員  
辨野 義己



### はじめに

21世紀は腸内細菌の構造と機能が全面的に解明され、それを人類は自らの健康管理に応用し得る時代である。現在、年間発表されるヒト腸内細菌に関する論文数（PubMed上での調査）を検索してみると、右肩上がりに著しく増加し、総論文数は年間3000報を軽く超えており、いかに腸内細菌への関心が高いかを物語っている。腸内細菌への関心は健康寿命を担う宿主における加齢、ストレスおよび肥満への腸内細菌の役割について関心が高まってきている。

### 現代医療解明の トップランナーとしての腸内細菌

ヒトの腸内細菌の構成は極めて個人差が大きいため、腸内細菌が棲む場である大腸はヒトの臓器の中で最も種類の多い疾患が発症する場である。腸内細菌を構成している細菌が直接腸管壁に働き、消化管の構造・機能に影響し、宿主の栄養、薬効、生理機能、老化、発がん、免疫、感染などにきわめて大きな影響を及ぼすことになる。腸内細菌が産生した腐敗産物（アンモニア、硫化水素、アミン、フェノール、インドールなど）、細菌毒素、発がん物質（ニトロソ化合物など）、二次胆汁酸などの有害物質は腸管自体に直接障害を与え、発がんや様々な大腸疾患を発症すると

ともに、一部は吸収され長い間には宿主の各種臓器に障害を与え、発がん、肥満、糖尿病、肝臓障害、自己免疫病、免疫能の低下などの原因になるであろうと考えられている（図1）。

### 腸内細菌の全容解明

ヒトの大腸内には多様な細菌が常在し、複雑な腸内細菌叢を形成している。ヒトが毎日排泄する糞便の約10%は生きてきた細菌で占められ、その大部分が嫌気性細菌である。詳細な研究によりヒトの大腸内には実に1,000種類以上、その数たるや糞便1グラムあたり約1兆個近い細菌が棲みついている。現在、起きている多くの病気がその関与なしには語れないほど、腸内細菌は重要な存在としてクローズアップされている。そして21世紀に入り、腸内細菌の研究も新しい段階を迎え、これまでの培養可能な腸内細菌の解析から培養・単離を介さない分子生物学的手法を用いた培養困難な腸内細菌を含む多様性解析が行われ、ようやくその全容が見えてきた<sup>1-3)</sup>。すなわち、それを構成している腸内細菌の約20%は培養可能な既知菌種であるが、残り80%は培養困難かあるいはその菌数が低いため、未同定・未分類な菌種である。ところがこの腸内細菌の70~80%を占める未同定菌種の解析に16Sリボゾーム（r）RNA遺伝子を指標とする分子生物学的手法が導入され、ようやく難培養・難分離

の腸内細菌の全貌が見えてきたのである<sup>4-6)</sup>。

培養可能な腸内細菌の最優勢菌種である12菌種に特異的なプライマーを用いた半定量的な解析によって、*Faecalibacterium* (以下*Fb.*)、*prausnitzii*、*Ruminococcus* (現在 *Blautia*) *productus*、*Clostridium clostridioforme* などがヒト腸内に最優勢で存在することを示した<sup>7)</sup>。さらに、Matsuki et al.<sup>8)</sup>は *Bifidobacterium* (以下*Bif.*)の菌種特異的プライマーを用いて、ヒト成人46名の糞便サンプルから抽出したDNAを用いて*Bifidobacterium*の菌種分布を解析した。その結果、*Bif. adolescentis* group、*Bif. catenulatum* group および *Bif. longum*の3菌種が健常成人の最優勢菌種であることを報告した。これは定量的PCR法が従来の培養法の検出限界以下の低菌数で常在している菌種を検出できることを明らかにした。

このように、培養を介さない手法による腸内細菌の解析は、これまでブラックホールであった腸内に「科学の光」をさし込ませたとっても過言ではない。

### 増え続ける「国民医療費」の削減に 寄与する腸内細菌データベース構築の 緊急性

急速な高齢化と飽食による生活習慣病患者群の増大に起因し、国民医療費は既に30兆円を超

え、その削減は国家財政上で喫緊の課題になっている。そこで国民生活のQOL (生活の“質”) を大きく損なわない予防医学的手法の開発が切望されているが、未だ具体的な突破口は見出されていない。

そこで、腸内細菌解析の成績と生活特性との関連性を解明し、完成した腸内細菌 - 生活特性データベースを駆使して、生活習慣の予測および罹患予測と現状の比較の実施が可能となるであろうと確信している。つまり、腸内細菌の成績が健康維持・増進および疾患リスクの軽減に結びつき、やがては健康QOLの向上に結びついていくことである。これらの試みは健康予防効果を促進し、これから増え続ける国民医療費の大幅削減に拍車をかけることになる(図2)。

そこで、現代日本人3220名の腸内細菌の構成と143項目におよぶ属性(年齢、性別など)や食生活、生活習慣、運動習慣などのアンケート調査を実施し、腸内細菌と食生活・生活習慣との関係を検索したところ、ヒトの腸内細菌のパターンが、食生活や生活習慣などによって、8ページ表1のように8グループに分類された。

この解析結果をもとにして、腸内細菌データベースを構築し、生活習慣の予測や将来の健康状態の把握により、個人毎の健康維持・増進や病気予防などに利用することも可能となるであろう。

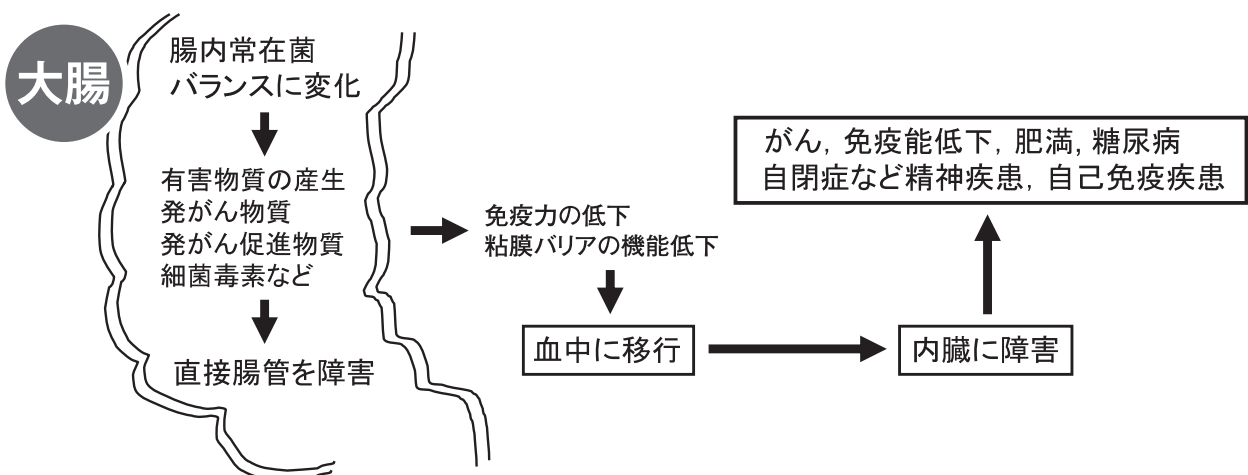


図1 腸内常在菌と疾患の関係

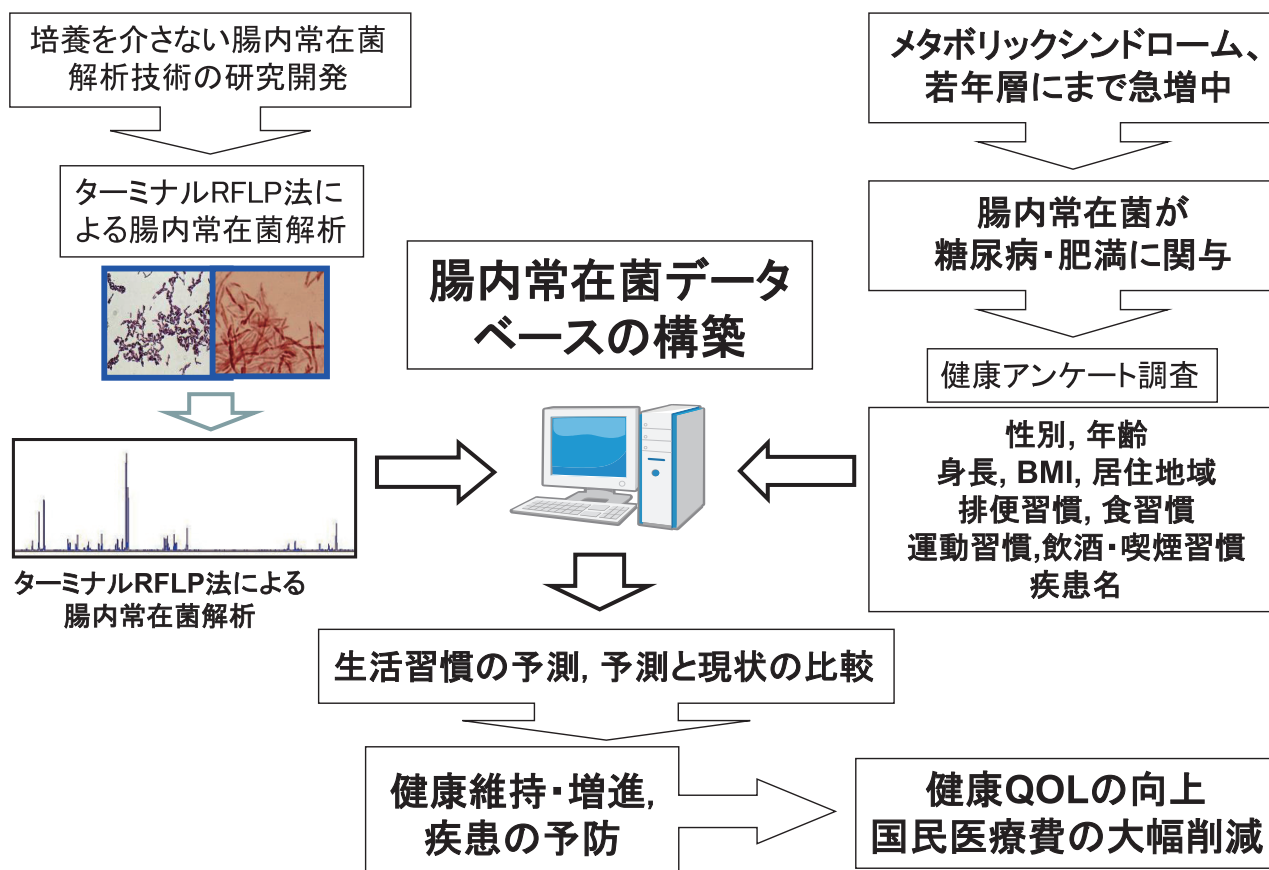


図2 増え続ける“国民医療費”をどう削減すべきか

## “長寿菌”が健康長寿のカギを握る！

● **加齢**：現在、我が国の女性の平均寿命は3年連続して世界1位で86.83歳であり、男性は世界第3位で80.5歳となっている。ともに過去最高を更新したことが、厚生労働省の調査で分かった。女性は3年連続世界一、男性は前年の4位から3位になり、世界有数の長寿国であることを改めて示した。

なぜ、我が国の平均寿命が高いのであろうか？ また、なぜ、男性より女性の平均寿命が高いのであろうか？ 腸内細菌にその答えが隠されている。実は、通常、動物はオスよりメスの寿命が長い。さらに、無菌動物と通常動物の平均寿命を比較すると、無菌動物が通常動物の約1.5倍長生きするとされている。このように性差における腸内細菌の構成が寿命に影響をあたえていると考

えられるのである。

Biagiら<sup>9)</sup>の2010年の報告によると、健康成人、70歳老人および百寿者の腸内細菌の多様性解析について、培養を介さない手法で解析したところ、健康成人および70歳老人の腸内細菌の構成およびその多様性は百寿者のそれとは有意に異なることを認めている。とくに百寿者の腸内ファーミキューティス (*Firmicutes*) 類は再構築される特徴を有しており、腸粘膜の炎症状態が増悪と関連しているらしいとしている。とくに *Fb. prauznitzii* およびその関連菌種の著しい減少をとまなう腸内細菌の変動が指摘されている。さらに *Eubacterium limosum* とその関連菌種が健康成人および70歳老人に比べて、百寿者の腸内で10倍ほど増加していると述べている。健康人であれば、腸内細菌の構成における恒常性を維持し、生体防御機能が成立することになる。

私どもは3220名の腸内細菌解析と個人属性

表1 3220名の腸内常在菌のパターンと生活特性

グループ	主な腸内常在菌(群)	生活特性
グループ 1 (n=797)	<i>Firmicutes, Ruminococcus, Clostridium XIVa, Bacteroides</i>	喫煙・飲酒なし, 便秘気味, BMI標準内 60歳以上の女性群>男性群
グループ 2 (n=193)	<i>Clostridium III+XVIII, Ruminococcus, Bifidobacterium, Coriobacteriaceae, Eubacterium, Actinomyces</i>	乳酸菌摂取, BMI標準内59歳以下の 女性群>男性群
グループ 3 (n=397)	<i>Clostridium I, Eubacterium, Ruminococcus, Bacteroidetes</i>	喫煙・飲酒なし, 野菜, 海藻, 魚介類, 納豆 を摂るBMI標準内60歳以上の女性群>男性群
グループ 4 (n=476)	<i>Clostridium XIVa, Fusobacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Bacteroidetes</i>	BMI標準内の女性群>男性群
グループ 5 (n=322)	<i>Clostridium XIVa, Eubacterium, Streptococcus, Actinomyces</i>	野菜, 海藻, 魚介類, 納豆を摂る男性群>女性群
グループ 6 (n=441)	<i>Clostridium XIVa, Eubacterium, Ruminococcus, Slackia, Collinsella, Gordonibacter</i>	便秘ではない59歳以下の男性群>女性群
グループ 7 (n=482)	<i>Clostridium, Lachnospira, Selenomonas, Parabacteroides, Lactobacillus</i>	喫煙・飲酒習慣あり, 野菜, 海藻, 魚介類, 納豆を摂る BMI標準外の60歳以上の男性群>女性群
グループ 8 (n=112)	<i>Clostridium, Fusobacterium, Roseburia, Lactococcus, Streptococcus, Bacillus</i>	喫煙あり, BMI標準外の59歳以下の 男性群>女性群

(性別、年齢、BMIなど)・生活特性との相関性を検索したところ(表1)、腸内細菌(属、群)が明らかに性差に依存していることが判明した。グループ1~4は女性が優位、グループ5~8は男性が優位となっている。これまで明確でなかった性差が腸内細菌の構成に強い影響を持つことになるのである。さらに、年齢との間には腸内細菌構成に密接な関係があることが判明した。すなわち、前述のグループ1、3、7は60歳以上の被験者に多く認められ、グループ2、6、8は59歳以下の被験者に多いことが判明した。このように、腸内細菌の構成は性差や加齢に大きな影響を受けることも明らかになった。

長寿者が多い地域での高齢者の腸内細菌解析の結果、これまで、健康増進に重要視されてきた『ビフィズス菌』以外に、酪酸産生菌が高菌数・高

頻度で分離されることが判明した。酪酸はがん細胞の抑制、腸粘膜の正常化、整腸作用などが知られている。この腸内細菌を構成している酪酸産生菌の代表菌種として、*Fb. prausnitzii*が知られている。1974年、HoldemanとMoore<sup>10)</sup>はハワイ在住の日系一世を大腸がんリスクの低い人々として設定し、かれらの大便を用いて培養法による腸内細菌を解析したところ、その構成菌種のうち、高菌数・高頻度に検出される腸内細菌として、*Bacteroides vulgatus*や*Fb. prausnitzii*であると報告し、さらに同報告で酪酸を産生する優勢腸内細菌として新属*Coprococcus*を提唱したのである。

酢酸を産生して腸内を常に酸性に傾け有用菌としてのビフィズス菌と酪酸産生菌である大便桿菌および大便球菌のグループを“長寿菌”と定

義づけている。この“長寿菌“こそ、健康長寿を維持するのに欠かせない腸内細菌であると確信している<sup>11)</sup>。

● **ストレス**：生体は各種刺激に反応して脳下垂体 - 副腎系の防衛反応が起こり、生体の抵抗性が得られるが、この刺激が過剰に加わると生体は十分に対応できないでひずみが起こる。生体に加わる刺激はストレスとよばれ、疲労、飢餓、細菌感染などの生物学的なものから、寒さ、暑さ、打撃などの物理的なもの、薬物などの化学的なもの、さらに緊張、不安、怒りや過密、騒音などの精神的・社会的なものまで多岐にわたる。

ストレス下では、副交感神経系の抑制により、その支配を受けている消化管の機能は影響を受け、腸管運動や消化液の分泌が低下する。たとえば、NASA（米国航空宇宙局）が有人宇宙飛行計画の進行時、宇宙飛行訓練において、精神的ストレスが相当生じる狭い船内に長期間閉じ込めた場合、飛行士の腸内細菌を検索したところ、*Bacteroides uniformis*が増加することや、逆に*Blautia products*が減少することを認めている<sup>12)</sup>。一方、ロシアにおいても宇宙飛行士の腸内細菌が検索され、飛行中、*Lactobacillus* および*Bifidobacterium*の減少、大腸菌群および*Clostridium perfringens*の増加が認められるとしている<sup>13)</sup>。ストレス条件下で異常増殖する腸内細菌は腸内で有害物質の生成、あるいは栄養成分の奪取というような腸内代謝を通じてストレスの生体における影響を与え続けている。継続的なストレスは腸内細菌の中で、*Bifidobacterium* や*Lactobacillus*の減少が有害菌の生育を促進するため、それらによる感染症発現のリスクが高くなると考えられる。

● **肥満**：生体の肥満という変化は腸内細菌の構成に影響を与える一つの生体防御である<sup>14)</sup>。Turnbaugh et al.<sup>15)</sup>は、「肥満型」と「やせ型」に特徴的なヒトの腸内細菌バランスが存在することや、遺伝的な肥満マウスの腸内細菌を無菌マウスに摂取させると、そのマウスの総脂肪量が増

加することを明らかにしている。つまり、無菌マウスに、肥満型マウスとやせ型マウスの腸内細菌を各々与えたところ、肥満型マウスの腸内細菌を与えると体脂肪が47%増加、やせ型マウスのものを与えると27%増加し、肥満を促進する腸内細菌の存在を示唆している。彼らは、腸内細菌を大きく2つのグループ(*Bacteroidetes*と*Firmicutes*)に分類し、遺伝的な肥満症マウスには*Firmicutes*が多く、*Bacteroidetes*が少ないという傾向があり、ヒトでも、肥満型ほど*Bacteroidetes*が少ないことを認めている。本研究の結論として、「やせ型」と「肥満型」それぞれに特徴的な腸内細菌が存在すると述べている。

さらに、肥満型マウスには、消化が難しい多糖類まで消化分解する腸内細菌が発見されている。肥満型マウスの腸内容物に残ったカロリーは、やせたマウスのそれ比べて少なく、肥満型マウスはカロリーを多く摂取していると述べられている。

以上の成績から、肥満原因は過食と運動不足といわれてきたが、本来あるべき恒常性が崩れ出す要因が腸内細菌の変動と連結されていると言えよう。このことは腸内細菌のコントロールで肥満を防止する可能性があることが考えられる。

《次号は「プロバイオティクスによる腸内環境コントロール」について解説する》

## 《文献》

- 1) Langedijk PS et al.: Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium* spp. with genus-specific 16S rRNA-targeted probes and its application in fecal samples. *Appl Environ Microbiol* 61: 3069-3075, 1995
- 2) Suau A et al.: Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 65: 4799-4807, 1999
- 3) Hayashi H et al.: Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based method. *Microbiol Immunol* 46: 535-548, 2002
- 4) Franks AH et al.: Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rDNA-targeted oligonucleotide probes. *Appl Environ Microbiol* 64: 3336-3345, 1998.
- 5) Wilson, KH and Blichington RB: Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis. *Appl Environ Microbiol* 62: 2273-2278, 1996.
- 6) Zoetendal EG et al.: Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* 64: 3854-3859, 1998.
- 7) Wang RF et al.: CR detection and quantitation of predominant anaerobic bacteria in human and animal fecal samples. *Appl Environ Microbiol* 62: 1242-1247, 1996
- 8) Matsuki T et al.: Quantitative PCR with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers for analysis of human intestinal bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol* 70: 167-173, 2004
- 9) Biagi E, Nylund L, Candela M et al.: Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *Plos One* 5: e10667. doi: 2010, 10.1371
- 10) Moore WEC and Holdeman LV. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese- Hawaiians. *Appl. Microbiol.*, 27: 961-979, 1974.
- 11) 辨野義己：100歳まで元気な人は何を食べているのか？ 三笠書房, 東京 (2016)
- 12) Holdeman L.V. et al.: Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Appl Environ Microbiol* 31: 359-375, 1976
- 13) Lizko N.N. et al.: Events in the development of dysbacteriosis of the intestines in man under extreme conditions. *Die Nahrung* 28: 599-605, 1984
- 14) Ley R.E. et al.: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 11070-11075, 2005
- 15) Turnbaugh P.J. et al.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444:1027-1031, 2006

