

腸内フローラと健康



東京大学大学院 農学生命科学研究科
教授 伊藤 喜久治

はじめに

腸内フローラは腸内に生息する細菌の集団のことで、糞便1g当たり 10^{11} 個の菌数で、ヒト消化管全体で 10^{14} 個の菌が生息している。

腸内フローラと健康の関係については広く認識されるようになってきた。生態学的研究方法も培養法から16SrRNAの塩基配列を用いた分子生物学的方法や糞便等のメタゲノム解析法などが取り入れられ、腸内フローラの機能研究においてもOMICS解析技術が用いられるようになり、これまでと異なる角度からの研究が進められている。しかし、これまでに蓄積された腸内フローラに関する知識や概念を一変させるような成果は得られているとはいえない。本稿では、もう一度腸内フローラと健康について整理してみる。

腸内フローラ研究の歴史

腸内フローラの研究は大きく二つの方向性をもって進んできた。一つは生態学的研究、もう一つは腸内フローラの機能の研究と言える。前者は1681年オランダのLeevenhoefが手製の顕微鏡で糞便中の菌を観察したのに始まる。1800年代にはPasteurやKochにより細菌学の基礎が築かれ、1886年より大腸菌、*Bifidobacterium bifidum*、*Lactobacillus acidophilus*など腸内フローラの重要な菌種の発見が相次いだ。1935年にはEggenthと

Gagnonにより成人の腸内では嫌気性菌が主な構成要因であることが明らかにされ、1950年代以降新たにロールチューブ法、プレートインボトル法、嫌気性チャンバー法などのExtremery-Oxygen-Sensitive (EOS) 嫌気性菌の培養法が開発された。

1990年代はFISH法、プライマー法、クローニング法、マイクロアレー法、DGGE法、TGGE法、T-RFLP法などの分子生物学的手法が開発され、さらにピロシークエンズ法やメタゲノム解析法など高速シークエンサーの登場が後押しした。

一方、腸内フローラの機能研究、つまり生体の生理機能にどのような影響を与えるかについては、1885年のPasteurの「腸内フローラ不可欠論」に始まる。動物は腸内フローラ無しでは生きていくことはできないというもので、これに対抗する意味で無菌動物の作出が試みられた。1895年アメリカのReyniensにより無菌ラットの繁殖に成功し、Pasteurの「腸内フローラ不可欠論」は否定されたが、無菌動物と通常動物の比較から、腸内フローラが生体の生理作用に大きな影響を及ぼしていることが明らかにされた。さらに、この時代にビニールアイソレーターが開発されたことで無菌動物がどこでも用いることができるようになり、腸内フローラの研究、特に腸内フローラの存在が生体生理機能にどのように影響を与えるかが明らかにされてきた。2000年代に入り、遺伝子改変動物による病態モデル動物が多数作出され、それを無菌、ノトバイオート

にすることで病気との関係がより鮮明になった。

これとは別に1907年Mechinikoffの「ヨーグルトの不老長寿説」が発表され、現在の機能性食品としてのプロバイオティクス、プレバイオティクス、バイオジェニクスの開発に繋がっている。

腸内フローラの生態

健康な成人では一定の腸内フローラ構成を安定的に維持しており“正常腸内フローラ”とも呼ばれる。しかし、個体差がかなり大きく、双子でも、中心となる菌群は似ているもののそれぞれ異なり構成で成り立っていると言う。個人ごとではある程度一定のパターンが維持する。腸内フローラを規定する要因としては大きく三つに分けられる(図1)。

一つは生物学的要因として、動物種、年齢、消化管部位などで大きい構成は制限される。マウスでは遺伝的要因が腸内フローラ構成に違いを生じることが報告されているが、ヒトでは食習慣の違いが加わるためはっきりとした遺伝的な違いは不明である。生物学的要因の枠の中で腸内フローラと生体、特に消化管と腸内フローラの関係により影響を受ける。腸管運動や消化酵素の分泌などの腸管の生理状態、食餌成分、薬

物により変動する。また生活環境としては物理的、精神的ストレスによる影響は腸管の生理機能と連動して大きな要因となる。外来微生物として病原微生物による感染とこれとは逆のProbioticsも含めての要因となる。さらに、腸内フローラ構成菌相互の関係により最終的な構成がきめられる。

腸内フローラと生体

腸内フローラは宿主にとって両刃の剣であることはよく知られたことで、宿主にとって有益にも有害にも働く。前者の機能として外来病原菌の排除や免疫賦活作用、消化・吸収の補助があげられる。後者としては腸内菌の代謝による毒性物質、発ガン物質の生成、腸内に定着している日和見感染菌による感染症などがあげられる。近年、多くの病態モデル動物が遺伝子改変により作出されている。炎症性腸疾患、腸管腫瘍、食物アレルギー、多発性硬化症、リュウマチ、メタボリックシンドロームなど多くの病態モデルは無菌化、SPF化することで発病が見られなくなることが多数報告されている。これは腸内フローラが病気の発症にいかに重要な働きをしているかを示すことになった。

■図1 腸内フローラのコントロール要因

生物学的要因

動物種
年齢
遺伝
消化管部位

フローラの外的要因

腸管生理
食餌
薬物
生活環境
外来微生物

フローラの内的要因

代謝産物
栄養素の競合
場の競合
クォーラムセンシング

腸内フローラと腸内菌の代謝

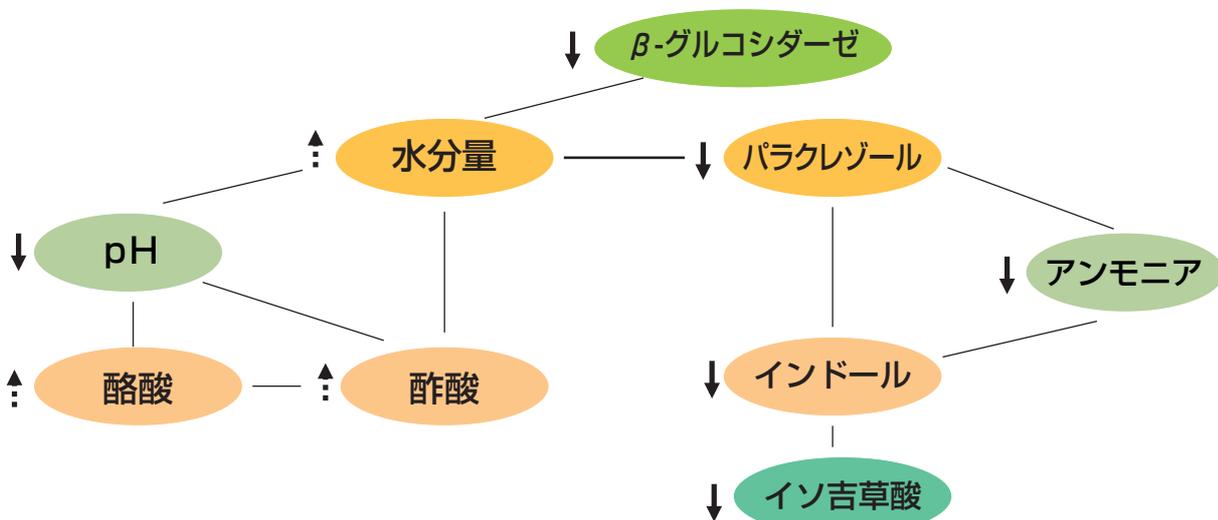
腸内菌のもつ酵素類は肝臓に存在する酵素類よりも多く存在し、経口的に摂取された食事成分を分解して種々の代謝産物を生成する。腸内腐敗産物や有機酸は糞便のpHや水分含量とともに腸内環境のマーカーとして用いられてきた。これらのマーカーには一定の相関があり、水分含量が多い場合はpHが低く酢酸、酪酸などの有機酸の濃度が高くなり、これとは逆にインドール、パラクレゾール、アンモニアなどの腸内腐敗産物や β -グルコシダーゼ、 β -グルコロニダーゼなどの発ガン関連酵素の濃度が低くなる(図2)。このような腸内環境の正常化はメチニコフ以来の大きなテーマであった。腸内腐敗産物の生成を調整する要因として食事成分、腸管運動、腸内菌構成が考えられる。腸内腐敗産物の元となる蛋白質の摂取、腸管運動は腸内菌による腐敗を起こすための時間、蛋白質を分解するための酵素を多く持つ腸内菌がどのくらい生息するかのバランスでコントロールされる。例えば、腸管運動の低下により食事成分の排泄速度が低下して、高蛋白-高脂肪-低繊維の食事を取り、

*Clostridium*などが多く、乳酸産生菌の少ない腸内フローラでは最も腸内腐敗が進むと考えられる。このような腸内環境改善のためヨーグルトや発酵乳、プレバイオティクスが有効であることはすでに良く知られたことである。著者らの経験では胃酸の分泌が悪い状態では糞便中の粗蛋白質含量が増加し、腸内腐敗産物が著しく増加する。

腸内菌の個人差による腸内代謝の違いも多くみられる。胆汁酸の代謝は肝臓から分泌される抱合型胆汁酸が腸内菌により脱抱合されて一次胆汁酸となり、さらに腸内菌の作用で変換されて二次胆汁酸となる。このうちデオキシコール酸やリトコール酸は発ガンのプロモーターとなり高脂肪食により胆汁酸の分泌が増進し、デオキシコール酸やリトコール酸に変換する腸内菌が多いヒトでは発ガンの可能性が増すことになる。健康成人の糞便中の胆汁酸の組成を調べると、約半数でデオキシコール酸、リトコール酸が80%以上を占め1/4が50%、1/4で極めて低い%に分かれた。約半数の成人の腸内では高脂肪食を摂取した場合に発ガンリスクの高い状態になると言える。

大豆イソフラボンの代謝でも個人差が大きく、

■図2 ヒト糞便内腸内代謝産物間の相関



ダイゼインから活性因子となるイコールの産生には個人差があり、イコール産生能の高いヒトは常に高い値を示し、イコール産生能の低いヒトは常にイコール変換能が低くなる。これは腸内菌の持つ酵素類の違いと考えられる。

漢方薬の有効成分である配糖体は腸内菌の助けを必要とするプロドラッグと考えられ、漢方薬の効果に個人差があるのは食の好みや腸内環境の差を反映した菌叢の個人差のためである(明治薬科大学 田代眞一教授)との見解にあるように、腸内菌の個体差が腸内代謝を違ったものとしている。

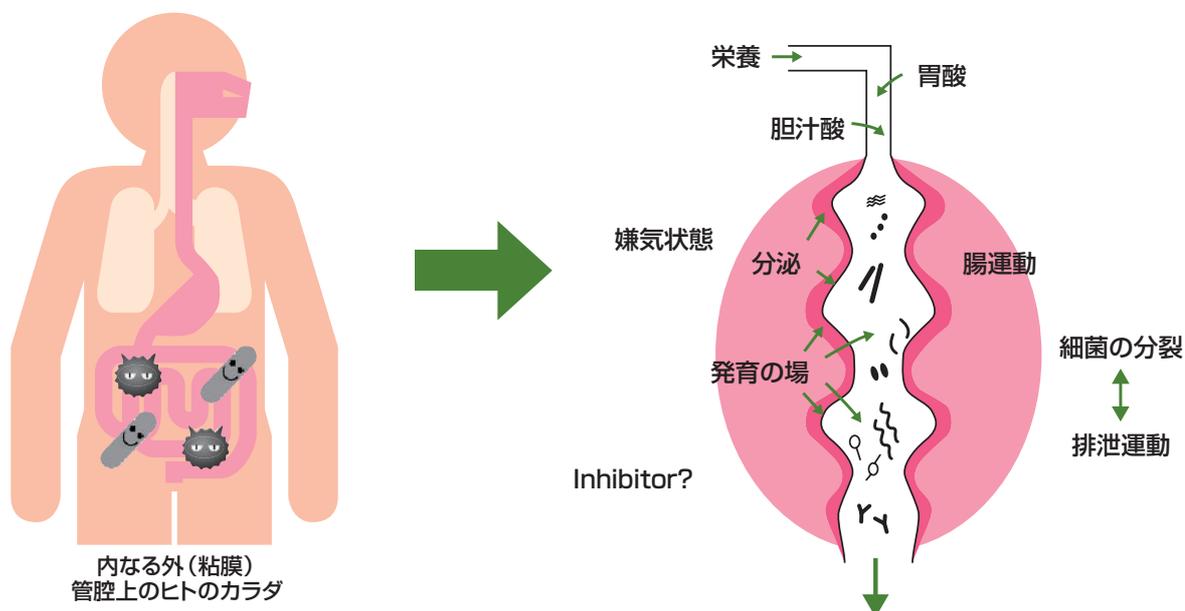
最近の話題では、腸内フローラと肥満の関係が取り上げられている。Firmicutesの多い腸内フローラではBacteroidetesが多い腸内フローラに比べて食物を宿主がエネルギーとして利用しやすい型に変換することで肥満を誘導するとの考えがある。また、糖尿病や高血圧などのメタボリックシンドロームと腸内フローラの関係も多く報告されているが、エネルギー効率の問題と腸内フローラによる炎症誘発が主とみる見方があり、今後の研究成果がこの問題を明らかにしてくれるものと期待する。

腸内フローラと感染

腸内フローラと病原菌との関係は、通常は腸内常在フローラによる外来病原菌の排除が考えられるが、逆にある種の腸内菌は病原菌の腸内定着をサポートしているのではないかという報告もある。その他定着は阻止できないが腸内から腸管以外の臓器への感染の阻止や逆に感染を増強することもある。また、腸内環境の変化により病原細菌の病原性に関与する遺伝子の発現を誘発するなど、複雑な関係がみられる。

腸内フローラの有益な面としての外来病原菌の排除機構について大腸菌O157:H7 (以後O157)の感染を例に述べる(図3)。経口的に侵入したO157は胃酸と胆汁酸のバリエーションを通過して大腸に到達し、増殖をはじめ。腸管の蛇動運動により排除されるが、排泄速度より分裂・増殖速度が速ければ腸内に一定の菌数を維持できる。そのため外来病原菌は腸管粘膜上皮細胞をおおう粘液層に定着を試み、すでに定着している常在菌との間に、定着の場、栄養素、抑制物質の産生により競合が起こる。O157による感染は乳幼児と高齢者に多く、ちょうど腸内フローラが

■図3 腸内での外来病原菌コントロールの基本的メカニズム



変動しやすい時期と一致する。

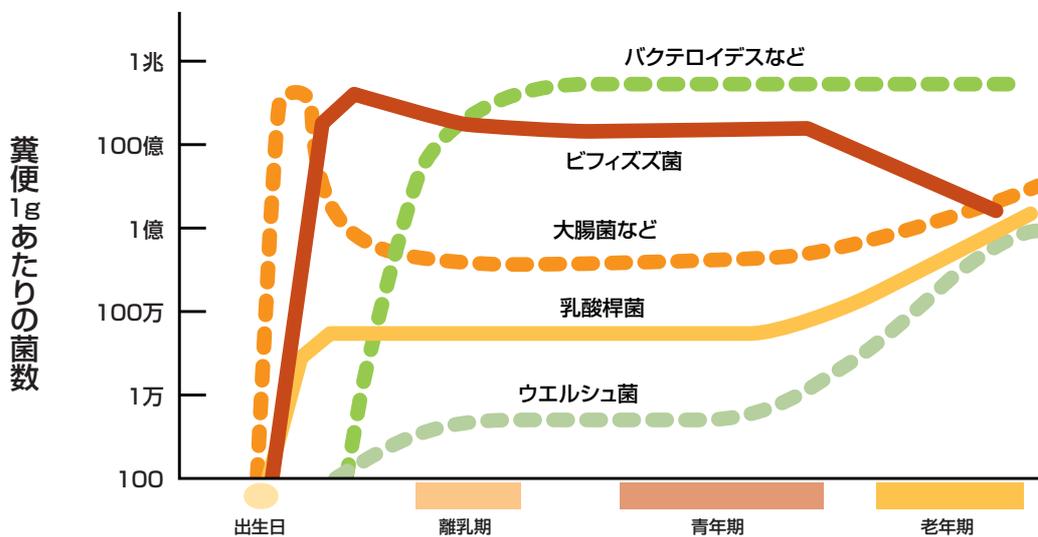
無菌マウスにヒト糞便を投与して作出したヒトフローラマウスを用いた実験でも、成人の糞便を定着させたマウスでは、経口投与されたO157を投与2日以内に排除したが、乳幼児の糞便を投与した群では、成人糞便に比べて排除能は落ちるがO157投与7日目までは排除する群と保菌状態となる群がみられた。この両群の腸内フローラの比較では排除能のある群で*Bifidobacterium breve*、*B. longum* subsp. *infantis*、*Escherichia coli*、*Enterococcus*が検出され、乳幼児型の腸内フローラ構成を示した。保菌状態となった群では、*Bacteroides vulgatus*、*B. adolescentis*、*Clostridium perfringens*、*Staphylococcus gallinarum*が検出され、大腸菌は検出されず、乳幼児の腸内フローラとは異なる構成を示した。この結果からも“正常”腸内フローラの維持は感染抵抗性にとって極めて重要な要因となる。O157を排除できる群での拮抗メカニズムは2つの要因が明らかにされた。一つは酢酸と乳酸の組み合わせで、嫌気状態でO157の運動が抑制されること、二つに投与糞便中にある大腸菌により盲腸内のプロリンの競合であった。保菌状態となった群

のEnterobacteriaceaeの菌群のプロリンの利用能はきわめて低いものであった。

生物の多様性

メタゲノム解析においても正常な成人の腸内フローラは肥満のヒトの腸内フローラに比べて菌種のバリエーションは多いと報告されている。また、腸炎・胃炎などの疾患モデルでは乳酸菌の菌種が極めて少なくなること、単一化されることが報告されている。筆者らが行った無菌マウスの正常化に必要な菌群を調べたところ*Clostridium*が重要なはたらきをしていることが明らかになった。しかも、特定の*Clostridium*ではなく少しずつ性状ならびに16SrRNAのシーケンスが異なる近縁の株が少なくとも46菌種が必要であることが明らかにされた。このような腸内菌の多様性は、腸内フローラを正常に安定して維持するためには極めて有用な手段とも言える。腸内では環境の違い、例えば食事成分、腸管運動などへの変化に対応できるものと考えられる。

■図4 腸内フローラの年齢による変化



年齢とともに移り変わる腸内細菌叢(模式図)

出典:『腸内菌の世界』(光岡知足/冬至書房新社)より改編

三つ子の魂百まで

ヒトや動物において出生直後は無菌状態で外から侵入する菌によって腸内フローラが形成される(図4)。正常な状態では初めに大腸菌や腸球菌などの好気性菌が、次いでヒトではビフィズス菌、動物の多くでは乳酸菌が定着し、徐々に嫌気性菌が定着するパターンを示す。このように出生直後に定着する菌が宿主の生理状態や病態に大きく影響することが明らかにされている。腸内にビフィズス菌・乳酸菌が少ない乳幼児ではアレルギーを示すことが多く、このような乳幼児にProbioticsとしてビフィズス菌や乳酸菌を投与するとアレルギースコアが低減することが明らかにされた。第2次世界大戦後のチェコスロバキアで行われた、大腸菌をProbioticsとして用いた乳幼児での大規模投与実験でも、投与群ではアレルギー、腸管感染症が著しく減少し、その影響は成人になっても続いたとの報告もある。最近、乳幼児期にビフィズス菌や乳酸菌が少ない状態は、成人となってからメタボリックシンドロームになりやすいとの報告もある。

著者らの行った実験でも、生後1週間以内に腸

内菌と接触しなかったマウスでは成熟後にワクチン接種してもBacterial translocationを阻止できなかった。特に大腸菌と乳酸菌との接触が重要な意味を持つことも明らかにした。これは生後すぐに大腸菌や乳酸菌が腸内に定着する現象と一致する結果となった。

腸内フローラと健康

健康維持のために腸内フローラを正常に維持するには食事成分、腸管運動、腸内フローラ構成の三つの要因が重要となる。食品成分、薬物、漢方薬などは経口的に摂取され、腸内菌の代謝により栄養成分、機能性成分、毒性成分が生成される。これらの成分は腸管機能、免疫機能、代謝機能、神経機能に影響を及ぼし各種病気へと結び付く(図5)。Probioticsや発酵乳が腸内フローラの正常化の維持に有用であることは歴史的に証明されているが、どのようなメカニズムで正常化が行われているかは依然不明な点が多く、今後の研究に期待したい点である。

■図5 腸内細菌の代謝と疾病

