

# 腸内細菌利用糖による健康維持



北里大学 薬学部 微生物学教室  
教授 金 倫基

ヒトの健康維持に重要な役割を果たしている腸内細菌叢は、多くの外的・内的要因によって構成や代謝、ひいてはその機能が変化する。食事パターンや食事成分も、腸内細菌叢の構成に大きな影響を与える。食物繊維 (Dietary fiber, DF) などの腸内細菌によって資化される発酵性炭水化物は近年、腸内細菌利用糖 (Microbiota-Accessible Carbohydrates, MACs) と呼ばれている。MACs は、腸内細菌どうしの健全なコミュニティを維持し、腸内細菌叢の構成異常 (ディスバイオーシス) を防ぐための重要な成分の一つである。各 MAC には独自の特性があるため、宿主の生理機能をサポートし、疾患を予防するための高精度の腸内環境調節因子 (マイクロバイオーーム・モジュレーター) として活用できる可能性がある。そこで本稿では、MACs による腸内細菌叢と生理機能変化についてのこれまでの知見について述べたいと思う。

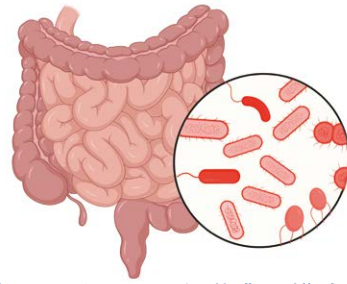
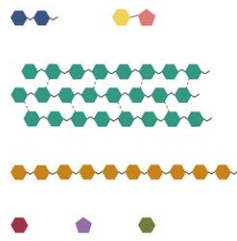
## はじめに

腸内は、古細菌、細菌、ウイルス、真菌などの多数の微生物が生息する動的で複雑、かつ空間的に不均一な生態系を形成しており、微生物どうし互いに、さらに宿主とも相互作用している<sup>1)</sup>。その中で、腸内細菌叢では、25の異なる分類群、約2000属、5000種が確認されている<sup>2)</sup>。腸内細菌叢は、自身の持つ菌体成分や代謝物を介して、宿主免疫、栄養素の消化、消化管内分泌機能、神経伝達の調節、感染防御、薬剤効果などにおいて極

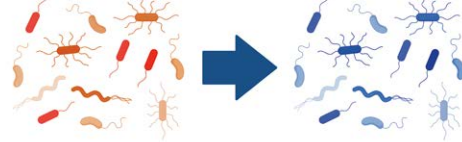
めて重要な役割を果たしている<sup>3)</sup>。腸内細菌叢の形成と増殖は出生時に始まるが、その構成変化は主に遺伝学的、栄養学的、環境的要因の影響を受ける<sup>4)</sup>。腸内細菌叢がヒトの健康にとって重要であることを考えると、この微生物群集の構成や機能に影響を与える因子についてより深く理解する必要がある<sup>5)</sup>。そうすることにより、ヒトの健康状態を改善し、疾患を治療・予防するために腸内細菌叢の機能を活用することができるようになる<sup>4)</sup>。

腸内細菌叢の恒常性に影響を与える重要な因子の一つとして食事が挙げられる<sup>6)</sup>。各腸内細菌の主要栄養素や微量栄養素の利用能にはばらつきがあるため、食事の変化は腸内細菌叢の構成や機能に直接影響を与える可能性がある<sup>7)</sup>。特に、腸内細菌叢を変化させる最も決定的な食事要因は、摂取される食品の量ではなく、食事の質と内容である<sup>8)</sup>。その中で、食物繊維 (DF) は腸内細菌叢に大きな影響を与えることがよく知られている<sup>9)</sup>。DFは小腸で消化・吸収されない3つ以上の単量体ユニットを持つ炭水化物ポリマーであると、2009年にコーデックス委員会 (Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission, CAC) で定義されている<sup>10)</sup>。高DF食は、腸内細菌の有益な代謝物の一つである短鎖脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) の産生を促進し、腸内細菌叢の多様性を増加させる<sup>7)</sup>。Sonnenburgらは、本質的に発酵性DFと同等であるが、DFの資化に必要な酵素を持つ腸内細菌が栄養基質として利用できる炭水化物として「微生物叢アクセス可能炭水化物 Microbiota-Accessible Carbohydrates,

多様な腸内細菌利用糖(MACs)



MACsごとに異なる腸内細菌叢の構成変化



宿主の健康状態を改善するための  
「腸内環境調節因子(マイクロバイオーム・モジュレータ)」として機能

図1 宿主の生理機能を向上させるマイクロバイオーム・モジュレータとしての腸内細菌利用糖

MACs (腸内細菌利用糖)という概念を提唱した<sup>11)</sup>。MACsは大腸に存在する腸内細菌の主要なエネルギー源となる<sup>11,12)</sup>。MACsは、腸内細菌叢の構成と機能を変化させることができ、宿主の健康状態を改善するための「腸内環境調節因子(マイクロバイオーム・モジュレータ)」として期待されている<sup>13,14)</sup> (図1)。

## 1. 食事パターンと腸内細菌叢

食事は腸内細菌叢の構造や多様性、機能に最も強力な影響を与える要因の一つで<sup>15,16)</sup>、その結果、疾患プロセスや健康状態にも影響を与えることが広く知られている<sup>17,18)</sup>。食生活の変化が腸内細菌叢に及ぼす影響は個人によって異なり、短期的、長期的いずれの場合もある<sup>19)</sup>。食事パターンも、腸内細菌叢の構成に違いをもたらす。例えば、西洋食は腸内細菌叢の多様性を低下させるが、地中海式の食事は宿主の免疫機能、および腸内細菌叢の多様性と安定性を高める<sup>20)</sup>。腸内細菌叢の構成と機能は、栄養素、生理活性物質、および特定の食事成分によっても変化し、ヒトの健康に良い影響も悪い影響も与える可能性がある<sup>21)</sup>。動物性タンパク質、飽和脂肪酸、精製炭水化物、塩分を大量に摂取すると、病原性常在細菌(pathobiont)の増殖が促進され、腸管バリ

ア機能や腸内細菌叢の多様性が低下する可能性がある<sup>20)</sup>。対照的に、果物や野菜、植物性タンパク質、ポリフェノール、 $\omega$ 3脂肪酸、DFの摂取は、腸内細菌叢の構成変化を通じて健康上の利点をもたらす<sup>2)</sup>。

## 2. プレバイオティクス・食物繊維・MACs

難消化性発酵性炭水化物 (Nondigestible fermentable carbohydrates, NDFCs) は、宿主による消化吸収に耐性のある多糖類とオリゴ糖などの多様なグループであり、特定の腸内細菌が栄養源として利用できる。プレバイオティクスの一部、DF、MACsはすべてNDFCsであり、これらに明確な区別はないが、これらの概念は互いに異なる<sup>22)</sup>。プレバイオティクスは、2016年に国際プロバイオティクス・プレバイオティクス科学協会 (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) のコンセンサスパネルで、「健康上の利点をもたらす宿主微生物によって選択的に利用される基質」と定義されている<sup>23)</sup>。NDFCsであるほとんどのプレバイオティクスはDFであるが、すべてのDFがプレバイオティクスと見なされるわけではない。ある宿主ではプレバイオティクスとして機能するDFが、別の宿主では効果を発揮し

ない可能性があるため、DFのプレバイオティクスとしての分類は複雑である<sup>23)</sup>。したがって、プレバイオティクスDFと非プレバイオティクスDFの明確な区別は非常に難しい<sup>24)</sup>。DFにはアラビノキシラン、ガラクトオリゴ糖 (Galacto-oligosaccharides, GOS)、イヌリン、オリゴフルクトースなどがあるが、これらは*Bifidobacterium*属菌などの有益な腸内細菌の増殖をサポートし<sup>25)</sup>、さらに治療上の有用性についても研究されている。しかし、治療効果を得るための最適なDFの種類や量についてはまだ明確になっていない。DFの適切な摂取量についてははっきりとしていないが、多くの国では成人で1日25-35gのDF摂取が推奨されている<sup>26)</sup>。

植物多糖類の多くは複雑な構造をしている<sup>19)</sup>。一般に、多糖類の構造が複雑になればなるほど、それを分解するためにより多くの酵素が必要となるが、これには「糖質関連酵素 (Carbohydrate-Active enZymes, CAZy)」が関与する。ヒトゲノムには17個のグリコシド加水分解酵素 (glycoside hydrolases, GH) がコードされており、多糖類リアーゼ (polysaccharide lyase, PL) は含まれない。そのため、フラクトオリゴ糖 (Fructo-oligosaccharides, FOS)、イヌリン、リグニン、ペクチン、レジスタントスターチなどの糖は未消化のまま大腸に到達する。腸内細菌叢は、ヒトゲノムにコードされていないGHとPLを保有している。腸内細菌叢は、130のGHファミリーと22のPLファミリーをコードしている<sup>27)</sup>。複合糖質、オリゴ糖、多糖類は、これらの酵素によって単糖類に分解される。糖の二次分解の際に、腸内細菌の複雑な栄養共生 (cross-feeding) 代謝ネットワークが構築され、短鎖脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFAs 【酢酸・プロピオン酸・酪酸】)、ギ酸、乳酸、コハク酸などが産生される<sup>28)</sup>。大腸の腸内細菌叢の主な活動の一つはDFの資化であり、SCFAsの重要な供給源となっている。

一方、MACsは、腸内細菌叢に供給され、利用される炭水化物で<sup>11)</sup>、食事だけでなく、宿主に由来することもある<sup>22)</sup>。食餌性のMACsは、植物、動物組織、食品由来の微生物など、さまざまな供給源に由来し、腸内細菌叢によって代謝可能なものである<sup>11)</sup>。食餌性MACsの欠乏は、腸内細菌叢

がムチン糖鎖などの宿主由来の内因性MACsに依存する原因となり<sup>29)</sup>、腸管バリア機能を破綻させる可能性が示唆されている。

NDFCsがMACsであるかどうかは、その物理的・化学的特性だけでなく、個人の保有する腸内細菌叢が、NDFCsを代謝する酵素を持っているかにもよる<sup>22)</sup>。例えば、セルロースは腸内細菌によって消化されないため、NDFCであるがMACではない<sup>29)</sup>。MACsは多様で、構造的に不均一性を持ったオリゴ糖および多糖類のグループであり、各MACによって腸内細菌叢に異なる影響を及ぼす<sup>15)</sup>。どの炭水化物が利用されるかは各個人のマイクロバイオームによって異なるため、特定の食物源に含まれる食事性MACsの量は個人によって変化する<sup>11)</sup>。例えば、藻類の多糖類ポルフィランの代謝に関与する遺伝子は日本人のマイクロバイオームが保有しているが、北米や欧州のほとんどの人は保有していない。したがって、ポルフィランは、腸内でポルフィランを資化できる腸内細菌株を持つ個体にとってはMACとなるが、そうでない個体にとってはMACにはならない<sup>30)</sup>。したがって、MACsの概念は、腸内細菌叢を標的とした個別化栄養と関連している。そのため、多くのNDFCsの特性を知ることにより、これらをMACsとして個人の健康状態に応じた腸内環境介入 (プレシジョン・マイクロバイオーム・モジュレーション) が可能になると考えている<sup>13)</sup>。

MACsによる腸内細菌叢の構成や機能変化は、腸内細菌叢の持つMACs利用能に大きく左右される<sup>31)</sup>。また、腸内細菌ごとに利用できるMACが異なるため、各MACが腸内細菌叢および宿主生理機能に与える影響は異なる。例えば、フルクタン、ポリデキストロース、FOS、GOSの摂取は、腸内の*Bifidobacterium*や*Lactobacillus*属菌の増加と関連している。一方、レジスタントスターチは、*Ruminococcus*、*Eubacterium rectale*、*Roseburia*の増加と関連している<sup>32)</sup>。

MACsは、腸内細菌叢の構成を変動させ、SCFAsなどの代謝物の産生を誘導させる重要なマイクロバイオーム・モジュレーターである。食餌性MACsによる腸内細菌叢の構成と多様性の変化は、宿主の健康と関連していることが示唆され

ており<sup>33)</sup>、SCFAsがこれを仲介する一つの因子であると考えられている<sup>11)</sup>。SCFAsは、腸管および全身免疫、内分泌系への影響、感染防御、腸内細菌叢-腸-脳のコミュニケーションなど、宿主の多様な生理機能に良い影響を及ぼす<sup>34)</sup>。

### 3. 食事中のMACsの量

前述したように、食事の構成、特に腸内細菌によるMACsの利用能は、腸内細菌叢の構成に大きな影響を与える<sup>12)</sup>。ここでは、MACs摂取量の違い(食事スタイル、低MACsまたは高MACsダイエット)による影響について、これまでの知見について述べたいと思う。

#### 3.1 食事スタイル

現代のライフスタイルによって引き起こされる変化は、腸内細菌叢の構成と機能に影響を与える<sup>35)</sup>。先進国では、世代を超えて腸内細菌種が失われていることに加えて、このコミュニティの栄養源となるMACsの不足は、SCFAs産生量の減少などの深刻な機能変化を引き起こす<sup>11)</sup>。すなわち、MACsの消費量が少ないと、腸内細菌叢だけでなく宿主全体に悪影響を及ぼすことになる。実際に、MACsの消費量が少ないと、疾患の発症が促進され、死亡率が上昇する<sup>36)</sup>。

長期にわたって収集されたデータによると、都市部や工業化社会の人々の腸内細菌叢は、伝統社会の人々の腸内細菌叢とは異なる。MACs摂取量の多い伝統社会の人々では、都市工業社会の人々よりも腸内細菌叢の多様性が高く、非感染性疾患(Non-Communicable Diseases, NCDs)の罹患率が低いことが報告されている<sup>36-38)</sup>。例えば、半遊牧民で、狩猟採集生活を続けている南米のヤノマミ族(野生のバナナや季節の果物、オオバコ、パームハート、キャッサバを主食とし、狩猟は、主に鳥類や小型哺乳類、近くの小川の小さなカニ、カエル、小魚、時にはペッカーリー、サル、バクなどを行う)の腸内細菌叢は、これまでに発見された中で最も多くの腸内細菌の多様性と遺伝的機能を持っていた。これは、工業化社会における食習慣が、有用な腸内細菌

とその細菌遺伝子にコードされた機能を喪失させてしまう可能性を示唆している<sup>39)</sup>。ヤノマミ族の腸内細菌叢は、*Prevotella*属菌が多く、*Bacteroides*属菌が少ないという特徴を持ち、その他、Mollicutes綱菌、Verrucomicrobia門菌、Muribaculaceae、Aeromonadaceae、Oxalobacteraceae、Methanomassiliicoccaceae科細菌や、*Phascolarctobacterium*、*Desulfovibrio*、*Helicobacter*、*Spirochaeta*属菌などの割合が高いことが報告されている。狩猟採集民族であるタンザニアのハッザ族(肉、蜂蜜、バオバブ、ベリー類、塊茎の5つの主要なカテゴリーに分類される野生の食品で構成)は、イタリアの都市グループ(ほぼ完全に商業的農産物に由来し、豊富な植物性食品、新鮮な果物、パスタ、パン、オリーブオイルなど、地中海式の食事に大きく依存)よりも腸内細菌叢の豊富さと多様性が高いことが示されている。また、ハッザ族では、*Bifidobacterium*属菌の欠如と、酪酸産生菌である*Clostridium clusters IV and XIVa*の減少が見られ、また、*Prevotella*および*Treponema*属菌、未分類のBacteroidetes門菌、Clostridiales門菌、Ruminococcaceae科菌が多く、特有な腸内細菌叢を保有している。この構成は、食物繊維の豊富な植物性食品を消化して貴重な栄養素を得るハッザ族の栄養吸収能力を強化している可能性がある<sup>40)</sup>。また別の研究では、イタリアのフィレンツェ市街地に住む健康なヨーロッパの子供(EU、動物性タンパク質、砂糖、でんぷん、脂肪を多く含み、食物繊維の少ない典型的な西洋食)とアフリカのブルキナファソのブルボンという小さな村に住むモシ族の健康な子供(BF、穀物:キビ、ソルガム、豆類:ニエベと呼ばれる黒目豆、野菜が主食)の糞便の腸内細菌叢が大きく異なることが分かった。BFの子供では、EUの子供よりもActinobacteria、Bacteroidetes門菌が多く、逆にEUの子供では、BFの子供よりもFirmicutes、Proteobacteria門菌が多かった。また、BFの子供では、キシランやセルロースといった食物繊維を分解し、SCFAsを産生する*Prevotella*や*Xylanibacter*属菌の割合が非常に高く、EUの子供はこれらの腸内細菌を保有していなかった<sup>38)</sup>。さらに、ペルーの伝統的な農耕民(トゥナプコ。ジャガイ

モなどの塊茎やオカやマシュアなどの根茎、発酵させたジャガイモが主食。モルモット、豚肉、子羊肉、まれに牛のチーズが主な動物性タンパク源)と狩猟採集民(マツェ族。塊茎、オオバコが主食。主要なタンパク源は魚で、サル・ナマケモノ・カピバラ・ワニなどの狩猟肉を散発的に消費)の集団と、アメリカの都市工業化された人々(オクラホマ州ノルマンの居住者。果物や野菜の缶詰、パン、包装済み食品などの加工食品を定期的に消費)の糞便の腸内細菌叢サンプルが取得され、比較された。その結果、マツェ族の腸内細菌叢は、ノルマン居住者と分類学的・代謝的な違いに加えて、伝統的な民族の中でもトゥナプコの個体群とは異なる明確なサブグループを形成していることがわかった<sup>41)</sup>。ノルマン人の個体群は、*Ruminococcus*、*Blautia*、*Dorea*属菌および未知のLachnospiraceae科の腸内細菌に富んでいる。マツェ族は、*Clostridium*、*Catenibacterium*、*Eubacterium*、*Lachnospira*属菌と未知のClostridiales目の腸内細菌が多い。そして、トゥナプコの個体群では、全体的にFirmicutes門菌が少ないが、*Dialister*属菌が特異的に多い。また、パプアニューギニアの2つの非工業化地域の成人(PN、主食はサツマイモ、タロイモ、オオバコで、伝統的に直火で調理される)と、アメリカ人コミュニティ(US、ネブラスカ州リンカーン市、標準的な西洋風雑食性の食事)の糞便の腸内細菌叢が比較された。PNとUSでは腸内細菌叢の構成や保有している腸内細菌が大きく異なり、PNでは腸内細菌叢の多様性が高く、個体間の腸内細菌叢のばらつきが小さかった。また、Bacteroidetes門菌である*Prevotella*属菌の割合はPNで有意に高かったのに対し、*Alistipes*、*Bacteroides*、*Parabacteroides*、*Odoribacter*、*Barnesiella*属菌の割合はいずれもUSで有意に高かった。さらにPNでは*Bifidobacterium*属菌の存在量が有意に低かった<sup>37)</sup>。

### 3.2 低MACsダイエット

長期的および世代間でMACsの摂取量の減少は、腸内細菌の多様性が低下し、細菌株の不可逆的な欠損につながる<sup>11)</sup>。ヒト由来の腸内細菌株が定着したマウスにMACsの少ない食餌を与えた場合には、腸内細菌叢の変化は、一世代以内で

は可逆的であることが観察された。しかし、数世代にわたる低MACs食の摂餌は、食事性MACsを再摂食させても腸内細菌叢の多様性の低下を回復させることができなかった<sup>36)</sup>。別の研究でも同様に、MACs含有量の少ない食事は、多数の特定の細菌分類群の減少と多様性の低下をもたらし、この影響はMACsの再摂食後も持続することが示されている<sup>42)</sup>。ヒトにおいてもマウスと同様に、MACsの少ない食事を摂取すると、腸内細菌叢の多様性が低下することが報告されている<sup>12)</sup>。低MAC食を摂取した場合には主に、Proteobacteriaの増加とBacteroidetesの減少が見られる<sup>43,44)</sup>。

MACs摂取による腸内細菌叢の変化は、腸管上皮細胞の機能に直接影響を与える可能性がある。MACsの少ない環境では、特定の細菌が粘液層をエネルギー源(糖源)として使用し、粘液層を薄くすることで腸管上皮バリアを破壊する。さらに、粘液を栄養源とする細菌の異常増殖と、MACsを利用する細菌の減少は、腸内細菌の多様性を低下させる<sup>12)</sup>。そのため、MACsの欠乏した食事では、粘液の主成分であるムチン(MUC2)の量が減り、粘液層が薄くなり、細菌が上皮細胞下まで侵入する。これは粘膜バリアの破壊につながり、腸管炎症と病原体に対する感受性を高める可能性がある<sup>45)</sup>。実際に、低MAC食の摂餌により、大腸上皮細胞に強固に付着する病原体である*Citrobacter rodentium*の感染に対して感受性となる<sup>46)</sup>。

腸管上皮細胞(Intestinal Epithelial Cells, IECs)は、腸の恒常性を維持するために、宿主と腸内微生物との間の物理的・化学的バリアを作り出す。パネート細胞や杯細胞などの分泌型IECsは、ムチンや抗菌ペプチドの産生を通じて腸管バリア機能を強化する<sup>47)</sup>。一方、腸内細菌代謝物であるSCFAsは、IECsや免疫系の機能調節に働く<sup>48)</sup>。MACsの摂取量が少ないと、SCFAsの産生が減り、IECsの機能が損なわれ、IECsからのサイトカイン発現プロファイルが変化する<sup>12,49)</sup>。

MACsは、細菌-腸管上皮間および腸管上皮-免疫間相互作用の両方に影響を及ぼす可能性がある<sup>50)</sup>。MACsの摂取量が少ないと、SCFAsの産生量も減少するが<sup>22)</sup>、その結果、免疫細胞からの

炎症性サイトカインの産生が増加し、抗炎症性サイトカインの産生が減少する<sup>51)</sup>。例えば、腸管上皮細胞が傷害されると、腸管の粘膜固有層(Lamina propria, LP)に自然免疫および獲得免疫細胞が浸潤し、これらの細胞からIL-1、IL-17、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ などの炎症性サイトカインが産生されるが、その際に、抗炎症に働くSCFAsが少ないと、炎症応答が増強されてしまう<sup>34)</sup>。さらに、腸管上皮細胞上のGPR43(SCFAsの受容体)の活性化が抑制され、プロTh2サイトカインであるTSLP(Thymic stromal lymphopoietin)の産生増加と、NLRP3の活性化抑制が起こり、最終的には腸管上皮細胞の治癒に関わるIL-18の産生が減少する<sup>12,52,53)</sup>。一方、SCFAs産生量の減少により、制御性T細胞(Treg)、Th1、Th17細胞が減少し、Th2細胞が増加する。また、B細胞の直接的な、濾胞性ヘルパーT細胞(T follicular helper, Tfh)の間接的な活性化を抑制することにより、IgAおよびIgGの産生が低下する<sup>12)</sup>。

低MACs食は多様な疾患病態を悪化させることも報告されている。低MACs食を与えたマウスでは、腸内でのSCFAs産生量が低下し、腸管上皮細胞におけるTSLPの発現が亢進することで、アレルギー応答性が高くなる<sup>43,54)</sup>。また、低MACs食は痛風病態を悪化させるが、その要因として、好中球性炎症からの回復を促進させる酢酸-GPR43を介したシグナルの低下が示唆されている。酢酸-GPR43シグナルは、カスパーゼによって媒介される好中球のアポトーシスの誘導に関与している<sup>55,56)</sup>。さらに、MACsの摂取量が少なく、SCFAsの産生量が少ないマウスでは、恒常的な、また、病原体特異的な抗体応答性が低く、病原体に対する感受性が高くなる<sup>44)</sup>。

### 3.3 高MACsダイエット

食事性MACsの摂取量の増加は、腸内細菌叢の多様性を高め<sup>11)</sup>、有益な腸内細菌を増加させる<sup>57)</sup>。包括的レビューにおいて、14の食事介入と心血管リスク因子との関連性が検討されたが、食事介入としてMACsを推奨する文献が最も多かった<sup>14)</sup>。これまでの研究においても、MACsが腸内細菌叢の調節に寄与していることが示されており<sup>58,59)</sup>、高MACs食が、数日または数週間

以内にヒトの腸内細菌叢の構成を変化させることも報告されている<sup>60)</sup>。健康な子供にMACsを多く摂取させると、糞便中のBacteroidetes門菌、特に*Prevotella*属菌の増加と、Firmicutes門菌の減少が見られる。また、MACsの摂取量が多い子供は、腸内のSCFAs濃度も高く、*Escherichia*属菌や*Shigella*属菌の検出率が低いことと関連している<sup>61)</sup>。マウスにおいても、DFを多く含むホワイトボタンマッシュルームを6週間与えると、糞便中のRuminococcaceae科とLachnospiraceae科の割合が増加することが示されている<sup>62)</sup>。また、高MACs飼料摂取マウスでは、MACs非含有飼料摂取マウスと比較して、IgA産生が有意に増加し、IgA産生に関わる腸内のTfh、B細胞も増加する<sup>43)</sup>。

高MACs食は多様な疾患の抑制にも働くことが示されている。多様なMACsまたはイヌリンを含む飼料を抗菌剤投与マウスに与えることによって、腸内ディスバイオーシスが改善され、腸内細菌による病原細菌の定着阻害作用(Colonization resistance, CR)が改善し、*Clostridioides difficile*感染を抑制できることも報告されている<sup>63)</sup>。また、MACsの豊富な飼料がマウスの持久力や運動能力を強化し、逆に、抗生物質投与と低MAC食を与えたマウスでは、筋肉におけるエネルギー代謝能や運動能力が低下するという報告もある<sup>59)</sup>。さらに別の研究では、MACsが腸内細菌叢-脳軸を介して認知障害を改善することも示されている。肥満マウスへの高MACs食の摂取により、腸内細菌叢のディスバイオーシス、腸管粘膜バリアの破壊、内毒素血症、全身性および腸管の炎症、および認知障害が抑制され、血清SCFAs濃度が上昇した<sup>64)</sup>。高MACs(DF)食やSCFAsである酢酸は、Tregの数と機能を高めることにより、アレルギー性気道疾患(Allergic airway disease, AAD)を抑制する。さらに、妊娠マウスに高DF/酢酸を与えると、仔マウスもAADを発症しにくくなるが、その際にマウス胎児肺において、ヒト喘息とマウスAADの両方に関連する遺伝子の発現が低下していた<sup>65)</sup>。また、高MACs食で増加するSCFAsは、胎児免疫系のTリンパ球にも影響を及ぼし、胎児の免疫寛容の誘導と喘息リスクの低下に寄与している<sup>58)</sup>。SCFAs

である酢酸と酪酸によるTh1、Th17、IL-10産生T細胞の活性化は、高MACs食による*C. rodentium*感染に対する抵抗性の強化に重要な役割を果たすことも報告されている<sup>66)</sup>。

## おわりに

腸内細菌叢は、ヒトの健康維持や疾患予防において非常に重要な役割を果たしている。その中で、MACsは、腸内細菌叢の構成と機能を変化させる効果的な調節因子(モジュレーター)の一つである。MACsは腸内細菌の主要なエネルギー

源であり、MACsが豊富に存在すると、我々にとって有益な細菌の増殖が促進される。各MACには独自の特性があるため、各個人の健康状態や疾患病態に応じた腸内環境を構築するためのマイクロバイオーム・モジュレーターとしての活用が期待される。すなわち、MACsは、高血圧症・肥満・糖尿病、高脂血症などの生活習慣病や、感染症、精神・神経系疾患、免疫疾患の病態改善や発症遅延などに有効である可能性がある。腸内細菌叢の機能を最大限に引き出すためのパーソナライズされたMACsによる腸内細菌叢への介入が、疾患を予防し、健康寿命を延伸させるための新たな手段になっていくことを願っている。

## 【参考文献】

- 1) Chen, Y., Zhou, J. & Wang, L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 11, 625913, doi:10.3389/fcimb.2021.625913 (2021).
- 2) Berding, K. *et al.* Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr* 12, 1239-1285, doi:10.1093/advances/nmaa181 (2021).
- 3) Fan, Y. & Pedersen, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 19, 55-71, doi:10.1038/s41579-020-0433-9 (2021).
- 4) Gomaa, E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek* 113, 2019-2040, doi:10.1007/s10482-020-01474-7 (2020).
- 5) Wastyk, H. C. *et al.* Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 184, 4137-4153 e4114, doi:10.1016/j.cell.2021.06.019 (2021).
- 6) Klement, R. J. & Paziienza, V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (Kaunas)* 55, doi:10.3390/medicina55040084 (2019).
- 7) Gubert, C., Kong, G., Renoir, T. & Hannan, A. J. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 134, 104621, doi:10.1016/j.nbd.2019.104621 (2020).
- 8) Garcia-Montero, C. *et al.* Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients* 13, doi:10.3390/nu13020699 (2021).
- 9) Wilson, A. S. *et al.* Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig Dis Sci* 65, 723-740, doi:10.1007/s10620-020-06112-w (2020).
- 10) de Menezes, E. W., Giuntini, E. B., Dan, M. C., Sarda, F. A. & Lajolo, F. M. Codex dietary fibre definition - Justification for inclusion of carbohydrates from 3 to 9 degrees of polymerisation. *Food Chem* 140, 581-585, doi:10.1016/j.foodchem.2013.02.075 (2013).
- 11) Sonnenburg, E. D. & Sonnenburg, J. L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab* 20, 779-786, doi:10.1016/j.cmet.2014.07.003 (2014).
- 12) Daien, C. I., Pinget, G. V., Tan, J. K. & Macia, L. Detrimental Impact of Microbiota-Accessible Carbohydrate-Deprived Diet on Gut and Immune Homeostasis: An Overview. *Front Immunol* 8, 548, doi:10.3389/fimmu.2017.00548 (2017).
- 13) Tomioka, S. *et al.* Cooperative action of gut-microbiota-accessible carbohydrates improves host metabolic function. *Cell Rep* 40, 111087, doi:10.1016/j.celrep.2022.111087 (2022).
- 14) Xu, B. *et al.* Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 113, 1515-1530, doi:10.1093/ajcn/nqaa435 (2021).
- 15) Gentile, C. L. & Weir, T. L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 362, 776-780, doi:10.1126/science.aau5812 (2018).
- 16) Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J. & Backhed, F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe* 23, 705-715, doi:10.1016/j.chom.2018.05.012 (2018).

- 17) David, L. A. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559-563, doi:10.1038/nature12820 (2014) .
- 18) Merra, G. *et al.* Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients* 13, doi:10.3390/nu13010007 (2020) .
- 19) Sonnenburg, J. L. & Backhed, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 535, 56-64, doi:10.1038/nature18846 (2016) .
- 20) Rinninella, E. *et al.* Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* 11, doi:10.3390/nu11102393 (2019) .
- 21) Ramos S. & Martín M. Á. Impact of diet on gut microbiota. *Curr. Opin. Food Sci.* 37, 83-90, doi:10.1016/j.cofs.2020.09.006 (2021) .
- 22) Deehan, E. C. *et al.* Modulation of the Gastrointestinal Microbiome with Nondigestible Fermentable Carbohydrates To Improve Human Health. *Microbiol Spectr* 5, doi:10.1128/microbiolspec.BAD-0019-2017 (2017) .
- 23) Gibson, G. R. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 491-502, doi:10.1038/nrgastro.2017.75 (2017) .
- 24) Verspreet, J. *et al.* A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. *Annu Rev Food Sci Technol* 7, 167-190, doi:10.1146/annurev-food-081315-032749 (2016) .
- 25) Yang, Q. *et al.* Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients* 12, doi:10.3390/nu12020381 (2020) .
- 26) Gill, S. K., Rossi, M., Bajka, B. & Whelan, K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18, 101-116, doi:10.1038/s41575-020-00375-4 (2021) .
- 27) El Kaoutari, A., Armougom, F., Gordon, J. I., Raoult, D. & Henrissat, B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 11, 497-504, doi:10.1038/nrmicro3050 (2013) .
- 28) Zmora, N., Suez, J. & Elinav, E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 35-56, doi:10.1038/s41575-018-0061-2 (2019) .
- 29) Paone, P. & Cani, P. D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 69, 2232-2243, doi:10.1136/gutjnl-2020-322260 (2020) .
- 30) Hehemann, J. H. *et al.* Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* 464, 908-912, doi:10.1038/nature08937 (2010) .
- 31) Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E. & Spector, T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 361, k2179, doi:10.1136/bmj.k2179 (2018) .
- 32) Ponzio, V. *et al.* Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) . *Nutrients* 11, doi:10.3390/nu11020330 (2019) .
- 33) Zhang, N. *et al.* Functional oligosaccharide fermentation in the gut: Improving intestinal health and its determinant factors-A review. *Carbohydr Polym* 284, 119043, doi:10.1016/j.carbpol.2021.119043 (2022) .
- 34) Parada Venegas, D. *et al.* Short Chain Fatty Acids (SCFAs) -Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol* 10, 277, doi:10.3389/fimmu.2019.00277 (2019) .
- 35) Song, M. & Chan, A. T. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17, 275-289, doi:10.1016/j.cgh.2018.07.012 (2019) .
- 36) Sonnenburg, E. D. *et al.* Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529, 212-215, doi:10.1038/nature16504 (2016) .
- 37) Martinez, I. *et al.* The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep* 11, 527-538, doi:10.1016/j.celrep.2015.03.049 (2015) .
- 38) De Filippo, C. *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 14691-14696, doi:10.1073/pnas.1005963107 (2010) .
- 39) Clemente, J. C. *et al.* The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 1, doi:10.1126/sciadv.1500183 (2015) .
- 40) Schnorr, S. L. *et al.* Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 5, 3654, doi:10.1038/ncomms4654 (2014) .
- 41) Obregon-Tito, A. J. *et al.* Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun* 6, 6505, doi:10.1038/ncomms7505 (2015) .
- 42) Fehlbaum, S. *et al.* In Vitro Fermentation of Selected Prebiotics and Their Effects on the Composition and Activity of the Adult Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 19, doi:10.3390/ijms19103097 (2018) .



- 43) Tan, J. *et al.* Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 15, 2809-2824, doi:10.1016/j.celrep.2016.05.047 (2016) .
- 44) Kim, M., Qie, Y., Park, J. & Kim, C. H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe* 20, 202-214, doi:10.1016/j.chom.2016.07.001 (2016) .
- 45) Earle, K. A. *et al.* Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization. *Cell Host Microbe* 18, 478-488, doi:10.1016/j.chom.2015.09.002 (2015) .
- 46) Desai, M. S. *et al.* A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell* 167, 1339-1353 e1321, doi:10.1016/j.cell.2016.10.043 (2016) .
- 47) Peterson, L. W. & Artis, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 14, 141-153, doi:10.1038/nri3608 (2014) .
- 48) Barbara, G. *et al.* Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr* 8, 718356, doi:10.3389/fnut.2021.718356 (2021) .
- 49) Odenwald, M. A. & Turner, J. R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 9-21, doi:10.1038/nrgastro.2016.169 (2017) .
- 50) Goverse, G. *et al.* Diet-Derived Short Chain Fatty Acids Stimulate Intestinal Epithelial Cells To Induce Mucosal Tolerogenic Dendritic Cells. *J Immunol* 198, 2172-2181, doi:10.4049/jimmunol.1600165 (2017) .
- 51) Li, M. *et al.* Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 831, 52-59, doi:10.1016/j.ejphar.2018.05.003 (2018) .
- 52) Lamkanfi, M. & Dixit, V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* 157, 1013-1022, doi:10.1016/j.cell.2014.04.007 (2014) .
- 53) Macia, L. *et al.* Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 6, 6734, doi:10.1038/ncomms7734 (2015) .
- 54) Trompette, A. *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 20, 159-166, doi:10.1038/nm.3444 (2014) .
- 55) Gupta, G. *et al.* Current update on the protective effect of naringin in inflammatory lung diseases. *EXCLI J* 21, 573-579, doi:10.17179/excli2022-4752 (2022) .
- 56) Vieira, A. T. *et al.* Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J Leukoc Biol* 101, 275-284, doi:10.1189/jlb.3A1015-453RRR (2017) .
- 57) Sonnenburg, E. D. & Sonnenburg, J. L. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol* 17, 383-390, doi:10.1038/s41579-019-0191-8 (2019) .
- 58) Gray, L. E., O'Hely, M., Ranganathan, S., Sly, P. D. & Vuillermin, P. The Maternal Diet, Gut Bacteria, and Bacterial Metabolites during Pregnancy Influence Offspring Asthma. *Front Immunol* 8, 365, doi:10.3389/fimmu.2017.00365 (2017) .
- 59) Hawley, J. A. Microbiota and muscle highway - two way traffic. *Nat Rev Endocrinol* 16, 71-72, doi:10.1038/s41574-019-0291-6 (2020) .
- 60) Portincasa, P. *et al.* Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci* 23, doi:10.3390/ijms23031105 (2022) .
- 61) Han, Y. & Xiao, H. Whole Food-Based Approaches to Modulating Gut Microbiota and Associated Diseases. *Annu Rev Food Sci Technol* 11, 119-143, doi:10.1146/annurev-food-111519-014337 (2020) .
- 62) Pavlovich-Abril, A., Rouzaud-Sandez, O., Torres, P. & Robles-Sanchez, R. M. Cereal bran and wholegrain as a source of dietary fibre: technological and health aspects. *Int J Food Sci Nutr* 63, 882-892, doi:10.3109/09637486.2012.676030 (2012) .
- 63) Hryckowian, A. J. *et al.* Microbiota-accessible carbohydrates suppress *Clostridium difficile* infection in a murine model. *Nat Microbiol* 3, 662-669, doi:10.1038/s41564-018-0150-6 (2018) .
- 64) Shi, H. *et al.* Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *J Neuroinflammation* 17, 77, doi:10.1186/s12974-020-01760-1 (2020) .
- 65) Thorburn, A. N. *et al.* Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 6, 7320, doi:10.1038/ncomms8320 (2015) .
- 66) Jiminez, J. A., Uwiera, T. C., Abbott, D. W., Uwiera, R. R. E. & Inglis, G. D. Impacts of resistant starch and wheat bran consumption on enteric inflammation in relation to colonic bacterial community structures and short-chain fatty acid concentrations in mice. *Gut Pathog* 8, 67, doi:10.1186/s13099-016-0149-6 (2016) .