

## 腸内フローラに見るヒトと細菌との共生

著者	山崎（屋敷） 思乃
雑誌名	理工学と技術：関西大学理工学会誌 = Engineering & technology
巻	23
ページ	37-40
発行年	2016-11-30
その他のタイトル	Symbiotic relationship between gut bacteria and humans
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10112/10717">http://hdl.handle.net/10112/10717</a>

## 腸内フローラに見るヒトと細菌との共生

山崎 (屋敷) 思乃\*

### Symbiotic relationship between gut bacteria and humans

Shino YAMASAKI-YASHIKI

#### 1. はじめに

我々ヒトの体は約60兆個の体細胞から構成されているが、驚くことに、その体には、細胞数のおよそ10倍の数百兆個の細菌が生息している。我々は、宿主として細菌に住みかたや栄養源を供給し、その一方で、我々もまた、細菌が生産する代謝物や細菌そのものを利用して生理機能や免疫機能のバランスを保っている。つまり、ヒトと細菌はもちつもたれつの「共生」の関係にある。

最近、「腸内フローラ」や「腸内環境」という言葉をマスコミでもよく目や耳にするように、特に、腸内に生息する腸内細菌に熱い視線が注がれている。腸内細菌の中でも、乳酸菌やビフィズス菌は「善玉菌」としてすでに市民権を獲得し、それらが含まれるヨーグルトなどの発酵食品を毎日食べている人も少なくないであろう。

このように、我々はある種の細菌を自らの意思で体内に取り入れているわけであるが、細菌の摂取は、どのようにして、我々に健康をもたらしてくれるのだろうか？また、細菌とヒトの健康との間にはどのような関係があるのだろうか？ここでは、腸内フローラの機能と、細菌が我々ヒトにもたらす作用について、最新の研究をもとに紹介する。

#### 2. 腸内フローラとは何か

ヒトの皮膚、口腔、消化管、泌尿器、生殖器など、我々のほぼ全身に、常在菌と呼ばれる膨大な数の細菌

が生育している。中でも、消化管に注目すると、胃の常在菌は、強酸性の胃液が分泌されるため、1万個程度であるが、小腸には1兆個、大腸には100兆個の常在菌が存在している。また、その種類は500種以上にもものぼり、多種多様な常在菌が腸内に広がっている。この様子を花畑（フローラ）に例えて、「腸内フローラ（腸内細菌叢）」と呼んでいる。

ヒトと細菌との共生に関する研究は、17世紀後半に「微生物学の父」と呼ばれるレーウエンフックが顕微鏡を作製し、糞便中の微生物を観察したところから始まる。その後、細菌の培養法や菌の同定法が開発され、ヒトの体から大腸菌をはじめとする様々な細菌が発見されてきた。しかし、腸内細菌のほとんどは培養が難しく、腸内フローラを形成する細菌の機能や作用については、わからないことが多いというのが実状であった。ところが、次世代シーケンサーの登場が腸内フローラの景色をいっぺんに変えた。細菌を培養しなくとも、腸内フローラを構成するすべての細菌からDNAを抽出し、全遺伝情報（ゲノム）を解析するメタゲノム解析が可能となった。これにより、存在比が極めて低い細菌を含めた構成細菌の解析が進み、ヒトと腸内細菌との共生関係は一気に明らかになりはじめた。

ところで、我々の体には、いつからこれほどの数の細菌が生息しているのか？母親の子宮にいる胎児の腸内はほぼ無菌状態であるため、出生後すぐの胎児の胎便からは細菌はほとんど検出されない。しかし、出生時、胎児が産道を通過するときに母親の体に共生する細菌と初めて出会い、無菌の環境から有菌の環境にさらされる。細菌は数時間ごとに分裂を繰り返すため、出生後24時間以内に新生児の腸内には、クロストリジウム、大腸菌、ブドウ球菌、腸球菌などが見られるよ

うになる。さらに、母乳を飲む児では、生後数日後からビフィズス菌が急増し、優勢となる。これは、ビフィズス菌の増殖因子となるオリゴ糖が母乳に含まれているためであると考えられている。その後、離乳食の開始によりビフィズス菌が減る一方で、バクテロイデスやユウバクテリウムといった細菌が増え、成人の腸内フローラに近づく（図1）<sup>1)</sup>。

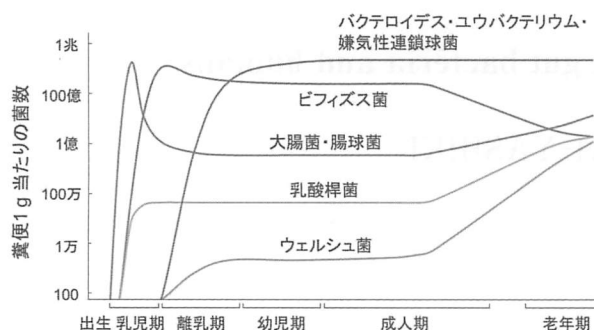


図1 腸内フローラの加齢による変化<sup>1)</sup>

腸内フローラを形成する細菌の中には、ビフィズス菌や乳酸菌など、腸内フローラの改善や感染予防など、ヒトに有益な作用をもたらすいわゆる「善玉菌」と呼ばれる細菌がいる一方で、ウェルシュ菌やクロストリジウムなど、毒素やアンモニア、発がん性物質などを産生して宿主に有害な影響をもたらす「悪玉菌」もある。ただ、腸内フローラで最も優勢なのは「日和見菌」と呼ばれ、健康なときには悪さをしないが、体力の低下時などに悪さをはたらく細菌群である。

ちなみに、この腸内フローラの総重量はなんと1kgを超えており、我々ヒトの体の一部を細菌が作っているといっても過言ではない。

### 3. 腸内細菌のはたらき

腸内フローラを形成する細菌は、主に我々が食べた食餌成分をエネルギー源として生育している。これら細菌が宿主に様々な作用を及ぼすのは、細菌が「生きている」ことに起因する場合が多い。

腸内細菌の中には、中性脂肪やコレステロールなどを分解するものや、ビタミンB群を中心としたビタミンを産生するビフィズス菌のようなものもいたりする。また、ビフィズス菌や乳酸菌などは、生存に必要なエネルギーを得る際に、副産物として乳酸や酢酸といった有機酸を産生している。

これらの腸内細菌のはたらきは、細菌の立場からすれば、生きることそのものであるが、宿主であるヒトの立場からすれば、どうなるか。例えば、メタボリックシンドロームの増加により脂質代謝の改善が望まれる中、ある種の細菌が、食事に由来する脂質を代謝し、

さらに、その過程で出てくるいくつかの中間体が抗肥満作用や発がん抑制作用までももたらしてくれる<sup>2)</sup>。また、我々は食事に頼らなくても、腸内で細菌が作り出したビタミン類を摂取できる。さらに、有機酸は、腸内のpHを低く保ち、腸管内での病原菌や悪玉菌の増殖を阻害して、感染症の感染予防や腸内フローラのバランスの維持に大いに役立っている。

ところで、腸内フローラには、数多くの種類の細菌が共存していることも忘れてはならない。宿主である我々ヒトが社会や家庭において、他者と互いに協力し、ときには競合しながら、様々なネットワークの中で共生しているように、その腸内でもまた、膨大な数の細菌たちが、協力あるいは競合しながら共存している。その一例として、腸管には食餌成分由来の多糖類が多く存在している。なぜなら、ヒトは多くの多糖類を自力で分解できないからだ。特定の細菌がもつ多糖分解酵素でオリゴ糖あるいは単糖にまで分解されると、ヒトも細菌も栄養源として利用できる場合が多い。しかし、多糖の分解酵素を持たない細菌はそれを利用できない。細菌にとって腸内は限られた生息の場であり、場のとり合いが繰り返されている。したがって、他の細菌が分解できない多糖を独占的に取込み、幅を利かせる細菌もいれば、他の細菌が分解した糖を要領よく利用し、したたかに生存する細菌もある<sup>3)</sup>。このように、腸内フローラを考えるにあたり、ヒト-細菌間の相互作用のみならず、細菌-細菌間の相互作用もまた非常に重要なファクターとなる。

### 4. 腸内フローラの変動

腸内フローラと一言で表現しても、その構成細菌やその構成比は、食事内容や生活環境により、ヒトによって大きく異なる<sup>4)</sup>。また、同一個人においても、腸内フローラは刻々と変動し続けている。腸内フローラを変動させる主な要因には図2に示すように、生物学的要因、その範囲内に外的要因、さらに内的要因がある。前述した年齢などの生物学的要因については、我々の意志でコントロールすることはかなり難しい。しかし、

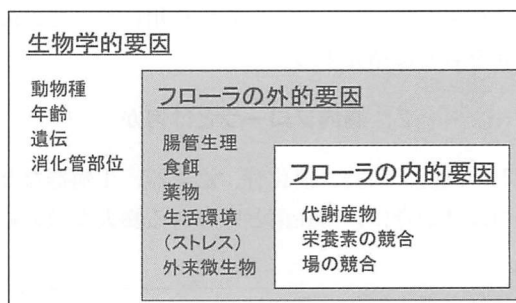


図2 腸内フローラの変動の要因<sup>5)</sup>

食餌成分や生活環境の改善、外来微生物の摂取などの外的要因については、自らの意志で選択することできる。したがって、腸内フローラをコントロールすることは理論上、可能であると言える。そこで、頭に浮かぶのが「プロバイオティクス」である。

## 5. プロバイオティクスの利用

「プロバイオティクス」という言葉もかなり我々の生活にかなり浸透してきたのではないだろうか。プロバイオティクスとは「腸管フローラを改善することによって、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」として定義されており、図3に示す条件が求められる。先にも述べたが、プロバイオティクスの代表としてビフィズス菌と乳酸菌があり、主にヒトの腸内細菌から単離されたものやヨーグルトなどの発酵乳製品等のスターターとして用いられているものが使用されている。消費者のプロバイオティクスへの関心の高まりから、乳製品の生産量は、ここ20年で4倍程度に著しく増加している。特に、1996年、「お腹の調子を整える食品」として、厚生省（現 厚生労働省）より特定保健用食品（トクホ）の認可をうけたヨーグルトが発売されて以降、乳製品・発酵乳には、おいしさの他に「機能性」が求められるようになった。現に、スーパーの乳製品売り場には、様々な機能性をもつヨーグルトが並び、中には、内臓脂肪の減少を明記したものや、免疫機能の活性化をイメージさせるものもある。これらには、数千種の菌株から選抜された、他の菌株が持たない代謝や機能を示すプロバイオティクス菌が含まれている。このように消費者のニーズに合わせたプロバイオティクスの機能性の高度化や細分化が進む中、科学を志す者にとって、その機能性の科学的根拠にも目を向ける必要があることは言うまでもない。

プロバイオティクスの条件	
①	安全であること
②	腸内フローラの一員であること
③	胃酸・胆汁に対して耐性を有すること
④	生きていること
⑤	ヒトに対して有効であること
⑥	腸管に付着すること
⑦	食品中に高い菌数を維持すること
⑧	安価であること

図3 プロバイオティクスに求められる条件（光岡）

## 6. プロバイオティクスの定着

ところで、細菌が生きて腸管に到達するためには、

まず口腔と強酸性の胃を「生きて」通過しなければならない。また、ヒトの腸管内は、腸管上皮細胞が分泌するムチンという分厚い糖タンパク質の粘液層に覆われており、腸管に定着するためには、ムチンへの接着する能力をもたなければならない。プロバイオティクス菌のムチンへの接着には、菌体の表層に提示されるタンパク質やリポテイコ酸のような細胞壁成分とムチンの糖鎖との相互作用に関連することが報告されている<sup>6)</sup>。一方で、ムチンに発現する糖鎖構造は、血液型によっても異なることが知られている<sup>7)</sup>。これらの事実は、我々がみな同じ乳酸菌を摂取しても、それが腸管に定着するかどうかは、ヒトによって異なることを意味している。数種類のヨーグルトの食べ比べで、自分に合うプロバイオティクスを見つけ出すのも面白いが、プロバイオティクスにより腸内フローラをコントロールしようという試みは、一筋縄ではいかないのが実際である。

## 7. 腸管の免疫系

ここまでは主に、細菌の代謝に関連し、腸内フローラを介して宿主にもたらされる宿主-細菌間の相互作用について紹介してきた。一方で、腸内フローラを介さずに、細菌が直接的に宿主にはたらきかける作用もある。その一つが免疫調節作用である。

驚くことに消化・吸収器官である腸管内には、全身の免疫細胞と抗体のおよそ60%が存在しており、最大の免疫器官とまで言われるようになってきた。外界に接している（内なる外）腸管は、常に食事や呼吸とともに体内に侵入する抗原にさらされているため、高度な免疫系が発達している。また、食品由来の抗原に対しては免疫反応を起こさない「経口免疫寛容」がはたらくが、病原性微生物の侵入に対してはこれを排除するための免疫反応が起こる。病原体の侵入から身を守るためには、それらが体の「内」に入ることを阻止しなければならない。この役割を果たすのがIgA抗体である。腸管の免疫系が活性化すると、IgA抗体が腸管の粘膜面上に分泌され、病原性細菌が粘膜面上への結合するのを阻止する。したがって、IgA抗体の産生促進は、病原体の感染予防や悪玉菌の排除に有効である。

## 8. プロバイオティクスによる免疫調節作用

現在、免疫調節作用はトクホとしては認められていないものの、平成27年に食品の機能表示制度が発足し、事業者の責任において、科学的根拠に基づいた機能性の表示が可能となった。ある種のビフィズス菌や乳酸菌あるいはその生産物が、腸管のIgA抗体の産生を

促進することが知られており、すでにヨーグルトに添加され販売されているものもある。このIgA産生促進のメカニズムについては不明な点も多いが、その概要が明らかとなってきた。図4に示すように、腸管にはリンパ組織の一つであるパイエル板と呼ばれるドーム状のリンパ組織が点在し、その中には、樹状細胞やB細胞といった免疫細胞が存在している。一方、パイエル板の上皮側には、体の「外」の微生物を「内」に取り込むポケットのような構造をもつM細胞がある。このM細胞に捕捉された細菌は、パイエル板内に取り込まれ、樹状細胞を刺激する。その樹状細胞が、抗体産生細胞であるB細胞を活性化することで、腸管の粘膜上にIgA抗体が分泌される<sup>8)</sup>。

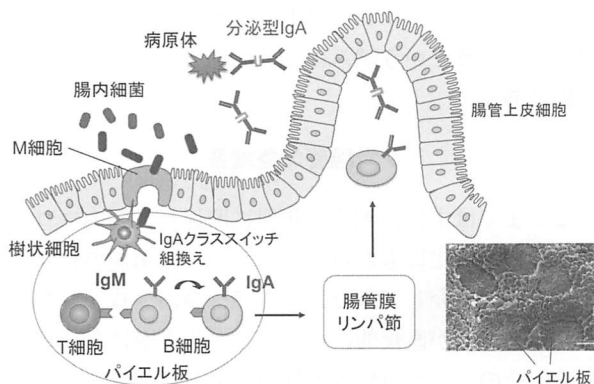


図4 腸管でのIgA産生誘導のメカニズム

ところで、樹状細胞が細菌を認識するメカニズムは極めて興味深い。樹状細胞は、特定の微生物の分子パターンを認識するトル様受容体 (Toll-like receptor; TLR) を介して、細菌の侵入を認識し、応答する。TLRにもいくつかの種類があるが、例えば、TLR2はビフィズス菌や乳酸菌のようなグラム陽性菌の細胞壁成分を、TLR3はウイルスの2本鎖RNAを、TLR5は鞭毛フラジェリンを、TLR9は細菌の非メチル化DNAを特異的に認識する<sup>9)</sup>。このように、我々の腸管免疫系では、免疫細胞が細菌を厳密に識別し、細菌ごとに異なる応答をしているのだ。さらに、腸内細菌の中には、この免疫系によって排除されず常在菌として存在するものもいれば、病原体のように腸管から排除されるものもある。我々は、知らず知らずのうちに、

共生すべき細菌を取捨選択している。

ただし、繰り返しとなるが、この免疫調節作用は、TLRを刺激する細菌由来の成分さえあれば発揮されるため、厳密な意味で「プロバイオティクス (生きていること)」を要求しない。しかし、より効果的かつ継続的に作用を得ようとするなら、図3のプロバイオティクスの条件にあるように、細菌が生きたまま腸管に到達し、定着・増殖することがやはり重要となるだろう。

## 9. おわりに

我々は膨大な数の細菌と共生し、細菌の恩恵にあずかっている。現在では、腸管から遠く離れた脳の機能にも腸内細菌による作用が及ぶことや、健常者の腸内フローラをまるごと便移植することである種の疾患の治療することなどが報告され、腸内細菌の利用の可能性は広がるばかりである。一方で、本稿で述べたように、この腸内フローラはヒトにより異なる上、同一のヒトにおいてもヒト-細菌間の相互作用に加えて、複雑な細菌-細菌間のネットワークが構築されているため、腸内フローラを完全に理解することは難しく、まして思うままにコントロールすることは、今のところまだ夢でしかない。しかし、日々蓄積されていく腸内フローラに関する膨大なデータの統合的な解析が進むことで、「今日のわたしに合ったプロバイオティクス」を選択できる日がやがて来ることを期待したい。

## 参考文献

- 1) Mitsuoka T, *Biosci Microbiota Food Health*, **33**, 99 (2014)
- 2) Adamczak M, *Eur. J. Lipid Sci technol*, **110**, 491 (2008)
- 3) Cuskin F, *Nature*, **517**, 165 (2015)
- 4) Tyakht AV, *Nat Commun*, **4**, 2469, (2013)
- 5) 伊藤喜久治, 乳酸菌の保健機能と応用, p.28 (2007)
- 6) Granato D, *Infect Immun*, **72**, 2160 (2004)
- 7) Uchida H, *Biosci Biotechnol Biochem*, **70**, 3073 (2006)
- 8) Hooper LV, *Nat Rev Immunol*, **10**, 159 (2010)
- 9) McCure R, *Front Immunol*, **5**, 1 (2014)