

腸内細菌と栄養の意外な関係

巻頭インタビュー

理化学研究所辨野特別研究室特別招聘研究員

構成◎河崎貴一 composition by Takakazu Kawasaki

辨野義己

健康・寿命を左右する ヒト腸内フローラ

腸が免疫システムに関わっていることは知られているが、最近の研究では腸内細菌が栄養吸収をつかさどり、健康や寿命に深く関与していることが明らかになってきた。さらに、日本人の腸内細菌の構成パターン、つまり腸内フローラがライフスタイルや病気によって大きく8パターンに分類されることが判明したことで、より効果的な病気の予防や治療、栄養指導に役立つと期待されている。

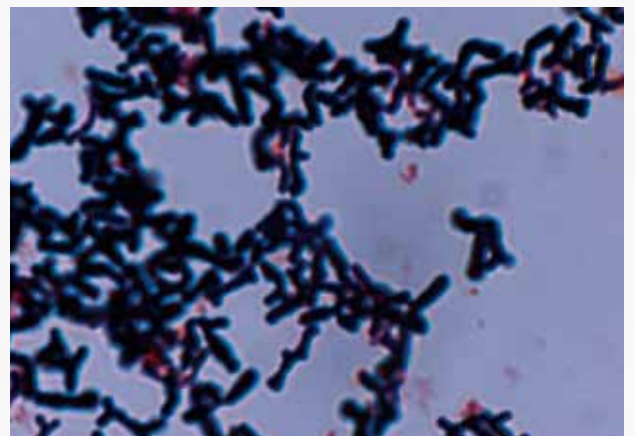
腸に生息する腸内細菌は、体のさまざまな機能に関与することが、ここ数年の研究でわかってきました。腸内細菌は、私たちが摂取した栄養をもとに、生理活性物質や酵素、毒素などの代謝物を産生して、ほとんどの病気をコントロールし、寿命や“脳力”まで決定しています。“第二の脳”と呼ばれた腸は、いまでは“第一の脳”と呼ばれるほど重要視されています。

腸内細菌が、寿命や健康に関わっていることを証明する動物実験があります。無菌マウスと通常マウスの寿命を調べると、無菌マウスは、通常マウスより1.5倍長生きしました。この成績は、腸内細菌が動物の寿命をコントロールしていることを証明しているのです。

辨野義己(べんの・よしみ)。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勤務(特別招聘研究員)。農学博士。専門領域は、腸内環境学、微生物分類学。酪農学園大学特任教授。1948年大阪府生まれ。酪農学園大学獣医学科卒業、東京農工大学大学院を経て、理化学研究所に勤務。2009年より現職。日本臨床腸内微生物学会理事、全国発酵乳酸菌飲料協会理事。ビフィズス菌や乳酸菌の健康効果を訴える“うんち博士”としてメディアに出演。近著に『大便通』、『大便力』。



ビフィズス菌の光学顕微鏡写真。ビフィズス菌は、乳酸菌と並んで善玉菌の代表格。乳児の便に多いが、高齢者になると少なくなる。



その一方で、無菌マウスでは、止血に関与するビタミンKを産生する腸内細菌が存在しないため、ケガをするとなかなか傷口がふさがらないのです。さらに、体全体の免疫システムの70%以上が腸に集中しており、腸内細菌が存在することにより、免疫の機能は正常に働いているのです。

このように、腸内細菌は、宿主である私たちの寿命をコントロールし、病気を引き起こす一方で、免疫力や抵抗力などによって宿主を守る働きにも関係しているのです。私たちは、健康に生きるために、栄養ばかりではなく、腸内細菌の種類や構成を決める生活習慣まで考える必要があります。



ゆずりはら
(左上) 山梨県上野原市桐原地区にある石碑。
(左下) 桐原地区は、山と峡谷の地区。(下) 桐原地区の「ふるさと長寿館」では、長寿食を盛り込んだ「おふくろ定食」(650円)を味わえる。この日は、ヒエご飯にそば、たまじ(ジャガイモの味噌炒め)、塩もみキュウリなど。



腸内細菌が大腸に入ると、細菌細胞の表面にあるグリコカリックスという糖鎖と、大腸粘膜の糖鎖を合体させて、粘着し、大腸内に留まります。そして、増殖した腸内細菌を大腸内に押し出します。押し出された腸内細菌は、便とともに排泄されるので、便を調べると、その人の大腸内に生息する腸内細菌の種類や構成、つまり腸内フローラまでわかるというわけです。

理想的な大便の成分には水分が約80%含まれており、残りの固形成分約20%には、小腸や大腸からはがれた腸粘膜が6~7%、食べ物カスが6~7%含まれています。そして、残りの6~7%を占めるのが腸内細菌です。

その腸内細菌の菌数は大便1gあたり、おおよそ6000億~1兆個も含まれています。腸内細菌の7~8割は、現在のところ、培養が困難なために、未解明な腸内細菌が多くあるのですが、便に含まれる腸内細菌を遺伝子解析したデータでは、1万7000~3万種以上もいると推測されています。

大腸内に存在する大便の重さは、600g~1kg。1kgの大便がある人は、腸の中に、1000兆個近い腸内細菌がいる計算になります。成人の体は60兆個の細胞できていますから、その10倍以上の細菌細胞が生息しています。さらに、腸内細菌の99%以上は、酸素があると生息できない偏性嫌気性菌です。嫌気性チャンパー(嫌気性菌培養装置・5ページ写真参照)の開発

によって、嫌気性菌の培養が可能になりました。消化管に入った空気は小腸部位に生息する好気性の腸内細菌によって酸素が消費されてしまうので、大腸は、地球上でもっとも酸素濃度が低い環境とされています。

ほ乳類は、母親の子宮の中で育っているときは無菌状態です。産まれるとき、産道を通りながら、母親の腸内細菌と接触して、母親の免疫や抵抗力などを授かると考えられます。しかし、帝王切開で産まれた赤ん坊は、母親から腸内細菌を授かる機会が少ないので、乳児に多いビフィズス菌の出現が遅れたり、腸内フローラの成立が遅れたりするのです。

糞を離乳食として与える

さらに、腸内細菌がいかに大切であるかは、動物の行動からもわかります。

コアラは、ユーカリを食用にしています。ユーカリの葉には有毒なタンニンが多く含まれていて、タンニンを大量に摂取すると、消化管の機能が低下する恐れがあります。そのため、コアラは、タンニンを分解する酵素(タンナーゼ)を作り出す腸内細菌を体内に取り込みました。しかし、赤ん坊には、この腸内細菌はありません。そこで、母親は、離乳期を迎えた子どもに、タンニンを分解する腸内細菌を含む糞を離乳食として与えて、この腸内細菌を移植しているのです。

また、マウスなどは、糞食といって、糞を食べる行

動をしています。糞には、まだ吸収されていない栄養とともに、腸内細菌も含まれています。糞食することによって、栄養素や少なくなった腸内細菌を補充していると考えられています。

糞食は、人間も行っていました。古代の中国や朝鮮でも、糞食が行われていた記録が残っています。そして、この“糞食”のような腸内細菌の移植法が、いま、病気の治療法として脚光を浴びています。偽膜性大腸炎の新治療法が、世界的な米医

学雑誌『ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン』（2013年1月16日）に掲載されました。オランダのアムステルダム大学を中心とする医療チームが、健常人の腸内容物を生理食塩水で薄めた“大便カクテル”を、チューブを使って偽膜性大腸炎の患者の鼻から十二指腸に流し込んだところ、16人のうち15人が短期間で症状が改善したのです。一方、偽膜性大腸炎の治療に使われる塩酸バンコマイシンで治療した群では、患者13人のうち7人しか、症状の改善が認められませんでした。この治療法を見るかぎりでは、健常人の腸内細菌が、偽膜性大腸炎の症状改善に関与しているらしいのです。

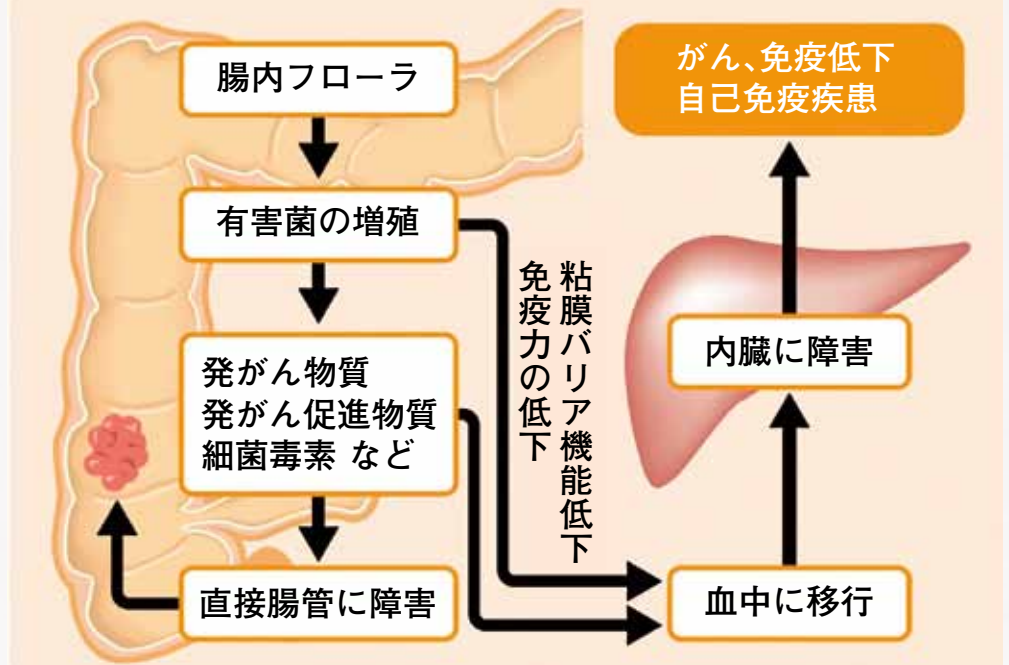
腸内細菌には、ヒトに有益な物質を産生する善玉菌と、有害物質を産生する悪玉菌、腸内細菌のパターンによって有益にも有害にも働く日和見菌（未分類な腸内細菌）があります。これらの腸内細菌が、腸内でどのように働いて、どのような代謝物を産生しているかを調べなければ、本当の働きはわからないかもしれません。

健康・寿命を左右する腸内フローラ

一般に、腸内細菌のうち悪玉菌が優勢になると、毒

腸内環境が悪くなると、悪玉菌が増殖して、発がん物質や発がん促進物質、細菌毒素などの有害物質を産生する。それらが血中に移行して、内臓をはじめ、全身に障害を起こす場合がある。

■腸内細菌と病気との関係



素や発がん物質（イニシエーター）、発がん促進物質（プロモーター）などを産生します。有害物質は、直接、腸管に障害を与えるほか、腸の粘膜バリアの機能を低下させたり、免疫力を低下させたりします。また、腸から吸収されて血中に移行して内臓に障害を与え、がんや免疫低下、自己免疫疾患を起こすことがわかってきました（上図参照）。

有害物質の特徴は臭さです。便秘の人の臭い便や臭いおならの原因は、悪玉菌が産生するアンモニアやインドール、スカトール、硫化水素などの有害物質の働きによるものです。一方、善玉菌には酢酸や乳酸などの酸を産生するものが多く、腸内が酸性になると、悪玉菌は繁殖しにくくなります。

母乳で育っている乳児の便は、善玉菌の乳酸菌やビフィズス菌が多く、甘酸っぱいにおいがするのをご存じの方は多いでしょう。ところが、老化とともに善玉菌、とくにビフィズス菌は減る傾向にあります。

私は、1970年代後半、光岡知足先生（東京大学名誉教授、理化学研究所名誉研究員）のお供をして、当時、長寿村として有名だった山梨県上野原町（現上野原市）の桐原地区を甲府市在住の医師、古守豊甫先生のご案内で調査しました。現地では、米があまり収穫でき

腸内細菌と栄養の意外な関係

ないので、雑穀やイモ類を主食にして、山菜やキノコ、根菜、コンニャク、マメ類など、食物繊維の多い食材を使う伝統的な日本食が続けられて、腹八分目が守られていました。食物繊維に関しては、一般的な農家の人たちの約5倍も摂取していました。肉を食べるのは、1年のうち数えるほど。しかも、急勾配の坂道を、サンダル履きで毎日上り下りするのですから、足腰は丈夫でした。

この地区の平均年齢82歳という高齢者の方々の腸内細菌を解析すると、都会の高齢者に比べてビフィズス菌ははるかに多く、悪玉菌のクロストリジウム・パーフェリンジェンスは半分ほどでした。これら的高齢者は、食生活や運動習慣のお陰で、善玉菌が優勢な腸内環境を保持していたのです。

これまで、健康長寿の人々は、がんや心疾患、Ⅱ型糖尿病のリスク遺伝子が少ないと考えられてきました。ところが、最近の研究で、超高齢者群と中年群のすべての遺伝子を調べると、リスク遺伝子の数は、両群で差はありませんでした。つまり、健康や長寿を決めているのは、その人の食生活やライフスタイルだったと考えられます。かつての桐原地区の高齢者のように、粗食で食物繊維を多く摂って足腰の運動をしていると、腸内環境を改善することになって、寿命が延びていた可能性があります。

さて、プロバイオティクス（健康効果を示す生きた微生物）の機能研究により、乳酸菌やビフィズス菌が、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギーに予防効果があると報告されています。私自身も、ビフィドバクテリウム・ロングム BB536 で作られたヨーグルトを食べ続けて、頑固な花粉症を克服しました。プロバイオティクスは、免疫活性をコントロールすることも確認されています。乳酸菌飲料ヤクルトに含まれるラクトバチルス・カゼイ・シロタ株がインフルエンザ感染予防に貢献することが明らかにされました。さらに、

嫌気性菌培養装置。腸内細菌の約99%は、酸素が嫌いだったり、酸素があると生存できない嫌気性菌である。嫌気性菌の性質を知るためには、嫌気状態で培養できる装置が必要。



アメリカでは、FDA（アメリカ食品衛生局）が、乳酸菌のサプリメントを「がん発症予防に効果がある」と認めています。

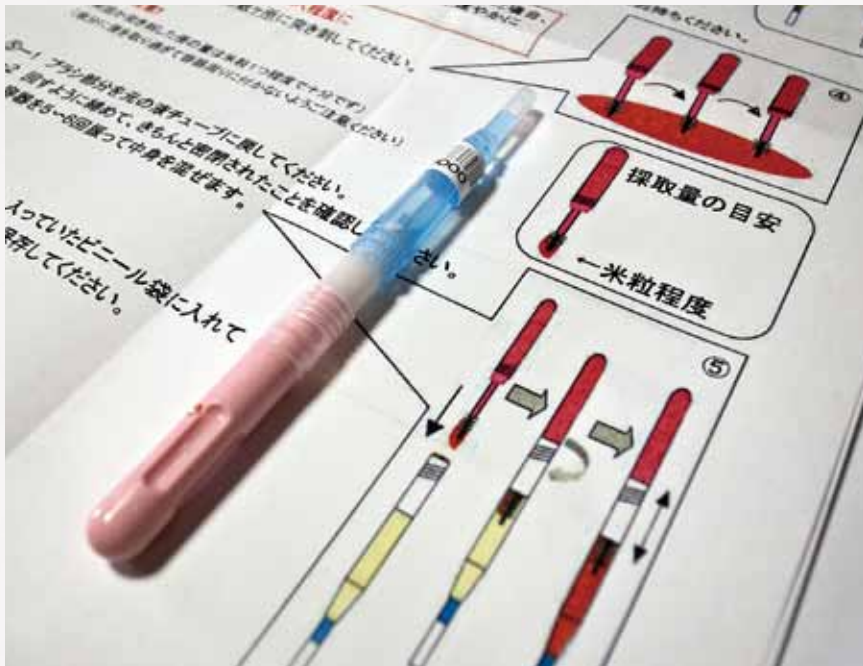
腸脳相関を制御する腸内フローラ

腸内細菌は肥満にも関与することが報告されています。

英科学誌『ネイチャー』（2006年12月21日）に、「肥満における腸内微生物の役割」という論文が掲載されました。米ワシントン大学のジェフリー・ゴードン博士が、パイロシーケンス法という遺伝子解析法で、肥満マウスと痩せたマウスの腸内細菌を調べたところ、肥満マウスにはファーミキューテス類が多く、バクテロイデス類が少ない傾向がありました。

彼らは無菌マウスを2群に分け、遺伝的な肥満マウスと痩せたマウスの腸内細菌を摂取させました。すると、肥満マウスの腸内細菌を摂取した群は体脂肪が47%増えたのに対して、痩せたマウスの腸内細菌を摂取した群は体脂肪の増加率が27%に留まりました。

さらに、ゴードン博士が、肥満したヒトの腸内細菌を調べると、マウスと同じように、ファーミキューテス類が多く、バクテロイデス類が少なかったのです。そして、肥満の人を1年間ダイエットさせると、痩せたマウスと同じように、ファーミキューテス類が減り、



(左)「おなかケア・プロジェクト」の大便採取キットと「生活習慣アンケート」(下)。腸内細菌のパターンと生活習慣を統計学的に解析する。

■生活習慣アンケート項目 (全143項目)

- 個人の基本属性
(性別、年齢、身長、体重…)
- 採便時の体調、サンプルの状態
- 普段の排便状況
- 食生活
- サプリメント、常備薬の利用状況
- 喫煙、飲酒、運動習慣
- 現在の健康状況、疾病
- 睡眠
- 精神状態
- 女性に関する質問
(生理や妊娠歴)

バクテロイデス類が増えたそうです。明らかに、腸内細菌と肥満の関係が認められたのです。

また、これまで未解明であった腸内細菌と脳の“腸脳相関”が世界で初めて明らかにされました。スイスの神経科学誌『フロンティアーズ・イン・システムズ・ニューロサイエンス』(2013年4月23日)に掲載された「腸内常在菌の影響を受ける大脳中の低分子代謝副産物」という論文は、協同乳業と私たち理化学研究所、東海大学医学部などのチームによる研究成果でした。

私たちは、遺伝的な偏りをなくすために、兄妹で交配させて誕生した無菌マウスのオス6匹を、無菌マウス3匹と、生後4週間目に“糞便カクテル”を経口投与して通常菌叢を定着させたマウス3匹の2群に分けて、滅菌水や滅菌飼料などを使って両群を同じ条件で育てました。そして、7週間目に、両群のマウスの脳に含まれている脳内代謝物を網羅的に測定しました。

大脳皮質に含まれる代謝物196成分を、両群で比較したところ、代謝物のうち23成分(ドーパミン、セリン、N-アセチルアスパラギン酸など)は、無菌マウスの方が通常マウスより高濃度でした。逆に、15成分(芳香族アミノ酸、ピペコリン酸、N-アセチルノイラミン酸など)は、無菌マウスの方が、通常マウスより低濃度でした。無菌マウスに多かった成分には、大脳皮質のエネルギー代謝に関係する物質が含まれていました。つまり、無菌マウスの方が、通常マウスよりも、

大脳のエネルギー消費が大きいのです。

このデータだけでは、脳の活性化や脳の病気に関わっている神経伝達物質と、腸内細菌の詳細な関係についてはまだ解明できていません。しかし、脳の健康や疾病、発達と衰弱、学習や記憶、行動などを研究推進するうえで大きな意義があったと思っています。

これまでも、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの脳の病気は、悪玉菌が誘発するという報告もあります。ただし、両者の明確な因果関係は、今後の研究を待たなければなりません。

8つに分類される日本人の腸内細菌のパターン

私は、1970年代から、大腸がんの原因を調べるために、腸内細菌の研究を始めました。腸内細菌の研究を続けるうちに、腸内細菌やその構成が、健康・病気や寿命をコントロールすることがしだいにわかってきました。最近では、人それぞれの腸内細菌の構成がわかれば、病気の症状や進行の予測、健康状態の把握などに利用できるのではないかと考えられるようになりました。

私は、2009年から、腸内細菌の種類や構成と病気や生活習慣などの関係を調べる、「おなかケア・プロジェクト」という被験者試験を開始しています。これは、2000人以上の健常人を対象として、大便採取キットを使って大便を提供していただき、その腸内細菌解析

腸内細菌と栄養の意外な関係



(左)玄米ご飯と魚と野菜料理の和食。多く含まれる食物繊維は、善玉菌を増やし、悪玉菌を抑える。減塩を心がけて。(下)ある日の辨野氏の昼食は、玄米がゆに海藻、ヨーグルトや乳酸菌飲料、リンゴ。適度な運動をすると、腸内フローラを健康にさせるのに効果的。



を行うとともに、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、以下のような成績が得られました。

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、次の8グループに分類できることがわかったのです。

グループ1「タバコを吸わない、便秘の高齢者群」

（関連する腸内細菌）ラクトバチルス、バクテロイデス、クロストリジウム XIVa、ルミノコッカスなど。

グループ2「大腸がん・あるいはポリープの診断あり群」

クロストリジウム、ユーバクテリウムB、フソバクテリウムなど。

グループ3「タバコを吸う群」

ストレプトコッカス、クロストリジウム I + XI、バクテロイデス、大腸菌など。

グループ4「野菜を食べる高齢者群」

クロストリジウム XIVa、フソバクテリウム、ラクノスピラなど。

グループ5「腸内環境のバランスが取れている可能性のある群1」

クロストリジウム XIVa、ユーバクテリウム A + B + C、アクチノマイセス、ブラウティアなど。

グループ6「腸内環境のバランスが取れている可能性

がある群2」

クロストリジウム、ユーバクテリウムA、ルミノコッカス、バクテロイデスなど。

グループ7「発酵乳や乳酸菌飲料やパンをよく摂る若い女性群」

クロストリジウム III + XV III、ルミノコッカス、ピフィズス菌、ユーバクテリウムBなど。

グループ8「喫煙せず、野菜や乳酸菌類を摂る男性群」

クロストリジウムI、ユーバクテリウムA + B、ルミノコッカスなど。

この解析結果をもとにして、腸内細菌のパターンによる個人の病気の予防や治療、栄養指導などに利用することも可能になるかもしれません。

私が約40年間続けてきた腸内細菌の分類と生態に関する研究は、いま新たなステップの段階に来ていると感じます。腸内フローラの構成解明は、腸内細菌の遺伝子解析により大きく進みましたが、その機能に関する研究はようやく始まったといってもいいでしょう。

さらに、従来の腸内細菌学は、細菌分類学を背景にして、いわば「知るための研究」でした。一方、腸内細菌解析による健康診断法の確立は、予防医学と手を携えて進むことで、人々の健康に結びつく研究をめざしています。その意味では、「知る」という科学の営みを超えた研究分野といえるでしょう。今、新時代の腸内細菌研究は人々の健康の有り様さえも変えうる力になるか否かの分岐点にあるのです。

