

## 栄養、代謝の視点から見る 腸内フローラと健康の関係

東京農業大学生命科学部分子微生物学科  
動物共生微生物学研究室教授

野本康二

イラストレーション●小波田えま

illustration by Ema Konamida

2006年のnature誌に掲載された肥満と腸内細菌叢に関する論文2篇は、腸内フローラと健康とのかわりを示す証拠として強い印象を与えた。<sup>\*1,2</sup> その一つでは、マウスのノトバイオートモデル（無菌化したマウスの腸管内に外から微生物を移植する方法）を用いて、肥満の遺伝素因を持つマウス（肥満マウス）の腸内フローラを無菌の通常マウスに移植して飼育すると肥満となるが、遺伝素因を持たない痩せマウスの腸内フローラを無菌の肥満マウスに移植しても太らない、と報告された。<sup>\*1</sup> 同誌のもう1篇では、肥満のヒトと痩せたヒトでは腸内フローラの二大最優勢菌群の菌数比率に違いがあること、および、肥満者がダイエットをする<sup>\*2</sup>とこの菌数比率が肥満型から痩せ型に近づくことが示された。<sup>\*2</sup> 一方、アフリカ・マラウィのクワシオコル症候群（栄養不良）の小児の便を無菌マウスに移植して貧栄養食で飼育すると体重が減少するが、症状を呈さない児の便を移植されたマウスを同様の条件で飼育しても体重は減少しない、<sup>\*3</sup>ことも報告されている。さらに最近では、プロヴィエらが、マウスの食餌性肥満モデルにおいてヒト腸内から分離されたアッカーマンシア ムシニフィラ *Akkermansia muciniphila* という嫌気性菌を投与することにより肥満が抑制されることを報告している。<sup>\*4</sup> 現在、ヒトにおける安全性の検証や臨床研究が進行中である。

ソネンバーグらは、腸内微生物による難消化性の炭水化物の代謝の視点から、これを促進するように積極的に食物繊維を摂取することが健康によいということ、すなわち、“Microbiota Accessible Carbohydrates (MACs)”（腸内フローラが利用できる炭水化物）という概念を提唱している。<sup>\*5</sup> 本来、難消化性の食物繊維の有効エネルギーは通常<sup>\*6</sup>の易消化性炭水化物に比べてはるかに低いが、これが小腸で分解されずに大腸まで下りてくると、大腸に生息する嫌気性菌群により分解されて酢酸、酪酸、プロピオン酸といった有機酸が産生される。この有機酸が下部消化管の腸内フローラの恒常性を保つうえで重要であると考えられている。例えば、酢酸は、大腸内の弱酸性環境において中間的な菌（大腸菌群やブドウ球菌群などの通性嫌気性菌群やウェルシュ菌など毒素産生性<sup>\*7</sup>の中間的な病原菌）の異常増殖を抑え、腸管上皮バリアの統合性を維持する、といった重要な機能を発揮する。有機酸を特異的に認識する宿主側の受容体も発見



されていて、食欲の抑制や交感神経系の刺激によるエネルギー消費の促進など肥満を抑制する刺激を伝えることもわかってきた。<sup>\*6</sup>

パトリス・カニは「代謝性内毒素症」という考え方を提唱している。すなわち、何らかの原因で腸内フローラに異常が生じると、もともと腸内で低菌数レベルで生息する大腸菌群などのレベルが上昇するとともに、本来、腸内細菌群の生体内侵襲を防いでいる腸管上皮バリアの統合性が崩れ、細菌自体やその構成成分である細胞壁表層の内毒素が腸管内から生体内に侵入してしまう。これが原因となって宿主の炎症反応が惹起される。元来、腸内常在性の大腸菌群の病原性は低いが、微弱なレベルではあっても菌血症が慢性化することが慢性炎症を伴うさまざまな疾患（糖尿病など）の誘因となり、病気の進行を助長する、というものである。<sup>\*7</sup> 本邦においても、順天堂大学・山城雄一郎特任教授をリーダーとする研究グループ（筆者も参加）が、さまざまな疾患における腸内細菌の生体内侵襲（必ずしも大腸菌群のみでなく腸内常在の多様な細菌による菌血症）の意義について系統的な研究を進めている。<sup>\*8</sup> こういった考えを翻せば、健全な腸内フローラを日々維持することが、上記のカスケード（代謝性内毒素症）の進行を未然に防ぎ、慢性炎症を伴う全身性の疾患の予防や進行の遅延につながる、ということも示唆される。特に、和食にはソネンバーグの示唆するMACs（食物繊維）が豊富に含まれるため、和食への原点回帰も健康維持の大きな要因になりうると思われる。 H

1. Turnbaugh PJ, et al: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444:1027-1031, 2006.
2. Ley RE, et al: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444:1022-1023, 2006.
3. Smith MI, et al: Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*, 339:548-554, 2013.
4. Plovier H, et al: A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*, 23:107-113, 2017. doi:10.1038/nm.4236.
5. Sonnenburg ED, et al: Diet-induced extinction in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529: 212-215, 2016. doi:10.1038/nature16504.
6. 木村郁夫: 腸内細菌叢を介した食事性栄養認識受容体による宿主エネルギー恒常性維持機構. *YAKUGAKU ZASSHI* 134 (10): 1037-42. doi:10.1248/yakushi.14-00169.
7. Cani PD: Interactions between gut microbes and host cells control gut barrier and metabolism. *Int J Obes Suppl*, 6 (Suppl 1): S28-S31, 2016. doi:10.1038/ijosup.2016.6.
8. Yamashiro Y, Nomoto K: Bacteremia and Probiotics: A novel culture-independent analytical method evolves disease concepts. *Ann Nutr Metab* 2017;71 (suppl 1):1-3. doi:10.1159/000479916.