

## 食事がヒトの腸内細菌叢組成と生活習慣病に及ぼす影響

市川 知美\*, 松本つばさ\*\*

(2015年11月13日 受理)

### The Effects of Diet on the Gut Microbiota Composition and Chronic Diseases in Humans

Tomomi ICHIKAWA\*, Tsubasa MATSUMOTO\*\*

Chronic diseases are increasingly important public health issue, and prevention of these diseases is quite necessary for both individuals and the Japanese government to reduce medical expenses. Recent studies have reported a relationship between the composition of gut microbiota and metabolic diseases involved in obesity including diabetes, atherosclerosis, and cardiovascular diseases. Microbiota is known to influence the metabolization of nutrients in the host, as well as physiologic functions, aging and immunity, although these mechanisms are still unclear. Here, we review changes in composition of gut microbiota as derived from diet and nutrients, as well as nutritional metabolism through the gut microbiota and lastly, the developmental mechanisms of chronic diseases.

**Keywords:** microbiota 腸内細菌叢, diet 食事, chronic disease 生活習慣病

#### 1. はじめに

現在、日本の医療費は少子高齢化に伴い年々増加し、平成25年度は40兆610億円<sup>1)</sup>と過去最高となっている。中でも、高血圧性疾患や虚血性心疾患、脳血管疾患といった循環器系疾患や悪性新生物など、食生活と深いかわりのある疾患によるものが医療費の1/3を占めており、1人あたりの国民医療費は、平成25年度で31万4,700円、このうち65歳以上の年間医療費は72万4,500円<sup>1)</sup>に上り、国においても高齢者にとっても経済的に大きな負担となることが問題となっている。

最近では、腸内細菌叢組成と生活習慣病の関連性が報告されており、腸内環境の適性化による疾病予防に注目が集まっている。腸内には100種類、100兆個の細菌が生息し、腸内フローラと呼ばれる細菌叢を構成している。この腸内細菌叢は、宿主の老化や生理的状態、薬物、食物、ストレス、病的状態等多くの要因によって変化し、宿主の栄養、薬効、生理機能、老化、発がん、免疫、感染等のきわめて大きな影響を及ぼすといわれる<sup>2)</sup>。

Dina Fernandez-Raudales らの研究によると、善玉菌

のファーミキューテスが優勢な細菌叢では、腸での栄養素の吸収が高く、肥満者に多くみられ、逆に悪玉のバクテロイデスが優勢な状態では栄養素の吸収が悪く痩せの人が多いことが報告されている<sup>3)</sup>。

また、Vrieze A らは痩せている人からの便移植によってメタボリックシンドローム患者のインスリン感受性を改善したことを報告しており<sup>4)</sup>、腸内細菌叢の変更が疾病予防につながると考えられている。

ではなぜ、腸内細菌叢組成を変化させると疾病を予防することができるのだろうか。栄養学におけるこれまでの研究では、食事から摂取する栄養素と体内の各臓器におけるこれらの代謝との関連から疾病予防について検討されてきたが、昨今における腸内細菌叢の研究の進展により、腸内細菌が栄養素の代謝に変化を及ぼすことが明らかにされつつある。

そこで本研究は、最近発表された腸内細菌叢に関する学術論文を中心に情報収集を行い、食事や栄養素の摂取がヒトの腸内細菌叢組成に及ぼす変化や、それらを介した栄養素の代謝や生活習慣病の発症機序を明らかにすることを目的とした。

まず、腸内細菌叢と疾病の関係について検討する。次に、プレバイオティクスおよびプロバイオティクスの摂

\* 広島女学院大学人間生活学部管理栄養学科准教授

\*\* 広島女学院大学大学院人間生活学研究科生活科学専攻修士課程1年

取や食事の栄養素組成の違いによる腸内細菌叢に及ぼす影響について検討する。

## 2. 腸内細菌叢と肥満および生活習慣病の関係

肥満はメタボリックシンドロームの一因として知られるように、増大した脂肪細胞から様々なアディポサイトカインが分泌されることにより、インスリン抵抗性や糖代謝、脂質代謝異常、血圧の上昇などの複数の疾病リスクを生じる原因となる<sup>5)</sup>。肥満の原因は、消費を上回るエネルギーの過剰摂取であるが、最近の肥満と腸内細菌叢に関する研究から、腸内細菌叢の違いはエネルギー消費および蓄積に関与することが分かってきた。Leyらが肥満者に行った研究によると、肥満者はバクテロイデス門が少ないが、エネルギー制限食によって増加し、その期間が長くなるほどバクテロイデス門の量は適性体重者と同様のレベルまで達することが分かっている<sup>6)</sup>。またZhangらの研究から、肥満者の腸内細菌叢では、食物繊維を発酵分解する際に水素を産生する *Prevotellaceae* が標準体重の者よりも豊富であることに加え、水素を利用してメタンを産生する *Archaea* が明らかに多いことが分かった<sup>7)</sup>。このことから、肥満者の腸内細菌叢は、エネルギーを産生しやすい細菌が豊富な組成であることが明らかにされた。

肥満と関連の強い疾患として2型糖尿病がある。2型糖尿病と腸内細菌叢の関連は、肥満と同様の報告がされており<sup>8)</sup>、特に2型糖尿病患者は低いレベルの炎症がみられグラム陰性菌の細胞壁外膜の構成成分で内毒素と呼ばれるリポポリサッカライド (LPS) の血清濃度が高く、糖代謝を妨げることが分かっている<sup>9)</sup>。また、最近のメタゲノミクスの研究から、2型糖尿病患者の腸内細菌叢には、抗炎症作用で知られる酪酸産生細菌 (*Roseburia* spp. や *Faecalibacterium* spp.) が健康な者に比べて少ないことも明らかとなった<sup>10)</sup>。このように、2型糖尿病患者では、腸内細菌叢自体も炎症を引き起こしやすい状態へと変化し、病態の悪化を招いていると考えられる。

動脈硬化症も肥満が一因となる炎症性疾患である。Korenらは、アテローム性動脈硬化症患者において口腔内や腸内でみられる *Chryseomonas* や *Veillonella*, *Streptococcus* 属の細菌類が動脈硬化プラーク内にあることを発見した<sup>11)</sup>。また、Karlssonらは、アテローム性動脈硬化症患者の腸内細菌には、健康な対象者と比べて *Collinsella* が豊富で *Eubacterium* や *Roseburia* が少ないことを明らかにした<sup>12)</sup>。そしてこれらの患者の健康状態は、炎症誘発性ペプチドグリカン遺伝子の増加や

抗炎症作用のある酪酸等の合成に関与する遺伝子の減少といった機能的なメタゲノムと関連することも報告している<sup>12)</sup>。

このほか、歯周病も肥満と関連する炎症性疾患であり<sup>13-15)</sup>、腸内細菌叢の変化が一因となることが指摘されている。栄養の吸収を担う腸管の上皮細胞には、ヒトの身体の約7割の免疫細胞が存在しており主にIgAの産生を行っている。普段は外界から侵入してきた病原菌やウイルスの抗原を感知し抗体産生細胞を作り、抗原の病原性をなくす働きがあるが、腸内細菌叢のバランスが崩れ、腸内環境が悪化すると、腸管粘膜のバリア機能が低下し、透過性が亢進することで普段は腸膜を通過することのできない歯周病菌など分子量の大きいものが膜を通り血中に侵入してしまう。これらの有害物質が血流に乗り全身を循環すると臓器および組織に炎症を起こし、全身性疾患の原因となる<sup>16)</sup>。さらに、歯周病菌は腸内のバクテロイデス属菌を増加させ、炎症性マーカーのIL-6、TNF- $\alpha$ や脂肪酸合成、糖新生を管理している遺伝子発現量も増加させることが分かってきた<sup>17)</sup>。

このように糖尿病や動脈硬化症、歯周病といった炎症性疾患は、いずれも肥満を一因とし、腸内細菌叢の変化とそれらの細菌を介した炎症誘発物質の増加や抗炎症物質の減少によって更なる疾病の悪化を招いていることが示唆された。

## 3. プロバイオティクスとプレバイオティクス

腸内環境を整える食品にはプロバイオティクスとプレバイオティクスを含んだものがある。プロバイオティクスは、腸内粘膜表面の微生物や酵素のバランスを整え、免疫機能を改善させる微生物製剤のことであり、ヨーグルトや乳酸菌飲料、整腸薬などに利用されている<sup>18)</sup>。

プレバイオティクスとは、小腸下部や大腸で元々存在している腸内細菌、あるいはプロバイオティクスとなりうる有用な菌の増殖を促進する物質のことをいう。代表的なものとして、オリゴ糖や食物繊維などが挙げられる<sup>18)</sup>。

このようなプロバイオティクスやプレバイオティクスを含む食品は、特定保健用食品として認められたものが多い。平成27年11月27日現在、独立行政法人国立健康・栄養研究所における特定保健用食品表示許可商品数は1,209品目であり、そのうち「お腹の調子を整える」食品は111品目である。「お腹の調子を整える」食品には乳酸菌類、オリゴ糖類、食物繊維を多く含む食品、その他の成分を含む食品の4種類がある<sup>19)</sup>。

(1) プロバイオティクス

プロバイオティクスの一つである乳酸菌は、生きた状態で摂取すると腸内の有用菌の増殖を促し、有害菌の増殖を抑制する働きがある<sup>20)</sup>。乳酸菌類を含む食品は、善玉菌そのものが関与する成分であり、乳酸菌類に分類されるものとして、ラクトバチルス GG 株、ビフィドバクテリウム・ロンガム BB536, L.アシドフィルス SBT2062, B.ロンガム SBT2928, L.アシドフィルス CK92 株, L.ヘルペティカス CK60株, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* 2038株, *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* 1131株, ヤクルト菌, B. プレーベ・ヤクルト株, *Bifidobacterium lactis* FK120, *Bifidobacterium lactis* LKM512, ガセリ菌 SP 株, ビフィズス菌 SP 株などがある<sup>21)</sup>。

しかしヨーグルトや乳酸菌飲料等として手軽に摂取できる乳酸菌・ビフィズス菌は胃酸・胆汁酸の働きにより死滅しやすく、胃を通過できたとしても、腸内で増加することはかなり難しい<sup>22)</sup>。これらが、生きて大腸まで届くのは一部であり、効果を期待するには、毎日摂取することが望ましいとされる<sup>22)</sup>。また、腸まで生きて届いた乳酸菌・ビフィズス菌も宿主の腸内環境に合わなければ棲みつかず体外に排出されることがある。個人差のある腸内環境を健康にするためには元々棲みついている善玉菌を増やすことが重要とされている。

日本の伝統的な発酵食品である味噌や醤油のもろみ、納豆菌も腸内環境の適正化を助ける働きがある。鈴木宏美らが行った研究によると、納豆菌と同種に分類される *Bacillus subtilis* C-3102株 (バチルス・サブチルス (枯草菌)) はサプリメントとして摂取すると善玉菌の *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* を増加させ、悪玉菌の *Bacteroidaceae*, 糞便中腐敗産物の大腸菌群を有意に

減少させることが分かっている<sup>23)</sup>。この *Bacillus subtilis* C-3102株という菌は安全性が高く、乳酸菌・ビフィズス菌といったこれまでのプロバイオティクスとは異なり、生きたまま大腸に届く独自のメカニズムを持つものとして注目されている<sup>23)</sup>。

2) プレバイオティクス

プレバイオティクスの一つであるオリゴ糖は、果糖やブドウ糖などの単糖類がつながったもので、難消化性多糖類を指す。オリゴ糖は消化酵素で分解されないため大腸まで届き、善玉菌として知られるビフィズス菌などのエサとなり、それらを増やす作用がある<sup>20)</sup>。オリゴ糖に分類されるものとして、フラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖、乳果オリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、ラフィノース、ラクチュロース、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖がある<sup>21)</sup>。

食物繊維類の一部の成分はプレバイオティクスとして、腸内環境の適正化を助ける。表1に示した通り、食物繊維は水溶性食物繊維と不溶性食物繊維があり、相互に作用することによって腸の蠕動運動を刺激し、排便を促す。特に、水溶性食物繊維は水分を取り込み、腸内でゲル状となり、便の総水分量を増やすことで、便を柔らかくする働きがある。また、不溶性食物繊維は便の量を増加させ、胃腸の運動と便の定常性にも影響を与え、腸内の通過時間を短くし、排便頻度を増やす<sup>24)</sup>。

Raymond Gemen らは、大腸における食物繊維の発酵に注目し、穀物由来の食物繊維と消化管の健康に関する研究をした。食物繊維は、種類によって分子構造が異なっており、穀物由来のものは、血糖やインスリンの調節と腸の健康に関与する。特に難消化性デキストリンのような低分子量の食物繊維は高い発酵速度を示す<sup>25)</sup>。

表1 食物繊維の働き<sup>24)</sup>

	主な働き	成分	主な食品
水溶性食物繊維	<ul style="list-style-type: none"> <li>・水に溶け腸内でゲル状になり、栄養素の吸収を緩やかにする。</li> <li>・便の水分量を増やし、便を柔らかくする。</li> <li>・血糖値の急激な上昇抑制、コレステロールや胆汁酸の吸収を抑える。</li> </ul>	ペクチン	果物
		植物ガム	海藻類
		マンナン	蒟蒻
		植物多糖類	里芋
難消化デキストリン			
不溶性食物繊維	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腸内で蓄積され、便のかさを増やす。</li> <li>・便通が促され、腐敗物質が排出されやすくなる。</li> </ul>	セルロース	穀類
		ヘミセルロース	野菜
			豆類

表2 脂肪酸受容体群の働き

脂肪酸受容体群	働 き
GPR41	<ul style="list-style-type: none"> <li>・交感神経節に高発現し、ノルアドレナリンの分泌を促進する。</li> <li>・<math>\beta</math>ヒドロキシ酪酸（ケトン体の一部）が短鎖脂肪酸によるGPR41の活性化を阻害する。</li> <li>・生体内のエネルギー状態を認識し、エネルギーバランスを調整する。</li> </ul>
GPR43	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脂肪組織及び免疫系組織で高発現し、インスリンシグナルを抑制する。（※筋肉や肝臓などのほかのインスリン組織では発現していない。）</li> <li>・GPR43の活性化がブドウ糖や脂肪酸などのエネルギー源を脂肪組織に取り込んで蓄えることを抑制し、過度な脂肪組織の増大を防ぐ。</li> </ul>

(木村郁夫ら, YAKUGAKUZASSHI, 2014より作成)

#### 4. 食事

##### (1) 高脂肪・低食物繊維

健康な人に対して全粒穀物を摂取させると、腸内の善玉菌が増加し、体液性免疫を制御するサイトカインであるIL-6が減少するという報告がある<sup>26)</sup>。一方、高脂肪食は腸の透過性を亢進するとともに、腸内細菌からの内毒素と呼ばれるエンドトキシン濃度を上昇させ、これが炎症性サイトカインを誘発して、インスリン抵抗性に繋がると考えられている<sup>9, 27)</sup>。

このことから、肥満を誘発させる高脂肪食は腸内細菌叢の変化を招き、腸の透過性を高めて炎症性疾患を引き起こしやすい腸内環境を招くことが示唆された。

##### (2) 短鎖脂肪酸

短鎖脂肪酸は、食物由来の炭水化物を基質として結腸での微生物発酵で作られる主要な代謝産物である。主要な成分は、酢酸、プロピオン酸、酪酸であり、およそ60:20:20の比率で結腸内に陰イオンとして存在する<sup>28, 29)</sup>。短鎖脂肪酸は宿主の持つ酵素では分解できず、腸内細菌叢が分解・代謝を担う嫌気発酵時に大量産生され、悪玉菌の増殖を防ぐ<sup>26)</sup>。したがって、短鎖脂肪酸は腸内環境の状態を示す指標として用いられている。

最近の研究では、食物繊維の発酵によってつくられる短鎖脂肪酸の体に対する影響が明らかにされつつある。海藻類、ネギ類に含まれる多糖類は宿主の持つ酵素では分解できず、腸内細菌叢が分解・代謝を担う。この嫌気発酵時に大量生産される短鎖脂肪酸は腸内のpH上昇を防ぎ、また中枢神経から脳内に達し、宿主の行動制御にも働く可能性があることが明らかになってきた<sup>30)</sup>。短鎖脂肪酸は、エネルギー利用、宿主-腸内フローラシグナル伝達、大腸内pH調節による腸内フローラ変化、消化管運動や消化管上皮細胞増殖に作用する<sup>31)</sup>。

Elham Hosseiniらは代謝産物の一つであるプロピオン酸による健康増進について研究し、プロピオン酸は脂質合成抑制、血中コレステロール低下抑制、体重調節作

用、摂食抑制作用があり、腸管に対して生物活性を発揮することを明らかにした<sup>28)</sup>。さらに、短鎖脂肪酸は消化管上皮細胞を容易に通過するため、消化管上皮細胞だけでなく他の器官にも影響を及ぼす。そのため、血清プロピオン酸濃度は食物中の発酵物質により影響を受け変化し、機能性食品を使用してプロピオン酸濃度を調節することが健康増進につながる<sup>28)</sup>。

木村郁夫らは、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について報告している<sup>32)</sup>。脂肪酸受容体群の中でGPR41、GPR43は宿主にとって重要なエネルギーとなる短鎖脂肪酸を特異的に結合する。腸内細菌は宿主のエネルギー調節や栄養の摂取などのエネルギー恒常性維持に関与するため、短鎖脂肪酸の受容体であるGPR41、GPR43もまた、生態エネルギー調節へ関与すると述べている(表2)<sup>32)</sup>。

そして腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸を、生体エネルギー量の指標として判別することにより、エネルギー恒常性維持機能を明らかにした<sup>32)</sup>。

#### 5. おわりに

本研究では、ヒトの腸内細菌叢と生活習慣病の関連性や腸内細菌叢組成に影響を与える食事や栄養素について検討を行った。その結果、肥満やその原因となる高脂肪低食物繊維の欧米型食生活は、腸の透過性を亢進したり、炎症を誘発しやすい腸内細菌叢組成に変化させることが明らかとなり、糖尿病や動脈硬化症などの炎症性疾患につながることを示唆された。したがって体に有益な腸内細菌叢組成を養生するためには、プレバイオティクスやプロバイオティクスだけでなく、低脂肪で食物繊維が豊富な食事を摂取することが重要であることが明らかとなった。

特に、我々が摂取する食事が、腸内細菌の栄養源や生育しやすい環境づくりにつながり、その環境に適応した腸内細菌を介して栄養素の代謝が変化し、疾病の発症に

大きく寄与している可能性が示唆されたことは大変興味深い。

本研究では、何らかの生活習慣病を持つ患者への食事介入による腸内細菌叢組成の変化と疾病の改善効果を検討した研究については十分検討できなかった。

今後は、食事による腸内細菌叢組成の変更と生活習慣病と関連性の高い歯周病の改善効果について検討していきたい。

## 謝辞

本研究をまとめるにあたり、多大なるご協力を賜りました、広島女学院大学生生活科学部管理栄養学科卒業生の神田莉那さん、中井香那さん、田中里奈さんに厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

- 厚生労働省：平成25年度国民医療費の概況，<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/13/> (2015.10.7)
- 光岡知足：腸内フローラと生活習慣病—食生活とのかかわり—，学会出版センター，p. 1-2, 2001
- Dina Fernandez-Raudales, et al.: Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men., *Gut Microbes*, Nov 1; 3(6): 490-500, 2012
- Vrieze A, et al.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome., *Gastroenterology*. 2012 Oct; 143(4): 913-6.e7
- メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準，*日本内科学会雑誌*94：794-809, 2005
- Ley RE, et al.: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity., *Nature* 444, 1022-1023, 2006
- Zhang H, et al.: Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 2365-2370, 2009
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al.: Gut microbiota in human adult with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*, 5: e9085, 2010
- Cani PD, et al.: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56, 1761-1772, 2007
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al.: A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490, 55-60, 2012
- Koren O, Spor A, Felin J, et al.: Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 (Suppl. 1), 4592-4598, 2011
- Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al.: Symptomatic atherosclerosis is association with an altered gut metagenome. *Nat Commun*, 3, 1245, 2012
- Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors., 1(1): 926-32, 1996
- Socransky SS, et al.: Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, Vol. 25. 134-144, 1998
- 野口俊英：慢性疾患としての歯周病へのアプローチ，*歯歯薬出版株式会社*，2014年
- 光岡知足：ヨーグルトに隠された乳酸菌の秘密，*株式会社共同通信社*，p. 126-133, 2012年
- Kei Arimatsu, et al.: Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota, *SCIENTIFIC REPORTS*, No. 4828, 2014
- 石川秀次：健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック，第一出版株式会社，p. 44, 2007年
- 独立行政法人国立健康・栄養研究所：[https://hfnet.nih.go.jp/contents/sp\\_health.php](https://hfnet.nih.go.jp/contents/sp_health.php)
- 光岡知足：ヨーグルトに隠された乳酸菌の秘密，*株式会社共同通信社*，p. 116-118, 2012年
- 石川秀次：健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック，第一出版株式会社，p. 158-160, 2007年
- 光岡知足：腸内フローラと生活習慣病，*学会出版センター*，p. 32, 2011年
- 鈴木宏美ら：Bacillus subtilis C-3102株大豆培養物のヒト腸内環境改善効果，*腸内細菌学雑誌*，18: 93-99, 2004年
- 光岡知足：人の健康は腸内細菌で決まる！，*技術評論社*，p. 127, p. 135-137, 2011年
- Raymond Gemen, et al.: Relationship between molecular structure of cereal dietary fiber and health effects: focus on glucose/ insulin response and gut health, *Nutrition Reviews*, Vol. 69, No. 1, 22-33, 2011
- Inés Martínez, et al.: Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements, *The ISME Journal* 7, 269-280, 2013
- Cani PD, et al.: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 57, 1470-1481
- Elham Hosseini, et al.: Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut, *Nutrition Reviews*, Vol. 69, No. 5, 245-258, 2011
- Cummings JH, et al.: short chain fatty acids in the human colon, *Progress Report*, 22, 763-779, 1981
- 大野博司ら：常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患，*羊土社*，p. 62, 2014年
- 三好真琴：腸内細菌と脂質代謝，*静脈経腸栄養*，2013年
- 木村郁夫ら：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): 1037-1042, 2014年