

## 腸内フローラと健康

宮川健\*<sup>1,2</sup> 青木孝文\*<sup>2,3</sup> 松生香里\*<sup>1,2</sup> 矢野博己\*<sup>1,2</sup>

## 要 約

ヒトが宿す100兆個の腸管内微生物集団，腸内フローラは，近年健康に貢献する様々な働きを有することが明らかとなってきた。したがって，腸内フローラをコントロールすることができれば，より健康的な人生をおくることが可能となるであろう。食習慣と運動習慣は，私たちにとって有益な腸内フローラを維持することに影響を及ぼす重要な要因である。ゆえに，腸内フローラを開花させるための食習慣（プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクス）と，腸内フローラと運動習慣との関係を理解することが，より健康的な生活を実現するための第一歩である。あきらめかけた日常の闇を腸内フローラの改善といった視点から見直すことで，新たな可能性（明るい日常）につながるならば，その価値は評価すべきである。腸内フローラによって生成された発酵産物の助けを借りて，人間は免疫などの生物学的防御システムを構築し，恒常性を維持している可能性がある。腸内フローラと会話する生活習慣の確立に注目すべき時がきている。

## 1. はじめに

つい先日，著名な医学部微生物学教室の教授の著書を目にする機会があった。昭和61年初版とあるので約30年前に書かれたものであったが，そのころの腸内細菌の話題は，食中毒と感染症のみとも言い過ぎではない。感染症との闘いが医学領域において重要だった長い歴史を慮れば，まさか「腸内フローラ」腸に咲く花？などと注目を浴びる時代が来るとは想像もつかなかったであろう。私たちの腸内に共生する100兆個を超える小さな生き物たちと私たちの健康について，豊かな暮らしの基本となる食事と運動との接点を中心に解説すると同時に大胆でしかも新しい未来を見すえた仮説にも挑戦することとする。

## 2. 腸内フローラとは

## 2.1 腸内細菌の種類とその特徴

ヒト一人の体をつくる細胞の数は約37兆個，そしてヒト一人のおなかに棲む細菌の数は約100兆から1,000兆個と言われている<sup>1)</sup>。体を構成する細胞の，少なくとも7割が自身の細胞以外の細胞集団ということになる。これらの細菌が我々の人生や健康に影響を及ぼさないはずはない。近年，腸内細菌が免疫細胞の活性化に関与していること，腸内細菌の減少が癌やアレルギーの増加と関係があること，肥満症と腸内細菌の関係，認知症と腸内細菌の関係などなど，腸内細菌が身体に及ぼす影響を具体的に示す研究が数多く報告されるようになった<sup>2,6)</sup>。

腸内細菌は大きく3つに分類されるようである。1つは「善玉菌」と呼ばれ，乳酸菌やビフィズス菌がよく知られている。2つめは「悪玉菌」で，ウェルシュ菌やブドウ球菌などである。3つめが「日和見菌」で，その名のとおり腸内の状況によっては善玉にも悪玉にもなる細菌である。そして，顕微鏡で腸の中を覗くと，それらはまるで植物が群生している「花畑」のように見えることから「腸内フローラ」（花畑＝フローラ）と呼ばれるようになった。学術的には腸内細菌叢というが，これらは1,000種類の細菌からなり，そのうちの30～40種類で全体の大半を占めている<sup>10)</sup>。ヒトの唾液には1mlあたり $10^8$ 個の細菌が存在し，胃では内容物1gあたり $10^5 \sim 10^7$ 個と減少するが，小腸の下部から大腸にかけて爆発的に増加し $10^{13}$ 個にまで達するとされている（図1）<sup>4,11,12)</sup>。

「善玉菌」の特徴は，乳酸や酢酸などをつくり，腸

\*1 川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科

\*2 川崎医療福祉大学大学院 医療技術学研究科 健康科学専攻

\*3 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科

(連絡先) 矢野博己 〒701-0193 倉敷市松島288 川崎医療福祉大学

E-mail: yanohiro@mw.kawasaki-m.ac.jp

内環境を整え、腸管を適度に刺激して腸管運動を促進し<sup>1)</sup>、「悪玉菌」は、タンパク質などを腐敗させて有害物質をつくり、老化や発癌性物質と関係があると言われている<sup>10)</sup>。全体の2割を「善玉菌」、1割を「悪玉菌」、残り7割を「日和見菌」が占める<sup>1)</sup>。近年、「善玉菌」の特徴を活かした食品（プロバイオティクス食材）や、その「善玉菌」の餌となる食品（プレバイオティクス食材）がクローズアップされている。

## 2.2 腸内フローラと大便の関係

食べたものは胃で消化され、腸を通して体内に吸収される。当然ながら消化されなかったものは大便（糞便）として体外へ放出されるが、その大便は必要な栄養素を吸収し終わった残りかすだけで構成されている訳ではない。大便の約60%は水分で、それ以外は、未消化の食べもの、腸壁細胞、そして腸内細菌である<sup>13)</sup>。しかも、水分以外の半分近くは腸内細菌が占めると言われている<sup>13)</sup>。今日では、大便に含まれる腸内細菌を遺伝子レベルで解析することで、疾患と腸内フローラの間連等の解明がすすみ、腸内フローラの多様性が健康にとって重要な役割を担っていることが明らかになりつつある<sup>6,9)</sup>。

その昔、日本人の大便の量は今よりかなり大きかったようである<sup>1)</sup>。今から70年前の第二次世界大戦中には1回あたり400g近くあったとの記録がある<sup>13)</sup>。肉を中心に食べるアメリカ兵の大便は100gほどで、戦地で日本兵の大便をみたアメリカ兵は大勢の日本兵がいると勘違いし退散したというエピソードも残されている<sup>13)</sup>。一方、現代の日本人の大便の量は、1回あたり200g程度である。何故少量になったのか。その原因は食の欧米化にある。肉食中心の食生活によって、食物繊維の摂取量が大幅に減ったのである。終戦した1945年頃は、1日約27gの食物繊維摂

取であったが、現在では、12g程度にまで減少している<sup>1,13)</sup>。食物繊維は腸内フローラの餌となり、腸内細菌を増殖させ、さらには短鎖脂肪酸やビタミンといった有用な代謝産物を宿主に供給する。大きな大便は、多様な腸内フローラと健康の証しだったのかもしれない。

## 3. 腸内フローラと食習慣

### 3.1 腸内フローラと三大栄養素

「食生活」を辞書で引くと、「人間の生活のうち、食事に関する分野」と記載されている。さらに、「食事」を辞書で引くと、「生命を維持する栄養を摂るため、一日に何度か物を食べること。また、その食べ物。」と記載されている。流行語を代表するように、言葉は時代とともに変わる、それは言葉の持つ意味も含めての話であるが、将来、食事という言葉の意味もこう変わるかもしれない。「生命を維持する栄養を摂るため、さらには共生関係にある体内の生き物に必要な栄養を摂るために、物を食べること。」近年、こういった解釈の余地が広がるような、腸内フローラに関する研究を数多く目の当たりにするようになった<sup>14,15)</sup>。つい数年前までは、にわかには信じがたいこのような解釈も、市民権を得つつあるようである。では、腸内フローラに必要な栄養を摂る「腸内フローラを咲かせる食生活」とはいったいどのようなものであろうか。食生活が腸内フローラに影響を及ぼすメカニズムとしては、腸内フローラの利用可能栄養源の違いからくる直接的な影響と、宿主の反応を介した間接的な影響とが考えられている<sup>16,17)</sup>。そして、この影響は最終的には宿主であるヒトの健康に寄与する。逆に、急性感染性下痢症などの感染性、あるいは生活習慣病や精神疾患などの非感染性

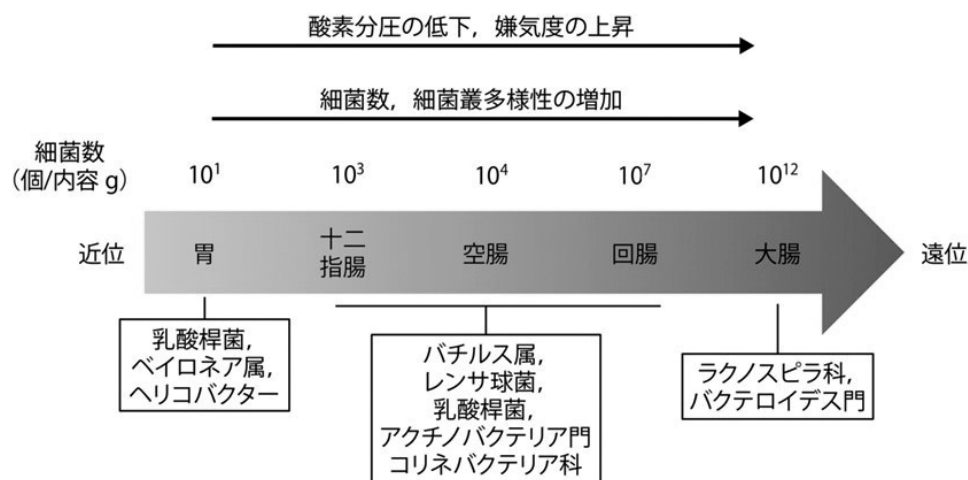


図1 ヒトの消化管に沿った細菌数，構成菌の変化（安藤<sup>12)</sup>より引用）

を問わず、疾患の原因にもなるようである<sup>15,18)</sup>。

### 3.1.1 炭水化物

炭水化物の中で、主に腸内フローラへ影響を与えると考えられるのは、難消化性の炭水化物である。すなわち、食物繊維、オリゴ糖、糖アルコールなどが該当する。これらは、発酵が容易で、腸内フローラの栄養源となり、直接的に影響を及ぼす成分と、発酵性に乏しく腸内フローラの栄養源とはならず、宿主の腸管等への刺激を介した間接的な影響を及ぼす成分に分類される。日本食物繊維学会から、難消化性の食物成分が体系的に分類され、新しい用語として「ルミナコイド」<sup>19)</sup>という概念が提唱されている。これは、「ヒトの小腸内で消化・吸収されにくく、消化管を介して健康の維持に役立つ生理作用を発現する食物成分」と定義されている。言い換えれば、消化管の管腔内から生体内代謝を直接的あるいは間接的に修飾、もしくは調節することを意味している。後述するプレバイオティクスと大きく異なる点は、発酵性に乏しい難消化性成分が含まれているということである。

難消化性炭水化物の発酵により産生される代謝産物は、短鎖脂肪酸（主に酢酸、酪酸、プロピオン酸を意味する）、 $H_2$ 、 $CO_2$ 、乳酸などがある<sup>20)</sup>。なかでも、最も主要かつ重要な役割を担う代謝産物は短鎖脂肪酸である<sup>16,21)</sup>。産生された短鎖脂肪酸は、腸管腔内のpHを低下させ、病原菌の成長を阻害やペプチドの分解を減少させることで、アンモニア、アミン、フェノールなどの有害な物質の生成や有害な細菌酵素の活性を減少させる。さらに、宿主にとって好ましい腸内フローラの成長や活性を選択的に刺激することで、腸管バリア機能や宿主の免疫機能の改善、さらなる短鎖脂肪酸産生を誘導する。すなわち、発酵に伴う短鎖脂肪酸の産生が中心となり、病原菌を減少させ、有益菌を増やすことで、腸内フローラが宿主にとって好ましい状態に形成され、宿主であるヒトの健康に有益な効果をもたらすという事である。なお、この発酵によりもたらされる一連の変化が、腸内フローラからもたらされる健康効果の機序の1つである。

では、発酵しない難消化性炭水化物の役割は何であろうか。多くの不溶性食物繊維は発酵性に乏しいが、腸管に対する機械的な刺激により、水や粘膜（ムチンなど）の分泌を促すことで、便の水分量の増加、あるいはそれ自体によって便量を増加させることが知られており、古くから便秘の改善に用いられてきた<sup>22)</sup>。ムチンは、腸管粘膜層の構成成分であり、共生している有益菌と病原菌の侵入のどちらからも腸管上皮を保護する最初の防御機構である。構

成成分としては高分子糖タンパク質であり、腸内フローラの発酵基質になり得ることは、容易に理解できる<sup>23)</sup>。したがって、発酵に利用されない食物繊維であっても、間接的に腸内フローラに影響を及ぼすといえる。実際に、不溶性食物繊維、あるいは消化されない発泡スチロールを餌に混ぜることでムチン分泌が増加すること<sup>24)</sup>や発酵性の水溶性食物繊維と発酵性に乏しい不溶性食物繊維を別々に単独で餌に1%重量を添加した場合、腸内フローラの構成は異なるものの、大腸内消化物の短鎖脂肪酸量には差がないか、あるいは無繊維食と比較し酢酸は有意に増加することが報告されている<sup>25)</sup>。以上のことから、発酵する食物繊維で述べたメカニズムに近い状況が同様に誘導され、難消化性の炭水化物であれば、発酵性質を問わず腸内フローラに好影響をもたらされると考えられる。

一方で、腸内フローラが機能しなくなってしまう食生活もある。その1つに、食物繊維（難消化性炭水化物）が少ない食生活が挙げられる。典型的な例でいえば、欧米食である。すなわち、低食物繊維、高脂肪、高単純糖質が組み合わさった食事である。長期間食物繊維を取らない場合、炎症性腸疾患、大腸がん、アレルギー疾患、自己免疫疾患、肥満症、そしてそれらの病理学的に関連がある疾患など多くの慢性炎症性疾患の悪化に影響するといわれている<sup>14)</sup>。これは、短鎖脂肪酸産生が減少するだけでなく、宿主にとって有害と考えられる腸内フローラの多様性の低下とタンパク質やムチン等への利用基質の変化が関連している<sup>23)</sup>。すなわち、腸内フローラの代謝産物のうち、有益な物質が減り、逆に有害な物質が増加し、宿主に悪影響を及ぼすということである。低食物繊維食あるいは短鎖脂肪酸産生の減少による影響の1つとして粘膜層の劣化がある。前述の通り、ムチンなど粘膜により腸管は保護されているが、食物繊維、短鎖脂肪酸が減少することで、粘膜の産生あるいは分泌に対する刺激が少なくなり粘膜層の全重量が減る<sup>14)</sup>。さらに、利用可能基質が限られることで、ムチンを分解するような菌が増えるか、あるいは菌の代謝変化が起こり、ムチン分解酵素の遺伝子発現が誘導され、ムチンの分解が増加し、より粘膜層が減少しやすい環境となることが報告されている<sup>26)</sup>。その他にも、近年、大腸細胞が酪酸を利用する際に、酸素を消費することが明らかとなった<sup>27)</sup>。有益菌とされている酪酸産生菌は酸素に弱く、有害菌とされているプロテオバクテリア門の菌は酸素に強いことから、低食物繊維食により有益菌が住みにくく、有害菌が住みやすい環境が形成されることも予想され、最終的には、易感染性や慢性炎症性疾患

の悪化につながってしまうようである。

腸内フローラの発酵に伴う主要な代謝産物である短鎖脂肪酸の最大の特徴と考えられるのは、作用する臓器の多さである。腸をはじめ、脳、心臓、腎臓、肝臓、膵臓、骨髄、肺、白色および褐色脂肪細胞、骨格筋、末梢神経に対し、エネルギー源として、あるいは受容体を介した情報伝達物質として作用する。その刺激は、循環系を介し直接的、あるいは神経系を介して間接的に影響する可能性が考えられている<sup>28,29)</sup>。ゆえに、その生理作用も多岐にわたり、仮説も含めて多くの生理作用が示唆されてきている。その中でも腸管における作用として、酪酸は、大腸上皮細胞のエネルギー源となり増殖を促進し<sup>21)</sup>、またヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用によって、癌細胞にアポトーシスを引き起こさせる。その結果、腸管の酸化ストレスを減らし、バリア機能を改善する<sup>29)</sup>。制御性 T 細胞の新生には酪酸が作用し、T 細胞蓄積には酢酸、そしてその両方にプロピオン酸が関与し、抗炎症作用を発揮することなども報告されている<sup>30)</sup>。一方、短鎖脂肪酸の腸内フローラに対する研究も進展してきている<sup>31)</sup>。短鎖脂肪酸には、それ自体に抗菌作用があり、短鎖脂肪酸非産生菌を抑制することが報告されている<sup>32)</sup>。すなわち、短鎖脂肪酸産生菌は、短鎖脂肪酸を産生することにより、それ自身に好ましい腸内フローラを形成する可能性があるということである。このように、短鎖脂肪酸は、pH の低下やそれ自身の抗菌性によって直接的に腸内フローラに影響するとともに、宿主の免疫や粘膜産生や分泌を刺激することによる間接的影響も有する可能性があると考えられる。

### 3.1.2 タンパク質

タンパク質は、悪影響が懸念されている発酵基質であるが、腸内フローラにとって必要不可欠な窒素源であり<sup>33)</sup>、減少させることが必ずしも好影響をもたらすとも限らないと考えられる。すなわち、重要なのはタンパク質と炭水化物の発酵バランスのようである<sup>30)</sup>。腸内フローラの発酵基質となるタンパク質としては、食物に含まれる難消化性タンパク質、あるいはムチンや剥離した腸壁など宿主由来の物質とされている<sup>33)</sup>。産生される代謝産物は、 $H_2$ 、 $CO_2$ 、 $CH_4$ 、 $H_2S$  などのガス、分岐鎖脂肪酸を含む短鎖脂肪酸、アンモニア、N-ニトロソ化合物、アミン、フェノール、クレゾール、インドールなどの窒素代謝産物であり、炭水化物と比較し多岐にわたる<sup>34)</sup>。注目すべきは、腸内フローラに有益と考えられる短鎖脂肪酸と有害に働く可能性があるアンモニアやフェノール類、 $H_2S$  が同時に産生されることである。多くのアミノ酸異化の共通した代謝に脱アミ

ノ化反応がある。これは、カルボキシ基の酸とアンモニアを産生する反応であり、この反応の主要な代謝産物は短鎖脂肪酸である<sup>35)</sup>。

脱アミノ化反応で産生されるアンモニアは、常に腸管に存在している。腸管上皮細胞を用いた実験系において、細胞増殖を刺激すること、生存期間を短縮することのどちらも報告されているが、酪酸と同時添加の場合、酪酸の増殖作用がみられないこと、ミトコンドリアの酸素消費を阻害すること、腸管上皮細胞の短鎖脂肪酸の異化を抑制することが悪影響のメカニズムと考えられている。また、アンモニアは腸内フローラのアミノ酸合成過程を経て、あるいは腸管上皮細胞がシトルリンやグルタミンに変換する、または血中にゆっくりと放出することでアンモニア濃度をコントロールしていることから、過剰な場合に悪影響を及ぼすとも考えられる<sup>35,36)</sup>。

フェノール化合物は、芳香族アミノ酸より産生され、毒性もあるが神経伝達物質として働く化合物もある<sup>35)</sup>。トリプトファンから代謝される主要な物質であるインドールは、宿主の免疫防御に重要な役割を担っている。同時にプレグナン X 受容体 (PXR) あるいは芳香族炭化水素受容体 (AhR) を介し、タイトジャンクションを構成するタンパク質発現の増加や、炎症性サイトカインの発現の減少を引き起こす。その他、腸管内分泌細胞に作用し、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌を引き起こし、食欲の調節にも関与している。さらに、腸内細菌の生理機能を調節する物質とも認識されつつあり、運動性、生体膜の形成、抗菌薬への抵抗性、病原性に影響し、サルモネラのような有害菌の定着能力を阻害することも報告されている。しかしながら、過剰に産生された場合、肝臓に放出され慢性腎臓病に関連する尿毒素であるインドキシル硫酸に代謝されること、上述の好影響が無効になることが報告されている。一方、チロシンから代謝産生されるフェノールや p-クレゾールは、数多くの腸内フローラ (*Enterobacteriaceae*, *Clostridium Clusters* I, XI, XIVa) により産生され、腸上皮の健全性や腸管上皮細胞の生存能力を減少させる。また、p-クレゾールは、遺伝毒性を持ち、スーパーオキシドの産生と腸管上皮細胞の増殖を阻害し、腸と肝臓でクレシル硫酸となりヘルパー T 細胞の免疫反応を抑制する。これらの反応は、炎症性腸疾患や慢性腎臓病患者において観察されている<sup>35,37)</sup>。

$H_2S$  は、硫黄含有アミノ酸 (シスチン、メチオニン) から産生される物質で、主要な産生菌としては *Desulfovibrio* (硫酸還元菌) が挙げられる。宿主由来のムチンが主な硫黄源であるが、脱硫酸酵素をも

つ *Bacteroides* の代謝から得られる硫黄を利用し、 $H_2S$  を産生する。産生された  $H_2S$  は、ミトコンドリアシトクロムオキシダーゼ阻害作用を介した腸管上皮細胞への直接的な毒性を持ち、またヘルパー T 細胞を介して炎症促進作用を持つことが知られている。加えて、ムチンのジスルフィド結合に直接的に作用し、ムチン分解を補助している。炎症性腸疾患患者においては、腸管における  $H_2S$  濃度と腸内細菌に占める硫酸還元菌の増加が観察されている<sup>35)</sup>。

分岐鎖脂肪酸は、炭水化物の発酵も含めた全短鎖脂肪酸産生の内5~10%程度を占めると言われている<sup>30)</sup>。主な物質として、イソ酪酸、2メチル酪酸、イソ吉草酸がある。プレバイオティクス摂取で産生の減少、イソ吉草酸とイソ酪酸はアポトーシスを引き起こすこと、酪酸が少ない時にイソ酪酸が大腸細胞のエネルギー源になること、イオン交換に影響し Na 吸収に関与する可能性があることが報告されているもののその役割については、はっきりしていない<sup>30)</sup>。現在のところ大腸の健全性の指標というよりは、タンパク質発酵のマーカー程度のもと考えられている。

*Clostridium*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* などのタンパク質分解酵素を持つ菌群の増加、あるいは *Bifidobacterium* の減少が、糞便を用いたバッチ培養で観察されている<sup>34)</sup>。一方、介入研究では、高タンパク質食のみでは、*Bifidobacterium* の減少のみが報告され、高タンパク質と低炭水化物食の組み合わせによって、その影響はより強く誘導され、短鎖脂肪酸産生の減少、アミノ酸発酵由来の代謝産物の増加と酪酸産生菌 (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* spp.) の減少が観察されている<sup>38)</sup>。この影響の違いは、タンパク質の発酵が難消化性炭水化物の発酵の影響を受けることが考えられる。難消化性炭水化物の内、非でんぷん性の炭水化物は、便量を増加させ、移送時間を短縮することで、微生物のタンパク質分解の程度を小さくする。加えて、発酵性の炭水化物の場合、菌がより増殖することで、菌自体の構造やその他の必要なタンパク質の合成に使用されるために、タンパク質の発酵が少なくなる<sup>34)</sup>。

以上をまとめると、一概にタンパク質の発酵が悪影響を及ぼしているというよりも、一部の有害な産生物質の増加が、腸管上皮細胞に悪影響を及ぼすようである。さらに、低食物繊維摂取がより悪化を招くものと考えられる。逆も然りであり、高食物繊維食はタンパク質発酵を阻害し、肉や脂質(後述)の悪影響を弱める可能性がある<sup>14)</sup>。

### 3.1.3 脂質

脂質は上述した栄養素と異なり、腸内フローラの主たる発酵基質ではない。しかしながら、悪影響が

懸念される栄養素である。この悪影響は、1つ1つが独立しているというよりは、脂質の摂取に伴う腸内環境の変化に伴い、多くの変化が連鎖的に起こることで更なる悪影響を招くトリガーのように働いているようである。また、実験食として脂肪がエネルギーに占める割合は、8%~80%までと多岐にわたること、単一のエネルギー栄養素が変化することは、その他の炭水化物およびタンパク質の割合も同時に変化しており、いずれの影響も組み合わせた結果ということ想定する必要がある。さらに脂質量だけでなく質、すなわち種類の影響も大いに考えられ、いまだ解明できていない点が多い。ここでは、腸内環境の変化、一部の代謝産物の産生、腸内フローラへの影響について論じることとする。

脂質による腸内環境の変化は、直接的なもの間接的なものが複雑に絡み合っていると考えられる。腸管は、まず粘膜に保護され管腔内容物と上皮が接着することを防ぎ、次に細胞間の接着あるいは密着を高めること、さらに、Toll 様受容体 (TLR) を介して、異物の認識を行い、病原体の侵入を防いでいる。いずれの段階においても、高脂肪食摂取が悪影響をもたらしている。高脂肪食摂取に伴い、胆汁酸の合成、分泌が増加するがこれは低脂肪食摂取時の10倍にもなるといわれている<sup>17)</sup>。脂質の吸収のために必要ではあるが、長期間、多量の胆汁酸にさらされることで、腸管の細胞間の接着や密着を担うタンパク質の発現が抑制される。また、高脂肪食摂取に伴い、リポポリサッカライド (LPS) を持つ腸内フローラが多くなること、管腔のミセルの取り込みやエンドサイトーシスにより LPS が生体内に入り、全身性の炎症を惹起すること、その炎症に伴う酸化ストレスで、腸管上皮細胞の障害が起こり、アポトーシスの増加や増殖抑制、分泌される粘膜の変性や前述の細胞間接着と密着を担うタンパク質の変性や発現抑制が起こるようである<sup>17)</sup>。さらに、LPS が増加し、TLR に認識されやすくなることや脂質自体が TLR に認識されることで、腸管の炎症を惹起し、結果として細胞間密着タンパク質を変化させ、腸管上皮細胞の障害を引き起こすともいわれている<sup>17)</sup>。

脂質は、主たる発酵基質ではないものの、一部、悪影響を及ぼす代謝産物が産生されることが報告されている<sup>35)</sup>。摂取した食事由来の脂質が大腸まで到達するのは5%に満たないといわれているが、一部の菌 (*Lactbacilli*, *Enterococci*, *Clostridia*, *Proteobacteria*) はリパーゼを持ち、グリセロールを1,3-propanediol へ代謝し、電子を得ている。この反応の中間体である、ロイテリンは、病原菌あるいは共生菌どちらに対しても、抗菌活性があるが、ホ

ルムアルデヒドと同等の遺伝毒性を持つアクロレインに代謝される<sup>36)</sup>。

前述の通り、脂質の量の変化は、他の栄養素の影響も加味されるため、腸内フローラに及ぼす影響はまだよくわかっていない。しかしながら、脂質摂取と腸管のバリア機能の負の相関関係からメカニズムを説明できる可能性がある。高脂肪食摂取は、一時的に細胞間の密着結合を形成するタンパク質の発現を刺激することが報告されている *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridiales* spp., *Akkermansia muciniphila* を減らし、逆にそのタンパク質を減少させる *Oscillibacter* spp., や前述した悪影響を及ぼす物質である  $H_2S$  を産生する *Desulfovivrio* spp., *Bilophila wadsworthia* などを増加させ、腸管の健全性を減少させることが報告されている<sup>17)</sup>。以上のことから、脂質は主に腸内環境を悪化させることで宿主に悪影響をもたらす、その結果から腸内フローラに悪影響を及ぼすことが予想される。

三大栄養素が及ぼす腸内フローラへの影響は、単一の栄養素の影響というよりは、相互に影響することで、腸内環境あるいは腸内フローラを変化させている。特に、腸内フローラの発酵基質となり直接的に影響を及ぼす難消化性物質が中心となり、その増減により最終的に宿主にとって好影響あるいは悪影響となるようである。すなわち、難消化性物質を積極的に摂取することが、腸内フローラを咲かせる食生活には必須であると言えるだろう (図2)。

### 3.2 プロバイオティクス

プロバイオティクスとは、有害な病原性細菌を抑制する抗生剤の代わりになるものとして使われ始めた腸内フローラの改善策であり、宿主に対し有益に働くサプリメントとなるような微生物である。FAO/WHOでは「適切な量を摂取することで、宿主の健康に有益な効果をもたらす生きた微生物」と定義されている<sup>39)</sup>。よく知られている乳酸菌とビフィズス菌を挙げることができるが、主要な基準として以下の4つを示した<sup>16,39,40)</sup>。

- 1) ヒトあるいは動物由来の微生物で、副作用がないなど安全性が保障されている。
- 2) 胆汁酸や酵素、胃酸に抵抗性を持ち、大腸まで到達でき、かつ生育できる。
- 3) 病原菌に拮抗するような機能を持つ。
- 4) 簡便に産生でき、製品として調整・販売する際に安定した生存能力を持つ。

生体への有益な効果としては、①抗菌物質の産生を介した拮抗作用、②上皮細胞への接着や栄養素の利用に対して病原菌との競合作用、③宿主の免疫調節、④細菌の毒素産生の阻害、⑤ビタミンB群の産生、⑥ビタミン・ミネラルの吸収促進、⑦短鎖脂肪酸を含む有機酸、アミノ酸生産刺激、⑧抗発がん作用などが報告されている<sup>16,39)</sup>。

### 3.3 プレバイオティクス

プレバイオティクスとは、宿主に対し有益に働く微生物を選択的に成長あるいは活性化する刺激を持つことで、宿主であるヒトの健康を改善する難消化

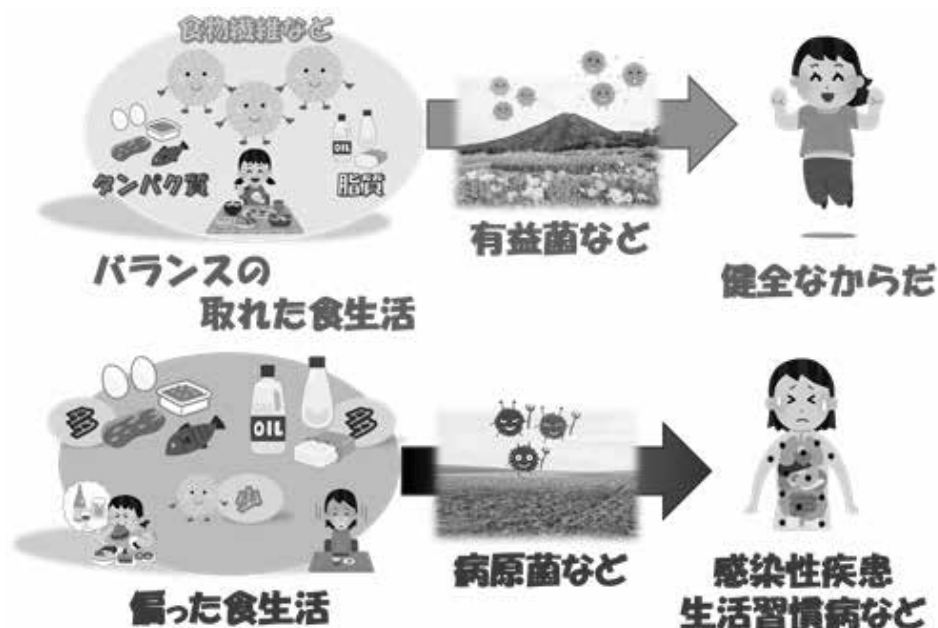


図2 食生活と腸内フローラの関係

性食物成分である<sup>21)</sup>。要求される条件は、以下の5つである<sup>16)</sup>。

- 1) 上部消化管で加水分解・吸収されない。
- 2) 腸内フローラによって発酵される。
- 3) 宿主の健康に対し、有益な効果を持つ。
- 4) プロバイオティクスの成長を選択的に刺激する。
- 5) 様々な食物や食事の加工に対し安定的である。

有益な効果としては、①脂質代謝の調整、②マグネシウムとカルシウム吸収の増加、③免疫システムへの効果、④腸機能の調節、⑤有益菌のエネルギー源になるムチン産生の増加、⑥プロバイオティクスによる発酵で産生される短鎖脂肪酸により、肝臓での脂質合成酵素の調節、⑦腫瘍遺伝子の転写因子の利用を増やすヒストンのアセチル化の調節、⑧末梢血リンパ球の増加、⑨リンパ球由来のIgA分泌の増加が知られている<sup>16,21)</sup>。

### 3.4 シンバイオティクス

シンバイオティクスとは、「消化管内においてプロバイオティクスとして摂取した菌の定着や生存を改善することで宿主に有益に働くようなプロバイオティクスとプレバイオティクスの組み合わせ」と定義される<sup>41)</sup>。この組み合わせにより、プロバイオティクスが生存し、大腸へ到達する数が増加すること、外因性と内因性どちらの菌も大腸での成長や増殖が刺激されることなど、相補効果あるいは相乗効果を期待した摂取方法である。これは、有益な微生物を摂取しても、生存して大腸に到達することが容易ではないことから発展してきた考え方である。現在のところ、以下の4つの有益な作用が考えられている<sup>42)</sup>。

- 1) 乳酸菌やビフィズス菌を増やすとともに、腸内フローラを安定させる。
- 2) 肝硬変患者で、肝機能を改善させる。
- 3) 免疫修飾活性を改善させる。
- 4) 周術期患者において、院内感染の発生やバクテリアトランスロケーションを予防する。

相補的な効果を得るためのシンバイオティクスの摂取方法は、単純にプロバイオティクスとプレバイオティクスを摂取することで、それぞれが単独で好影響をもたらすという考え方である。そのため、プレバイオティクスがプロバイオティクスによって必ずしも資化される必要はなく、プロバイオティクスの生存に有益に働く必要もない。一方、相乗的な効果を得るためのシンバイオティクスの摂取方法は、摂取するプロバイオティクスに資化されるプレバイオティクスをあわせて摂取することで、その成長や増殖を助けること狙った考え方である。近年、よく目にするシンバイオティクスを謳った製品は、後者の方法を取り入れた物が多い。最大のメリットとし

ては、プロバイオティクスが消化管に定着しやすいように、プロバイオティクスの栄養や成長因子がプレバイオティクスによって確保されることで、その他の菌に対する競合的な優位性も併せて確保されることである<sup>42)</sup>。しかしながら、有益な効果が表れるヒトとそうでないヒトがいる。すなわち、個人差があるということが分かってきている<sup>42)</sup>。これは、個人の腸内フローラの違いにより、プレバイオティクスを資化できる菌がない、あるいは菌がいたとしても、他の菌に対する競合的な能力がない場合があるということが考えられている。さらに、自身が持つ消化酵素や、胃や腸のpH、消化物の移送時間などの影響も含めて、最終的に腸内フローラが形成されており、有益な効果を得られるかどうかを予測するのは、必ずしも容易ではないのかもしれない。適切なプロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスの摂取が種類や量ともに一般的な指標が明確にできない理由の1つとして考えられる。少なくとも、現状で考えられる理想的な食事を挙げるとするならば、不利益が少なくかつ有益な効果の可能性を最大限得られる、高食物繊維摂取/高発酵食品摂取を行うことになるだろう。

#### 3.4.1 日本人の食生活の現状

腸内フローラに有益な食生活を実践するにあたり、食生活の現状を把握する必要がある。日本人の食生活の現状を知る方法に国民健康栄養調査と<sup>43)</sup>、日本人の食事摂取基準がある<sup>44,45)</sup>。この2つを組み合わせると食生活の検証結果を図3に示した。若年者(20-29歳)は、エネルギーの充足率が低く、脂質の摂取割合が多く、食物繊維の摂取量が少ない。原因として、朝食の欠食頻度の高さ、昼食の外食頻度の高さなどが考えられる。同じ傾向が中年者(40-49歳)にもみられる。すなわち、腸内フローラに対しては、好ましくない状況が伺える。一方で、高齢者(70歳以上、もしくは80歳以上)は、若年者に比較すると脂質の摂取割合が少なく、食物繊維摂取量は多い。しかしながら、懸念されることとして、BMI (Body Mass Index) が痩せの者の割合が急増していることから、食事摂取量がより少なくなる可能性がある。さらに、食物繊維の摂取量に関しても、相対的に多いとはいえ、充足してはいない。腸内フローラに対しては、若年者と比較すると好ましい状況ではあるが、悪化のリスクが高い状況にあると考えられる。

#### 3.4.2 いしやくまきこはっこう (医者欠くまき子 発光)

腸内フローラにとって、理想的なプレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクスの

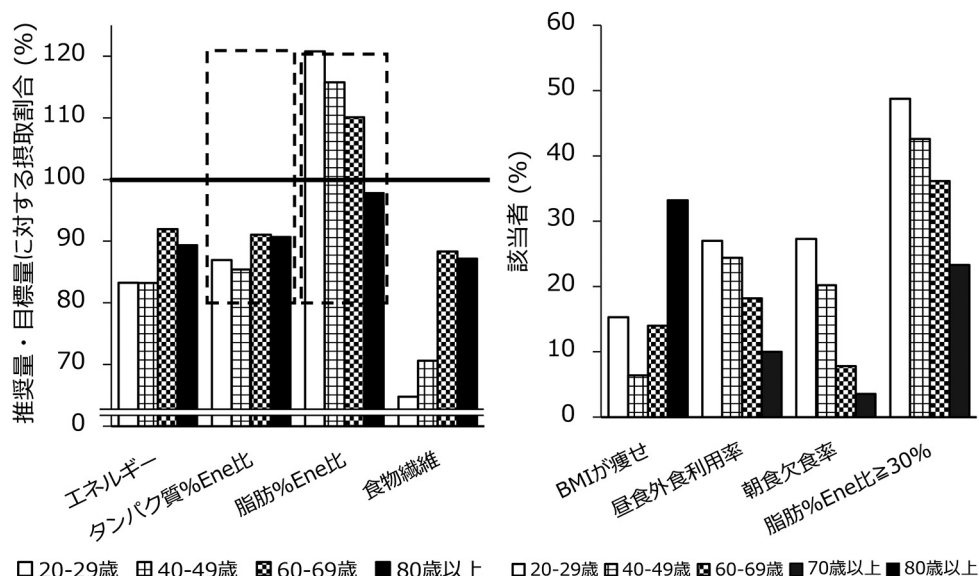


図3 日本人の食生活の現状

平成29年国民健康栄養調査結果が示す世代別の食生活関連現状4項目の平均値(右図)と、日本人の食事摂取基準(2015年版)の推定エネルギー必要量(身体活動レベルⅡ)・タンパク質と脂質の目標量(タンパク質% Ene比と脂肪% Ene比)・食物繊維推奨量それぞれの充足率(%) (左図). タンパク質% Ene比: タンパク質% エネルギー比 (16.5%), 脂肪% Ene比: 脂肪% エネルギー比 (25%) を100 (%) として表示. [---] は目標値の許容範囲を示している.

量や種類は、必ずしも明確ではない。しかしながら、それらを含む高食物繊維摂取/高発酵食品摂取が必要と考える。すなわち、シンバイオティクス食(主食、主菜、副菜と果物、発酵食品の組み合わせ)の摂取を提言したい。特に食物繊維に関しては、5gの摂取増加で排便が促進されることなどから、腸内フローラの変化の指標と考え目標値と設定できる。具体的な食品としては以下のように考えることが出来る。食物繊維に関しては、国民健康栄養調査によると、その摂取量は20歳以上において平均約15gである。その内、主要な食物繊維摂取源8つとその割合は、①野菜類:36.7%、②穀類:20.7%、③果物類:10.0%、④豆類:8.0%、⑤いも類:7.3%、⑥きのこ類:4.7%、⑦海藻類:3.3%、⑧種実類:1.3%となる。すなわち、この8つの食品群から効率よく摂取することが望ましい。一方、発酵食品は、「酵素の作用により食物成分の変換と微生物の増殖を調節し、産生された食物あるいは飲料」と定義される。健康に有益な効果として、プロバイオティクス(乳酸菌など)、プレバイオティクス、ビタミンが含まれていることが挙げられ、ヨーグルトやチーズ、ザワークラウト、キムチ、納豆、みそ、こうじなどが研究されてきている<sup>46-48)</sup>。これらの、発酵食品を含めた9

つの食品群を組み合わせ、シンバイオティクス食を積極的に摂取していくことが望ましい。

覚え方としては、頭文字をとって「いしやくまきこはっこう」、すなわち「医者欠くまき子発光」である(図4)。この言葉には、単に「腸内フローラに有益な食品群」というだけでなく、シンバイオティクス食を取れば、医者いらずで(医者欠く)、元気に輝く(発光)、豊かな人生を送れるという思いも込められている。

この「医者欠くまき子発光」をどのように摂取していくのかについては、前述の通り、若年者は欠食や外食、高齢者は摂取量低下のリスクを考える必要がある。仮に、野菜類のみで食物繊維を5g摂取するとすると(国民健康栄養調査で野菜から摂取している食物繊維量で換算)、1日250g程度、およそ両手の平2杯分となる。しかしながら、どの年代の問題も解決するには、①手軽に摂取でき(用意が簡便)、②見た目のかさが増えたように感じず、③おいしく食べられる(嗜好に合う)ことが要求される。この3つのいずれかあるいは複数を克服するには、食品形態の1つとして、食物繊維の多い乾物をあげるができる。例えば、すりごま、黄な粉、破碎したピーナッツ、カットわかめ、とろろ昆布、海苔、ドライ



フルーツ、干し芋、雑穀などである。乾物であるため、保存がきき、常備可能である。さらに、一般的な食品が多く、どこでも手に入り、手間をかけずに料理に追加できる。2つ目として、食物繊維を多く含んでいる既製品や、あるいは発酵食品でそのままもしくは調味料等を加えるだけで摂取できるような既製品である。味付けモズク、めかぶ、カット野菜、冷凍野菜、納豆、キムチ、ヨーグルト、バナナやミカンなどの果物などである。ほとんど手をかけずに摂取可能で、欠食していても食事代わりとして、あるいは間食に摂取する、もしくは単純に品数を増やすことも可能である。実際の使用例としては、①料理に和える、混ぜる（胡麻和え、ピーナッツ和え、汁物にカットわかめ、とろろ昆布を入れる、雑穀ご飯）、②間食に摂取する（黄な粉あるいはドライフルーツ入りヨーグルト、干し芋、果物）、③既製品を利用する（味付けモズク、カット野菜あるいは冷凍野菜にキムチを混ぜる、納豆）方法である。なじみ深く、口にすることがあるものばかりで、いずれも通常の摂取量でおおよそ1g以上の食物繊維の摂取が可能である。もちろん、工業的に分離抽出された食物繊維も市販されており、多くの製品が5g程度摂取できるように設計されており、活用可能ではある。しかしながら、食事、食生活は日々の活力、楽しみになるものでもある。ヒトが一生の内、食事を行う回数は10万回近くになるといわれている。紹介した内

容は、身近なものであり、新たな組み合わせも容易に考え出すことができるのではないだろうか。アレンジを加え、あるいは自身の嗜好にあうもの、生活スタイルに合うものを選択し、より前向きに食事、食生活を楽しんでいただきたい。

以上が、「共生関係にある体内の生き物に必要な栄養を摂るために、物を食べること。」という意味での食生活、「腸内フローラを咲かせる食生活」である。どんなヒトがどんな物を食べてどんな花が咲くか、いわゆるテーラーメイド化した食生活については、今後の研究が待たれるが、もし実現するならば、究極の「医食同源」となりうるかもしれない。

#### 4. 腸内フローラと運動習慣

アスリートの腸内フローラは強靱で万能なのか。また、運動すると腸内フローラは変化するのか。昨今、腸内フローラに関連する話題は枚挙に遑がない。生活習慣病の予防を目的とした食事や運動についてのこれまでの報告と同じように、腸内フローラと運動には極めて高い関心が集まっている。

##### 4.1 アスリートと腸内フローラ

「たくさん食べられるアスリートは強い」と言われることがある。食事を多く摂取できることは、消化・吸収能力が高く、エネルギー源となる栄養を体内へ摂取できる能力が高いことから、どんなトレーニングにも対応できるという意味で捉えられる。一



図4 腸内フローラを咲かせる食品群

プレバイオティクス8品目の頭文字をとって「いしやくまきこ」、プロバイオティクスの作用から「発酵食品」の「はっこう」を組み合わせ、ごろあわせと健康増進をこめて「いしやくまきこはっこう」すなわち「医者欠くまき子発光」と覚えることを提案。

方で「強いアスリートは、どんなに厳しいトレーニングをしても食欲が落ちることがない」ともいわれる。食事が腸内フローラを良い環境に育てるのか、または自発的な運動・トレーニングという行動自体が強い腸内フローラに育てるのか、という問題にも発展する。

たとえば、高強度・長時間運動といえばマラソンがイメージされる。日常的にトレーニングを継続しているマラソンランナーの腸内フローラはどうだろうか。42.195kmを2時間～2時間半の間、止まることなく全力疾走の7～8割の速度で走り続ける全身持久能力を保持していなければならない。ベストパフォーマンスを発揮するため、骨格筋や内臓に蓄えられたエネルギーを効率よく小出しにしながら、利用しながら走る。これらの現場的な背景から、日常的にトレーニングを継続しているエリートマラソンランナーの腸内フローラを調べた我々の研究では、肥満者の腸内フローラがマラソンランナーと類似していることを明らかにした<sup>49)</sup>。一方、先行研究において、BMI 25以上の肥満症を呈している者は、腸内細菌の *Bacteroidetes* が少なく *Firmicutes* が多いことが示されている<sup>50)</sup>。肥満者とエリートマラソンランナーが類似の腸内フローラである可能性を示している。マラソンランナーは、あらかじめ蓄積しておいたエネルギーを枯渇させないように、長い距離を走り切れるかが重要な鍵になる。エネルギーを事前にどれだけ蓄えられるか、この能力もエリートランナーの条件かもしれない。しかしながら、単純に、肥満者がマラソンランナーになれるわけではない。ハーバード大学のグループは、マラソンランナーの腸内フローラには、*Veillonella* 菌が豊富に存在している特徴を報告しており<sup>51)</sup>、こうした腸内細菌もまた運動能力と関連するようである。一方、自らも自転車競技者であった Petersen et al. は、33名のサイクリストの腸内フローラを調べた<sup>52)</sup>。この研究では、サイクリストの腸内フローラの特徴は、3パターン (*Bacteroides* type, *Prevotella* type, Mix type) に分類でき、練習量が多いサイクリストは、東南アジア系の人種に保有者が多いとされる *Prevotella* の保有者が多いことを報告している。腸内細菌が人間の行動に起因し、練習量を増やすのか、または、練習量が多いから腸内フローラが変化するのか、この因果関係は不明であるが、腸内フローラがヒトの行動や運動能力を制御しているとするならば、「腸内フローラを変える」ことで、運動能力の高いアスリートになれるのかもしれない。サイクリストの研究では、腸内フローラがパターン化できるという研究であったが、他方、ラグビー選手を対象とした研究に

において、アスリートは腸内フローラの系統的多様性(腸内細菌の種類と働きの豊富さ)が著しく高いことが報告されている(図5)<sup>53)</sup>。一方、BMIが高い肥満者においては、系統的多様性が低いことが示されている。ラグビー選手は、練習中や試合において、ボディコンタクトによる身体的ダメージ(外傷など)による細菌感染や炎症から身体を防御するために、腸内フローラの系統的多様性が豊富である可能性が考えられている。これらは、トレーニングにおける骨格筋の肥大効果のような身体の適応と類似しているのかもしれない。日本の長距離・マラソンのエリートアスリートを対象に実施した我々の調査では、一流選手においてもストレスを感じやすく、試合時にストレスを感じている選手が多いことが示されている<sup>49)</sup>。脳でストレスを感じると腸が影響をうけるという「脳-腸相関」という言葉で表わされたり、「腸-脳相関」という言葉を用いられ、脳と腸の関連メカニズムの解明に、多くの研究者が挑んでいる<sup>54,55)</sup>。身体にストレスを感じるとHPA-axis(視床下部・下垂体・副腎系)の活性や交感神経系の興奮によって、心身がバランスを取ろうとすることから、自律神経系や内分泌系を介して内部臓器に影響をきたす<sup>56)</sup>。ストレスが大きければこれらのバランスを保つ能力も高くなければならぬと考えられる。勝利を勝ち取るために、心身ともに強靱でなければならないアスリートにおいては、いかに心身ともに鍛え上げていくかが鍵になる。エリートアスリートであるほど、体調管理においては、ひときわ敏感であり、過酷なトレーニングと緻密なコンディショニングスケジュールが組まれている。これらに耐えられる身体だけでなく、強靱なメンタルも必要とされる中で、もしかすると、最強の腸内フローラをもつアスリートがエリートアスリートになり勝利を勝ち得るのかもしれない。

#### 4.2 検便表と腸内フローラのかかわり

腸内フローラを身近に感じているものの、精密な装置と高度なテクニックがない限り、我々の腸内フローラの詳細を知ることができない。どうすれば日々の体調管理として確認ができるのだろうか。このような疑問から、「検便表」を用いた日常の排便の状況、コンディション確認ができる可能性を提案した(図6)。本来、検便表は、過敏性腸症候群を呈する人に対する診断の際に用いられる指標で「Bristol Stool Scale: 便形状スケール」として、Ferrazzi et al.ら<sup>57)</sup>が考案したものである。日常的にトレーニングを継続しているアスリートが練習日誌を記録するのと同様に、毎日の排便状態を確認することで、腸内フローラ状態を簡易的に確認できる

と考えられる。健康管理につながることから、一般人の健康維持のためにも活用可能である。「4型：表面がなめらかで柔らかくソーセージ状・蛇状の便」を基準（普通便）とし、「1型：木の实のようなコロコロした硬い便」、「2型：硬い便が集まってゴツゴツしたソーセージ状の便」、「3型：表面にひび割れがあるソーセージ状・蛇状の便」これらが、排便状態が良くない、いわゆる便秘の状態として表される。一方、「5型：境界のはっきりした半固形の小さなかたまり状の便」、「6型：不定形の柔らかい小さなかけらのような便・かゆ状便」、「7型：固まりのない水様便」という7つの型状で便の健康状態を確認する指標である。科学的な根拠は十分ではないが、日

常的に「3型」や「5型」で体調に問題ないと感じている人も存在する。このことから、スケールが大きく変化した場合に、何らかの体調の変化、不調として捉えることが妥当かもしれない。これらが、腸内フローラの状態を直接的に反映しているわけではないが、腸内環境と心身のコンディションチェックの指標、健康状態の指標として用いることが可能であると考えられる。

#### 4.3 腸内フローラを活用した運動処方

「生活習慣病予防のために運動する」という文言を耳にすることは多いが、「おなかを意識して腸内フローラを鍛えるために運動する」とは言わない。しかし、よく考えてみると、食事で栄養を摂取し、

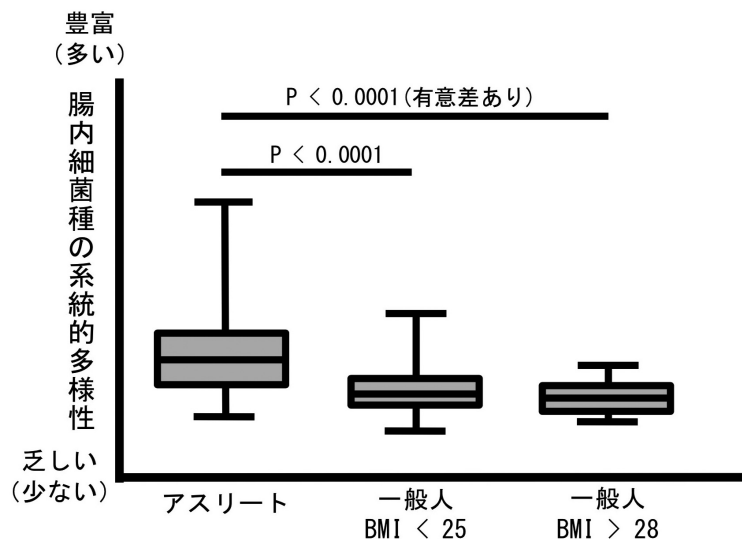


図5 アスリートと腸内細菌

アスリート（ラグビー選手）は一般人と比較すると、腸内細菌種の系統的多様性（検出される菌種の系統的幅広さ）が豊富。（Clarke et al.<sup>53）より改変引用）</sup>

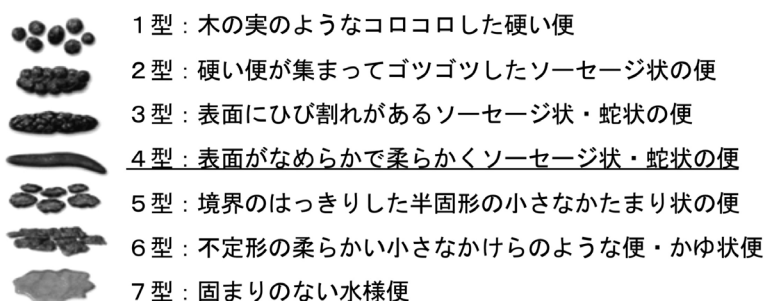


図6 健便表

4型が健康的な便、1型は便秘傾向、7型は下痢傾向を示す。（Ferrazzi et al.<sup>57）より改変引用）</sup>

消化・吸収され、骨格筋や脳のエネルギー源とするためには、腸を鍛えておかなければならない。楽しみながら、継続できるように「健腸体操」を作成した(図7)。椅子に腰をかけ、腹部の筋肉を意識しながら『Beautiful Name』の曲に合わせて、楽しく身体を動かすことが目的である。

深呼吸から始まり、曲調に合わせて「座ったまま足踏みをおこなう」、「片足ずつ交互に床から5cm程度あげる(右脚・左脚)」、「片足ずつ交互に、ふくらはぎを伸ばす(右脚・左脚)」、「体幹をねじる(右・左、交互におこなう)」これを曲に合わせて繰り返し、3セット実施する。各動作は、常に腹部の筋肉、すなわち腸を取り囲む腹部周囲の筋肉(腹直筋、腸腰筋、骨盤底筋)を意識することが重要であり、腸内フローラを刺激しつつ、おなかの中から健康になることを意識して、心身ともにリフレッシュすることができる。座位で実施できることから、足腰に不安を抱える人においても楽しみながら実施可能である。

#### 4.4 AI(人工知能)システムを利用した腸内フローラの解析と運動処方未来

1940年代に実用的なデジタルコンピュータが世の中に誕生した。さらに、コンピュータの性能が高くなってくると、DNAを構成するヌクレオチドの塩基配列の決定や遺伝子情報の配列が解明された。1953年に、ワトソンとクリックのDNA二重らせん構造が発見されてから50年、ヒトゲノムプロジェク

トが発足し、2003年にはヒトのゲノムの塩基配列が全て解読完了をむかえた。そして、2度目の東京オリンピックが開催されようとしている2020年現在、PC(パーソナルコンピュータ)はもちろん、有線であった固定電話から携帯電話が主流となり、現代人にとって手放せない常識、必需品となっている。先進国におけるライフスタイルの全てがデジタル化しつつあるといっても過言ではない。もしかすると、鉛筆で文字を書くことがない日もあるのではないだろうか。携帯電話に導入されているSiriというAIアシスタント機能が生活に根付いている人も多いのではないだろうか。AIは人間の言葉に応答し、気持ちを読み解き、そして自らも学習していくようにプログラミングされている。このようなAIアイテムは、最先端の人工知能技術、ディープラーニングともよばれ、人間よりもはるかに優れていると評価され、様々な対応を経験していくことによって、知能をどんどん変化・成長させていく。昨今の対戦型の将棋やオセロゲームにはAIが導入されており、人間の知能との競争が繰り返されている。将来、人間の知能がAIに追い越され、運動指導もAIによってコントロールされる世の中がくるかもしれない。朝の起床後に排尿し、鏡で顔を見ただけで、その日の体調が把握できるシステムが導入された住宅も開発されつつある。このように、全てがコンピュータ制御によって監視される世の中になりつつある。

さて、話題は腸内フローラに戻るが、ヒトゲノム

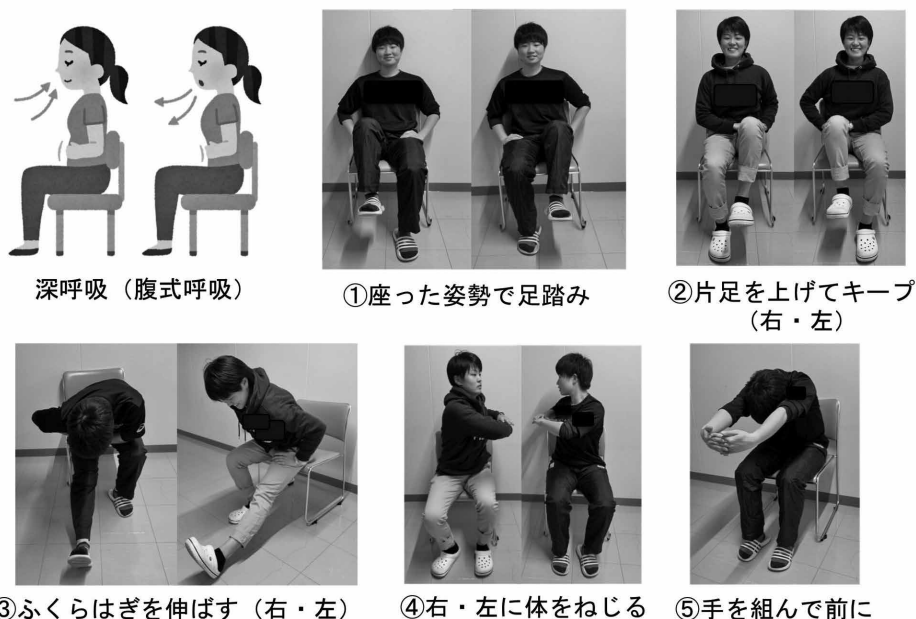


図7 健腸体操

お腹の筋肉を意識した体操。『Beautiful Name』に合わせて。

遺伝子情報も解読された現在、鏡に顔を映すだけで、疾病や生活習慣病の予測に関連する運動処方を提供がなされるかもしれない(図8)。携帯電話に顔を近づけるだけで、その日のコンディションが把握でき、さらに腸内フローラを基準にした運動の処方箋やトレーニングメニューがオーダーメイドされるかもしれない。

人間の腸内には、未知なる腸内細菌がたくさん生息していると予測できる。そして、運動トレーニングにおける適応と同様に、これらのはたらきには、未知なる可能性をも秘めている。心身ともに健康に、「健康寿命」を延ばすためには、腸内フローラのための豊かな土壌作りと、運動の習慣化によって、食事から得られたエネルギーを気持ちよく活用できることが必要不可欠ではないだろうか。

ある朝、目覚めて携帯電話に顔を近づけると、微妙に変化し続ける日々の体調から、未来の病態を予測し、今日、何を食べ、どんな運動をすると腸内フローラが喜んでくれるか、AIから教えられる日がくるかもしれない。

## 5. 腸内フローラと疾患(図9)

### 5.1 心臓病の原因をつくりだす腸内フローラとそれを予防する腸内フローラ

動脈硬化性心疾患と腸内フローラとの負の関係性が報告されている<sup>58)</sup>。コリンを含む食品の摂取は、ある種の腸内細菌[*Clostridia*(特に*Clostridium* cluster XIVa, *Eubacterium* spp.)や*Proteobacteria*]によるトリメチルアミン(trimethylamine: TMA)の生成に利用され、さらに肝臓で酸化されることで、動脈硬化の原因物質であるトリメチルアミンN-オキシド(trimethylamine N-oxide: TMAO)として血液中で増加するとの研究成果である。これが末梢血管障

害や循環器疾患のリスクを上げていると指摘した。さらに、心臓のミトコンドリア保護作用を有すると報告されてきたL-カルニチン<sup>59)</sup>もまた、腸内細菌によってTMAに代謝され、動脈硬化性心疾患のリスクファクターとなりうる<sup>60)</sup>。L-カルニチン信者にとっては、青天の霹靂である。副作用も少なく、健康に良いサプリメント、そして、かつてはヤセ薬としてもはやされたL-カルニチンが、心臓病の原因となり得るとされたのである。この論争にはまだ決着を見ないが、その一方で、*Akkermansia muciniphila*は、免疫系を制御することで、高脂肪・高コレステロール食餌によって誘導されたアテローム性動脈硬化を予防できるとする、動脈硬化を抑制する腸内細菌についての報告もある<sup>61)</sup>。血管や心臓の健全さも、腸内フローラ次第なのであるだろうか。いずれにしても、腸内フローラは、私たちの循環器系を制御する重要な共生者であることを理解しておきたい<sup>62)</sup>。

### 5.2 腸炎が治る究極の医療

2013年、オランダの研究チームは、抗生剤による十分な治療効果が見られなかった腸疾患の患者に対して、健常者の糞便を腸内移植することで、数日間の下痢等の症状は見られたものの、その後顕著な治療効果が得られたことを報告した<sup>63)</sup>。糞便で、病気が治る画期的な治療法が報告されたのである。さらに、米国ボストン マサチューセッツ総合病院では、カプセル化した凍結糞便の経口摂取による治療効果の検討が始まっている<sup>64)</sup>。難治性感染症治療のブレイクスルーとしての糞便細菌叢移植(fecal microbiota transplantation: FMT)は、究極の医療とも呼ばれる医療イノベーションの一つとなりつつある。

### 5.3 腸内フローラと肥満の関係

米国の微生物学者Ley et al.<sup>65)</sup>の研究チームは、肥満マウスはやせ型のマウスに比べて腸内フローラ

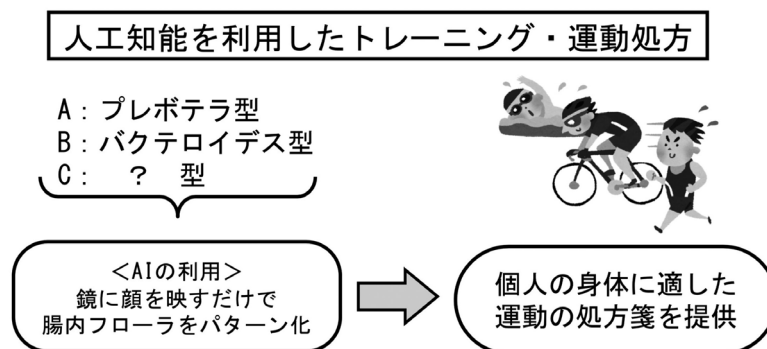


図8 腸内フローラの未来の利活用

人工知能(AI)の活用によって腸内フローラを基にした運動処方を提供する。

ラに明らかな違いがあることを発見した。肥満マウスでは *Firmicutes* と *Bacteroidetes* の比 (F/B ratio) が高くなっているとの報告であった。そして Armougom et al.<sup>66)</sup> は、肥満者 (BMI= 47.09) では、健常者 (BMI= 20.68) や拒食症患者 (BMI= 12.73) と比較して *Bacteroidetes* が明らかに少ないことを報告し、逆に高い割合で大量の *Lactobacillus* (*Firmicutes* 門に属する) を有していることを示した。また、世の中には標準体型の人と同じくらいの食事量であっても肥満体型で悩む人が多いが、Vijay-Kumar et al.<sup>67)</sup> は、太りやすい体質とは腸内フローラの異常による可能性があることを報告した。肥満は感染症ともいえる驚きの報告であった。彼らは、免疫を活性化するある種の遺伝子欠損マウスでは、通常食であっても肥満を発症し、それは腸内フローラの異変に由来するとした。この遺伝変異マウスは、肥満に加え、糖尿病や脂質異常症、脂肪肝といったメタボリックシンドローム様の症状を呈する。加えて、正常マウスにこのマウスの糞便を移植するだけで、同様のメタボリックシンドロームが発症してしまうという。抗生剤を用いた実験からも、体脂肪の蓄積と腸内フローラとが関係していることが示されている<sup>68)</sup>。肥満で悩む前に、腸内フローラを見直すべきだとそう単純には言い切れないが、興味深い発見であることは事実である。

#### 5.4 血圧をコントロールしてくれる腸内フローラ

腸内フローラは、血圧の調節にも関与するようである。腸内フローラの発酵作用の結果産み出される代謝産物の代表である短鎖脂肪酸は、宿主のエネルギー基質となる一方で、受容体を介して生理活性物質として作用する<sup>29)</sup>。その中でも G-protein coupled receptor (GPR) 41, GPR 43, および olfactory G protein-coupled receptor (Olfir) 78 を含む短鎖脂肪酸受容体への刺激は、血圧を調節するとされる<sup>69)</sup>。腸内フローラから産生された短鎖脂肪酸は Olfir78 を刺激し、求心性細動脈からのレニン放出を促進することで血圧の上昇を誘導する。逆に GPR43 は、血管拡張に作用することで血圧上昇を抑制する。自然発症高血圧ラットやアンジオテンシン II 誘導性高血圧ラット、あるいはサンプルサイズの小さい報告ではあるが、高血圧症患者では、腸内フローラの多様性が低くなり、さらに F/B ratio も高くなることが報告されている<sup>70)</sup>。また、抗生剤投与で腸内フローラの変化を誘導すると、血圧改善効果も同時に観察されるようになる。このように、腸内フローラは、血圧を制御する機能にも関わっていると考えられ、それらの機能不全は、高血圧症をまねくものと考えられる。Khalasi et al.<sup>71)</sup> は、システムティックビューの結果、プロバイオティクスが高血圧症患者の血圧低下に有効であったとしている。

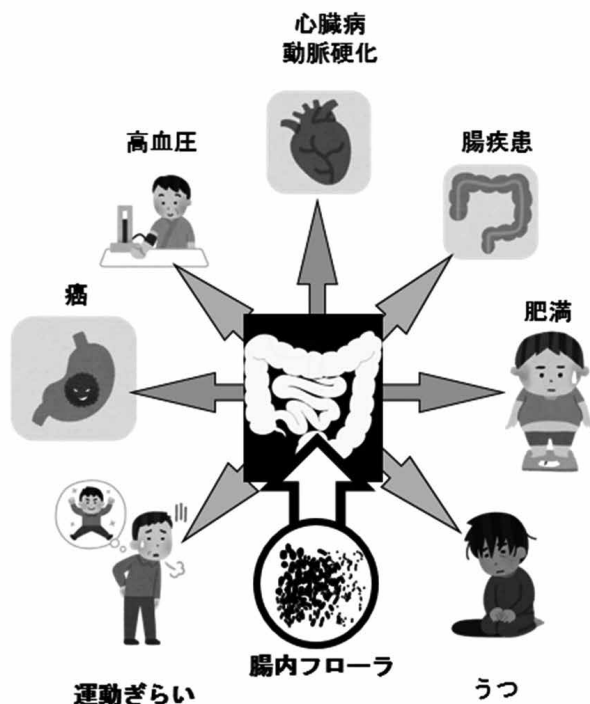


図9 腸内フローラが関係するとされる疾患

### 5.5 胃がんの原因, ヘリコバクターピロリ菌

腸内フローラと癌との関係についても指摘されている<sup>72)</sup>。腸内フローラの破綻が原因なのか、あるいは癌発症の結果なのかについては、解明を待つ段階ではあるが、例え原因ではなかったとしても、関係性が明らかとなれば次なるイノベーションへの発展が期待できる。一例として、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染が腸内フローラを変化させ、病状の悪化と腸内フローラの破綻が同時に進行している可能性が報告された<sup>73)</sup>。腸内フローラの変化を癌のバイオマーカーとして利用できる可能性、あるいは創薬へと発展する期待が持てる。

*Helicobacter pylori* 感染と胃癌の関係については詳細な報告がなされてきた。*H. pylori* 感染のないところに胃がんは発生しないのかと問われれば、Uemura et al.<sup>74)</sup>の研究報告が有名である。すなわち、日本人の*H. pylori* 陽性者1,246名、陰性者280名の前向きコホート研究の結果、陽性者グループからは36名の胃癌患者が発生した一方で、陰性者グループからは1例の胃癌も発生しなかった事実である。まさに、*H. pylori* 感染のないところに胃癌は発生しないと言える。しかし、*H. pylori* 陽性者の1,246名中36名が胃癌を発症したという事実は、すなわち残りの1,210名は胃癌にならなかったという事実であることも忘れてはならない。除菌が無意味だと言いたい訳ではない。重要なことは、二つの抗生剤とひとつの胃酸の分泌を抑える胃薬を用いる*H. pylori* 陽性者への胃癌予防策は、本来我々が有する腸内フローラに対して強烈な影響を与えるというリスクも知っておくべきであると言いたいのである。約15%の割合で内服中に下痢をすることが報告されているが、善玉菌や時に大切となる日和見菌は、1週間の抗生剤処方によってその多くが失われる。そのうち回復するから気にしなくて良いと言ってしまえるのかどうかは、9割前後のヒトが*H. pylori* 陽性であっても胃癌にならないという事実とどう折り合いをつけるのかになるのかもしれない。胃癌と*H. pylori* に関する研究の第一人者であるニューヨーク大学のMartin J. Blaserも、本来ヒトを宿主とする腸内フローラの重要性を強調し続けている<sup>75)</sup>。

### 5.6 「脳と腸内フローラ」

イライラと腸内フローラは関係するのか? 日常こんな言葉をよく口にすることからも理解できるのかもしれない。少しの事でもかんしゃくをおこすような状態を「虫のいどころが悪い」、なんとなく気にくわないと「虫が好かない」、腹が立って我慢できないと「腹の虫が治まらない」、胸がむかむかするほど不快な時には「虫ずが走る」と。身勝手な奴に

は「虫がいい奴だ」と言い、赤ん坊の夜泣きや暴れて手がつけられない様を「疳の虫」と言ったりする。自身の心の動揺すら、体に寄生する別の生き物にその責任(原因)を押し付けてきたのである。

あながち的外れではないと言えるのは、アイルランドのCryan et al.<sup>76)</sup>が、性格や心の状態に影響を与える要因として腸内フローラを挙げ、「サイコバイオティクス(psychobiotics)」と呼ぶようになったところからである。「腸内細菌が腸神経を刺激することで、その刺激が求心性の迷走神経を経て、中枢神経へと伝えられる」との学説である。自閉症や注意欠陥・多動性障害(attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)など、心や精神あるいは脳の病とされてきた病氣と腸内フローラとの関連性が次々と報告されるようになり、腸内フローラが我々の行動に影響を及ぼしている可能性は高い。*Lactobacillus* 摂取は、脳内の $\gamma$ -アミノ酪酸(gamma amino butyric acid: GABA)受容体の発現をコントロールすることで迷走神経活動を介した不安性行動を抑制するとされている<sup>77)</sup>。また、自閉症スペクトラム障害(autism spectrum disorder: ASD)モデルマウスを用いた研究では、*Bacteroides fragilis* 摂取で、腸内フローラの変化とともにASD行動異常の改善が見られたとする報告がある<sup>78)</sup>。ASD患者に関する研究からも、発症や病状悪化に腸内フローラが関連するとの指摘がされるようになった<sup>79)</sup>。脳-腸-腸内フローラ相関(brain-gut-microbiota axis: BGM axis)研究<sup>80)</sup>への発展が大いに期待される。

ストレスと腸内フローラとの関係については、脳-腸相関を軸に、抗生剤、FMT, germ-free(無菌)マウスなどの実験モデルを用いて、行動観察実験(不安様行動、うつ様行動、痛覚反応、ストレス回避反応、味覚異常など)とともに報告されるようになった(図10)<sup>81)</sup>。腸内フローラは、感情的行動、ストレス、疼痛調節システム、脳神経伝達物質システムの発達に影響を与えると考えられている。無菌マウスは、血液脳関門の透過性が高く<sup>82)</sup>、ストレスに対して、ストレスホルモン(ACTHやglucocorticoid)が敏感に反応する<sup>56)</sup>。しかし、酪酸産生菌や酢酸・プロピオン酸産生菌移植で血液脳関門機能が回復する<sup>82)</sup>。ヒトでの報告は、十分ではなく今後に期待するところではあるが、Steenbergen et al.<sup>83)</sup>は、4週間のプロバイオティクス介入によって、抑うつ感受性尺度に効果が見られたとしており、ネガティブ思考の改善を示唆しているのかもしれない。

### 5.7 夢のような腸内フローラの話

すでにショウジョウバエの活動性を左右する腸内

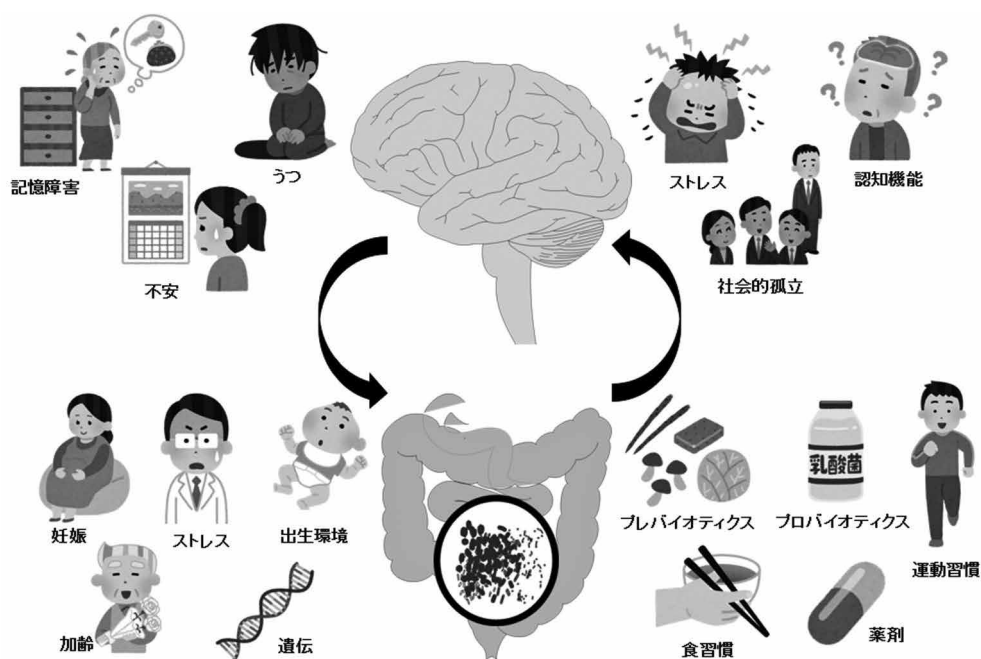


図10 腸―脳相関が示す腸内フローラの精神疾患への影響

細菌が確認されている<sup>84)</sup>。運動トレーニングを行ったマウスの便を全く運動経験の無いマウスの腸内に移植することで、高い活動性を有するマウスが作成できることが報告された<sup>85)</sup>。マウスの実験レベルでは、すでに筋肥大に関連する腸内細菌も報告されるようになった<sup>86)</sup>。さらに、マラソンランナーから採取したヒトの便をマウスの腸内に移植することで、持久的運動の継続時間が延びることも報告されるようになった<sup>51)</sup>。いったい何が起きているのかについては、まだ時間を要するかもしれないが、科学者は優秀な運動能力を有するアスリートの腸内フローラ自体に特殊な能力が隠されていることに気づき始めているようである。一流スポーツ選手が、毎日のように排泄するそのもの自身に、ある種の輝きを放つ一流スポーツ選手たる所以が隠れているのかもしれない。そしてそれは、健康な肉体にこそ、健康なフローラが宿り、その腸内フローラ自身が今度は健康な肉体を生み出す双方向性の可能性を秘めた共生のスーパーシステムを構築しているのかもしれない。乞うご期待のニューサイエンスである。

### 5.8 腸内フローラとヒト

ここまで私たちががかかえる様々な疾患と腸内フローラの間を紐解いた。腸内フローラの良し悪しが、私たちの日常にとって重要となり得る可能性について理解できた。真偽のほどは将来の科学に委ねるとしても、多くの研究報告がその関係性を確実なものとしつつあるようである。したがって、あき

らめかけた人生の闇を、腸内フローラの改善といった視点から見直すことで、新たな可能性（明るい日常）につながるならば、その価値は評価すべきである。食事と運動といった基本的な日常生活の改善こそが、良き腸内フローラを生き返らせ、豊かな日々を提供してくれる可能性があるのならば、挑戦すべき一考に値する。

### 6. おわりに

腸内フローラによって生成された発酵産物の助けを借りて、人間は免疫などの生物学的防御システムを構築し、恒常性を維持してきた。腸内フローラとのコミュニケーションがもたらす生活習慣の獲得に改めて注目すべき時代がきたといえるのではないだろうか。

ヒトを宿とする腸内フローラにとって、ヒトは環境そのものであり、住みやすい居心地の良い環境であるにこしたことはない。しかし、ときにヒトの心身に悪影響を及ぼし（最悪の場合、死に追いやるような）、自らの住む環境を破壊する理不尽な行動を見せることもある。

思いをはせれば、地球を宿とする我々人間にとって、地球は環境そのものであり、ときに（実はもうすでに）、人間は環境を破壊することで住み続けることに失敗しつつあるとも言える。「腸内フローラと健康」について考えることで、そのような思いを抱く機会もまた与えられたように感じた。



## 謝 辞

本稿は、令和2年1月11日に開催された川崎学園市民公開講座 第8回「腸内フローラ」の内容をまとめたものである。講演に当たりご尽力いただいた、川崎医療福祉大学副学長小野寺昇教授、ならびに同学事務部長坪井裕子氏、庶務課スタッフに感謝する。本稿の一部は、科研費基盤研究B(17H02147:松生, 19H04213:矢野)および公益財団法人ウエスコ学術振興財団 研究活動費助成(松生, 青木)によってサポートされた。

## 利益相反

開示すべき COI 関係にある企業等はない。

## 文 献

- 1) 藤田紘一郎: 腸内革命. 海竜社, 東京, 2011.
- 2) 藤田紘一郎: こころとからだの免疫学—腸内細菌の働きを中心に—. 心身健康科学, 8(2), 5-9, 2012.
- 3) Savage DC (平山和宏, 田中隆一郎, 光岡知足 共訳): ヒトの腸内菌叢—先駆的科学家への賛辞—. 腸内細菌学雑誌, 15(2), 97-114, 2002.
- 4) 桑田有: ヒトの腸内細菌叢—ヒトへの共生による栄養, 疾患, 精神活動への影響 最新事情—. 心身健康科学, 8(1), 8-15, 2012.
- 5) 新井万里, 水野慎大, 金井隆典: 腸内フローラと老化. 日本老年医学雑誌, 53(4), 318-325, 2016.
- 6) 矢野博己, 内田昌孝, Kremenik MJ, 小柳えり: 腸内細菌叢に関する最近の洞察と運動. 岡山体育学研究, 23, 1-10, 2016.
- 7) 矢野博己: 生活習慣と腸内細菌叢. イルシー, 138, 34-41, 2019.
- 8) 松生香里, 吉田升, 玉里祐太郎, 濱田大幹, 上野浩司, 小柳えり, 矢野博己, 小野寺昇: マラソン選手における腸内細菌叢の特徴と BMI の関連. 川崎医療福祉学会誌, 29(1), 99-105, 2019.
- 9) 森田英利: 運動と腸内細菌叢. 腸内細菌学雑誌, 34(1), 13-18, 2020.
- 10) 中山二郎: 腸内細菌と健康—ゆりかごから墓場まで—. 日本醸造協会誌, 108(10), 723-733, 2013.
- 11) 平山和宏: 腸内細菌叢の基礎. モダンメディア, 60(10), 307-311, 2014.
- 12) 安藤朗: 腸内細菌の種類と定着—その隠された臓器としての機能—. 日本内科学会雑誌, 104(1), 29-34, 2015.
- 13) うんこミュージアム, 藤田紘一郎: うんこのひみつ. 宝島社, 東京, 2019.
- 14) Makki K, Deehan EC, Walter J and Bäckhed F: The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 705-715, 2018.
- 15) Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA and Soares JW: Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2013, 2018.
- 16) Markowiak P and Slizewska K: Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), E1021, 2017.
- 17) Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA and Parthasarathy S: Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: A review. *Advances in Nutrition*, 11(1), 77-91, 2020.
- 18) Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC and Theberge CR: Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11(7), pii: E1613, 2019.
- 19) Kiriya S, Ebihara K, Ikegami S, Innami S, Katayama Y and Takehisa F: Searching for the definition, terminology and classification of dietary fiber and the new proposal from Japan. *Journal of Japanese Association for Dietary Fiber Research*, 10(1), 11-24, 2006.
- 20) Cummings JH and Macfarlane GT: Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 21(6), 357-365, 1997.
- 21) Slavin J: Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417-1435, 2013.
- 22) McRorie JW Jr and McKeown NM: Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: An evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(2), 251-264, 2017.
- 23) Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A, Young VB, Henrissat B, Wilmes P, Stappenbeck TS, Núñez G and Martens EC: A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*, 167(5),

- 1339-1353, 2016.
- 24) Tanabe H, Ito H, Sugiyama K, Kiriya S and Morita T : Dietary indigestible components exert different regional effects on luminal mucin secretion through their bulk-forming property and fermentability. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **70**(5), 1188-1194, 2006.
  - 25) Chen T, Chen D, Tian G, Zheng P, Mao X, Yu J, He J, Huang Z, Luo Y, Luo J and Yu B : Soluble fiber and insoluble fiber regulate colonic microbiota and barrier function in a piglet model. *BioMed Research International*, **2019**, 7809171, 2019.
  - 26) Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD and Gordon JI : Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*, **307**(5717), 1955-1959, 2005.
  - 27) Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsois RM, Revzin A, Lebrilla CB and Bäuml AJ : Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion. *Science*, **357**(6351), 570-575, 2017.
  - 28) Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A and Kimura I : Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*, **7**(4), 2839-2849, 2015.
  - 29) Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P and Bäckhed F : From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, **165**(6) 1332-1345, 2016.
  - 30) Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA and Tuohy KM : Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, **28**(1), 42-66, 2015.
  - 31) Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR and Macia L : The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology*, **121**, 91-119, 2014.
  - 32) Alva-Murillo N, Ochoa-Zarzosa A and López-Meza JE : Short chain fatty acids (propionic and hexanoic) decrease *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells and modulate antimicrobial peptide expression. *Veterinary Microbiology*, **155**(2-4), 324-331, 2012.
  - 33) Lin R, Liu W, Piao M and Zhu H : A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*, **49**(12), 2083-2090, 2017.
  - 34) Yao CK, Muir JG and Gibson PR : Review article: Insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**(2), 181-196, 2016.
  - 35) Oliphant K and Allen-Vercoe E : Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*, **7**(1), 91, 2019.
  - 36) Windey K, De Preter V and Verbeke K : Relevance of protein fermentation to gut health. *Molecular Nutrition & Food Research*, **56**(1), 184-196, 2012.
  - 37) Li G and Young KD : Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology*, **159**(Pt 2), 402-410, 2013.
  - 38) Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, Duncan G, Johnstone AM, Lobley GE, Wallace RJ, Duthie GG and Flint HJ : High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *American Journal of Clinical Nutrition*, **93**(5), 1062-1072, 2011.
  - 39) Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC and Sanders ME : Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**(8), 506-514, 2014.
  - 40) Gibson GR and Roberfroid MB : Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*, **125**(6), 1401-1412, 1995.
  - 41) Pandey KR, Naik SR and Vakil BV : Probiotics, prebiotics and synbiotics: A review. *Journal of Food Science and Technology*, **52**(12), 7577-7587, 2015.
  - 42) Krumbeck JA, Walter J and Hutkins RW : Synbiotics for improved human health: Recent developments, challenges, and opportunities. *Annual Review of Food Science and Technology*, **9**, 451-479, 2018.
  - 43) 健康・栄養情報研究会編 : 国民健康・栄養の現状 厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 第一出版, 東京, 2019.

- 44) 第一出版編集部編：日本人の食事摂取基準 厚生労働省策定 2015年版. 第一出版, 東京, 2014.
- 45) 奥恒之：日本人の食事摂取基準（2005年）の考え方と食物繊維の食事摂取基準. 日本食物繊維学会誌, 8(2), 71-81, 2004.
- 46) Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, Gänzle M, Kort R, Pasin G, Pihlanto A, Smid EJ and Hutkins R : Health benefits of fermented foods: Microbiota and beyond. *Current Opinion in Biotechnology*, 44, 94-102, 2017.
- 47) Dimidi E, Cox SR, Rossi M and Whelan K : Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients*, 11(8), E1806, 2019.
- 48) Hamajima H, Matsunaga H, Fujikawa A, Sato T, Mitsutake S, Yanagita T, Nagao K, Nakayama J and Kitagaki H: Japanese traditional dietary fungus koji *Aspergillus oryzae* functions as a prebiotic for *Blautia coccoides* through glycosylceramide: Japanese dietary fungus koji is a new prebiotic. *Springerplus*, 5(1), 1321, 2016.
- 49) 松生香里, 岡崎和伸, 杉田正明：長距離・マラソン選手の腸内環境とコンディションの関連—意識調査と外環境の変化に伴う影響について—. 陸上競技研究紀要, 10, 140-145, 2015.
- 50) Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, Buurman WA, de Vos WM and Rensen SS : Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 21(12), E607-615, 2013.
- 51) Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham LD, Wibowo MC, Wurth RC, Punthambaker S, Tierney BT, Yang Z, Hattab MW, Avila-Pacheco J, Clish CB, Lessard S, Church GM and Kostic AD : Metagenomics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nature Medicine*, 25(7), 1104-1109, 2019.
- 52) Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, Hanson BM, Chen L, Lek SH, Sodergren E and Weinstock GM : Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome*, 5(1), 98, 2017.
- 53) Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, Hayes P, O'Reilly M, Jeffery IB, Wood-Martin R, Kerins DM, Quigley E, Ross RP, O'Toole PW, Molloy MG, Falvey E, Shanahan F and Cotter PD : Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920, 2014.
- 54) Romijn JA, Corssmit EP, Havekes LM and Pijl H : Gut-brain axis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 11(4), 518-521, 2008.
- 55) Foster JA and McVey Neufeld KA : Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312, 2013.
- 56) Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C and Koga Y : Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology*, 558(Pt 1), 263-275, 2004.
- 57) Ferrazzi S, Thompson GW, Irvine EJ, Pare P and Rance L : Diagnosis of constipation in family practice. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 16(3), 159-164, 2002.
- 58) Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ and Hazen SL : Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57-63, 2011.
- 59) Oyanagi E, Yano H, Uchida M, Utsumi K and Sasaki J : Protective action of L-carnitine on cardiac mitochondrial function and structure against fatty acid stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 412(1), 61-67, 2011.
- 60) Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ and Hazen SL : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 576-585, 2013.
- 61) Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW and Xu A : *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe<sup>-/-</sup> mice. *Circulation*, 133(24), 2434-2446, 2016.
- 62) Fabbiano S, Suárez-Zamorano N and Trajkovski M : Host-microbiota mutualism in metabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 267, 2017.
- 63) van Nood E, Vriente A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG and Keller JJ : Duodenal infusion of donor feces for recurrent

- Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, **368**(5), 407-415, 2013.
- 64) Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J and Hohmann EL : Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*, **312**(17), 1772-1778, 2014.
- 65) Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD and Gordon JI : Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**(31), 11070-11075, 2005.
- 66) Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D and Raoult D : Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS ONE*, **4**(9), e7125, 2009.
- 67) Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, Sitaraman SV, Knight R, Ley RE and Gewirtz AT : Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*, **328**(5975), 228-231, 2010.
- 68) Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV and Blaser MJ : Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, **488**(7413), 621-626, 2012.
- 69) Jose PA and Raj D : Gut microbiota in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **24**(5), 403-409, 2015.
- 70) Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK and Mohamadzadeh M : Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, **65**(6), 1331-1340, 2015.
- 71) Khalesi S, Sun J, Buys N and Jayasinghe R : Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, **64**(4), 897-903, 2014.
- 72) Wong SH, Kwong TNY, Wu CY and Yu J : Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. *Seminars in Cancer Biology*, **55**, 28-36, 2019.
- 73) Inoue T, Nakayama J, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Ito K, Iio E, Nojiri S, Fujiwara K, Yoneda M, Yoshiji H and Tanaka Y : Gut dysbiosis associated with Hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, **67**(6), 869-877, 2018.
- 74) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N and Schlemper RJ : Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine*, **345**(11), 784-789, 2001.
- 75) Cover TL and Blaser MJ : Helicobacter pylori in health and disease. *Gastroenterology*, **136**(6), 1863-1873, 2009.
- 76) Cryan JF and Dinan TG : Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, **13**(10), 701-712, 2012.
- 77) Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J and Cryan JF : Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**(38), 16050-16055, 2011.
- 78) Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH and Mazmanian SK : Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, **155**(7), 1451-1463, 2013.
- 79) 渡邊邦友 : 自閉症と腸内細菌. 腸内細菌学雑誌, **28**(3), 121-128, 2014.
- 80) Dinan TG and Cryan JF : Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosomatic Medicine*, **79**(8), 920-926, 2017.
- 81) Mayer EA, Tillisch K and Gupta A : Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, **125**(3), 926-938, 2015.
- 82) Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B and Pettersson S : The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, **6**(263), 263ra158, 2014.

- 83) Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA and Colzato LS : A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, **48**, 258-64, 2015.
- 84) Schretter CE, Vielmetter J, Bartos I, Marka Z, Marka S, Argade S and Mazmanian SK : A gut microbial factor modulates locomotor behaviour in *Drosophila*. *Nature*, **563**(7731), 402-406, 2018.
- 85) Oyanagi E, Uchida M, Kremenik MJ and Yano H : Altered gut microbiota by voluntary exercise induces high physical activity in high-fat diet mice. *Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, **7**(1), 81-85, 2018.
- 86) Munukka E, Rintala A, Toivonen R, Nylund M, Yang B, Takanen A, Hänninen A, Vuopio J, Huovinen P, Jalkanen S and Pekkala S : Faecalibacterium prausnitzii treatment improves hepatic health and reduces adipose tissue inflammation in high-fat fed mice. *ISME Journal*, **11**(7), 1667-1679, 2017.

(令和2年6月26日受理)

## Can Gut Flora Improve Your Healthy Life?

Takeshi MIYAKAWA, Takafumi AOKI, Kaori MATSUO and Hiromi YANO

(Accepted Jun. 26, 2020)

**Key words** : gut flora, microbiota, prebiotics, probiotics, exercise for healthy gut

### Abstract

Recently, it has been shown that gut flora, a gut microbiome of  $10^{14}$  in the human intestine, has various functions to contribute health benefits. Therefore, if we can control the gut flora, it is possible to achieve a healthier life. Both diet and exercise habits are important factors for keeping the beneficial gut flora. Therefore, it is the first step to realize a healthier life that understanding both the dietary habits for blooming the gut flora (i.e.: probiotics, prebiotics and synbiotics) and the relationship between the intestinal flora and exercise habits. If the darkness of daily life that has almost been given up is reframed from the perspective of improving gut flora and leads to new possibilities (bright daily life), you should recognize the value of gut flora. With the help of the fermentation products produced by the gut flora, human might have been built up a biological defense system such as immunity, and kept on homeostasis. It is time when you should pay attention to the establishment of the lifestyle which communicates with gut microbiota.

Correspondence to : Hiromi YANO

Department of Health and Sports Science

Faculty of Health Science and Technology

Kawasaki University of Medical Welfare

Kurashiki, 701-0193, Japan

E-mail : [yanohiro@mw.kawasaki-m.ac.jp](mailto:yanohiro@mw.kawasaki-m.ac.jp)

(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.30, No.1, 2020 15–35)