

私たちの腸内には様々な細菌が存在しており、当然、人とその細菌は、密接な関係を保ちながら生活をしているわけです。最近その関係が知られてくるようになり、レポートされてくるようになりました。人の腸内には1000種類、1000兆個以上の細菌がおり、数百種類、重さは1.5キロ以上になると言われています。人の細胞が60兆個くらいで、人間の最も大きな臓器が肝臓であり約1~1.5kgくらいですから、その多さが分かると思います。腸内細菌の分布ですが人の胃には強い酸があり、外来菌の侵入を防ぐ役目があり、通常十二指腸、空腸はほぼ無菌に近く、回腸は大腸との中間的な特徴です。腸内細菌の遺伝子は60万個と言われております。人の遺伝子は3万個です。細菌は人の持っていない遺伝子を持っているため、人が分解できないものを分解し人が産生できないものを、腸管内で産生してくれます。これを人は吸収し利用しています。細菌は **Our other gene** と言われています。腸内細菌叢は人種によっても異なっています。中でも日本人は独特のフローラを持っています。日本人は **Bacteroides Prebeius** という菌を持っていますが、これを持っているのは日本人のみと言われています。ちなみにこの菌はワカメを分解できる菌です。表で分かるように日本に近い場所の中国人は、アメリカ人に近いフローラです。腸内細菌叢は主にグラム陽性の Firmicutes 門、グラム陰性の Bacteroides 門、二つで90%を占めます。これに E.coli などの Proteobacteria 門、ビフィズス菌などの Actinobacteria 門、 オブジーボで有名になった **Akkermansia muciniphila** などが 있습니다。その腸内細菌は役割から大きく3つに分類されています。

善玉菌は悪玉菌の侵入や増殖を防ぎ、腸の運動を調節したり、免疫細胞を活性化したりします。ビフィズス菌、乳酸桿菌、アシドフィルス菌、フェカリス菌などが代表です。善玉菌は食物繊維や、オリゴ糖を餌にして炭水化物を分解し、短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）をつくり、Vitamin B2B6B12 V.K、葉酸、パントテン酸、ビオチン (V.B7) などを産生します。酢酸は腸のバリア機能を増強する。酪酸は腸管細胞の **MUC2** 遺伝子を活性化することで、粘膜物質であるムチンの分泌を促し、大腸を保護します。抗炎症作用があり、NF-κB活性化 **Akkermansia muciniphila** 抑制、Treg 誘導などがあります。又腸管 L 細胞を刺激し **GLP-1** を分泌促進する。プロピオン酸は肝臓癌の抑制をされると言われています。ひとは主にブドウ糖を代謝しますが、細菌から産生される酢酸、酪酸、プロピオン酸もエネルギーとして利用される。飢餓や、エネルギー不足時にはケトン体が利用されるのですが、これらは短鎖脂肪酸が細胞膜上にある脂肪酸受容体の **GPR41** を直接刺激し交感神経を活性化します。反対にヒドロキシ酪酸は **GPR41** を抑制し、交感神経を抑制します。このようなエネルギー消費の調節もしています。宿主のエネルギーとして使われる短鎖脂肪酸ですが、腸管運動に影響を及ぼし消化管での栄養吸収率を上げ肥満発症の原因ともなっている。食物繊維は腸内細菌により発酵され、短鎖脂肪酸となり、**GPCR**(腸間膜上受容体)の **GPR41**、**GPR43** を活性化する。短鎖脂肪酸の受容体である **GPR41** が刺激されると腸内分泌細胞より **PYY**(食欲抑制ホルモン)が分泌され摂食抑制がおこる。脂肪細胞の **GPR43** は脂肪組織の中にあり、酪酸により、刺激されるとインスリンシグナルを抑制して、脂肪の蓄積を抑制し、肥満を防ぎます。

悪玉菌は病原性大腸菌、黄色ブドウ球菌、ウエルシュ菌、ベーヨネラ菌などが代表です。悪玉菌は脂肪、コレステロール、アミノ酸を餌にアンモニア、硫化水素、インドール、スカトール、アミンなどを産生します。すると、便秘、免疫力低下、肌荒れ、発ガン性物質（リトコール酸、ニトロソアミン）産生、生活習慣病、鬱になると言われています。

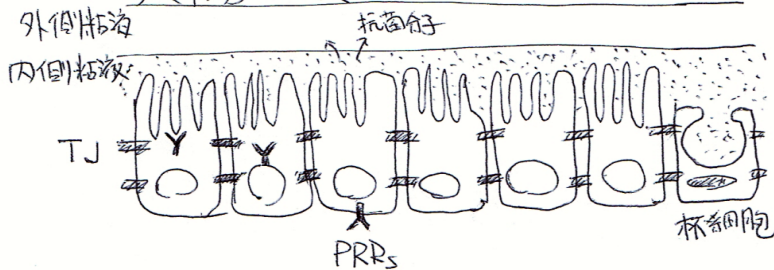
日和見菌は **E.coli**、**Bacteroides** などです。名前のおり優勢な菌に味方して作用をします。腸内環境はこの比率が、2 : 1 : 7が良いとされています。

2017年 *Nature* から細菌量的要素を加味した4分類が報告された。**B1型 (Bacteroides 1型)** **B2型 (Bacteroides 2型)** **P型 (Purevotella型)** **R型 (Ruminococcus型)** ですが、これからはこの分類が主体になっていくと思われます。

小腸上皮



大腸上皮



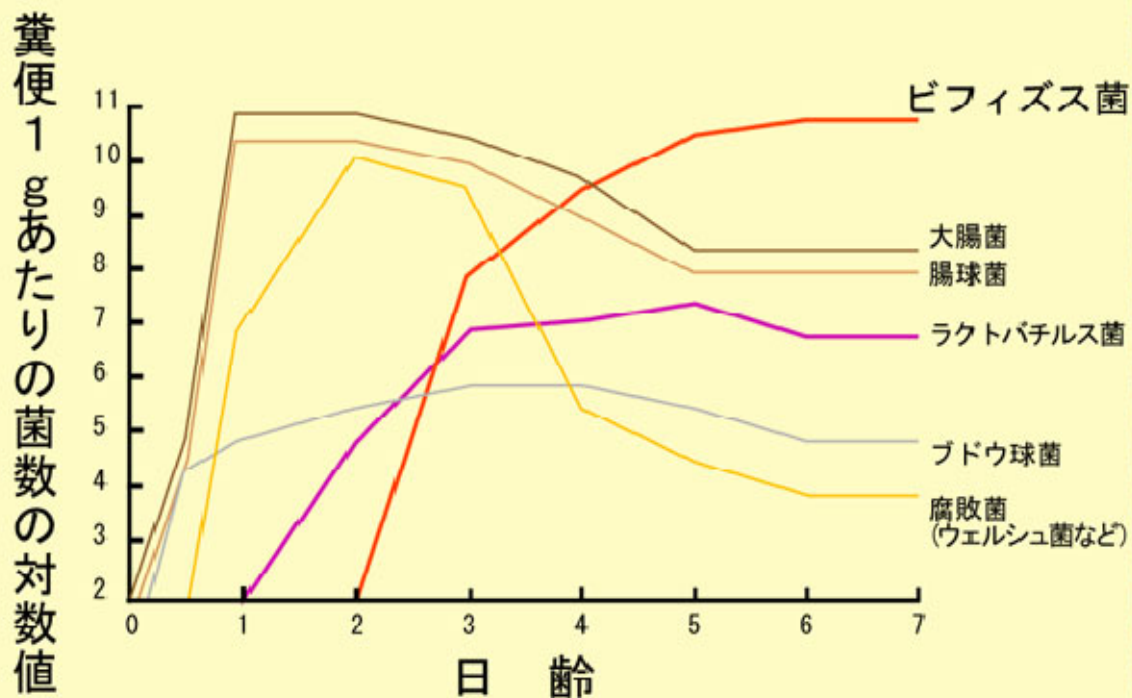
TJ = tight junction

PRRs = Pattern recognition receptor

*オブジーゴ T細胞の PD-1 と結合して、免疫のブレーキを外すような抗がん剤です。患者が **Akkermansia muciniphila** を豊富に存在すると治療が奏功する。***Dysbiosis** : 細菌種や細菌数が減少し腸内細菌叢の構成バランスに異常を来したとき、**Dysbiosis** と言います。細菌叢は多様性が大切です。***MUC2** : ムチンはコア蛋白により分類されており、**MUC2** は分泌型ムチンと言われており杯細胞から分泌される。***NF-κB** : サイトカインで刺激され、炎症やアポトーシスをおこす転写因子。*腸管上皮層 腸管上皮細胞は、細菌に対し物理的、化学的バリアを形成する。小腸上皮はパネート (Paneth) 細胞などから **defensin** や **RegIIIγ** 蛋白などの抗菌ペプチド産生する。大腸にはパネート細胞はないが杯細胞からムチンを分泌している。腸内細菌の大部分は外側粘液層にあり内側粘液層は細菌の侵入を防いでいる。ムチン層は病原体排除に重要であるが、外側粘液層は、腸内細菌の栄養補給も行っている。***TJ (claudin, Occludin, JAM—A)** は細胞同士を接着させ、又細胞間の情報を伝えているが、これが異常を来すと腸内フローラが侵入し、**IBD** などになりやすい。*パターン認識受容体 (PRRs) 病原体を認識し、腸管免疫を惹起する。この刺激が腸管内ホメオスターシスの維持に重要で、ある。***GPR41** 腸管と交感神経に発現して L細胞から **PYY** の分泌を抑え食欲を抑え K細胞から **GIP** 分泌を抑える。交感神経を刺

激してエネルギー産生を促す。*GPR43、腓、脂肪、腸管などに発現している。インスリンシグナルを抑制し脂肪を減少させる。L細胞からGLP-1を分泌し、インスリン感受性を抑制する。

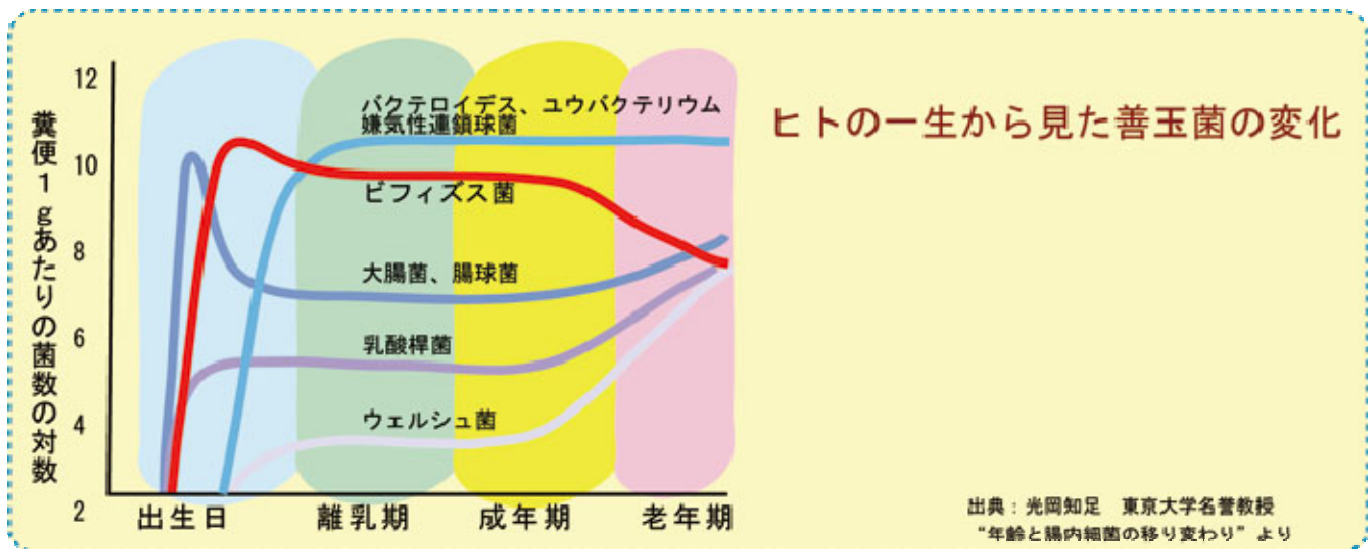
生後7日目までのあかちゃんの善玉菌の変化



光岡知足編『腸内細菌学』“新生児の生後7日目までの糞便菌数の推移”
(朝倉書店、1990年)より引用

年齢と腸内細菌 *赤ちゃんは無菌状態で産まれてきます。下の表を見てください。赤ちゃんが生まれるとすぐ呼吸を始めます。するとまず酸素が存在する環境で発育できる、悪玉菌の *Staphyrococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae* が増加します。一日で大腸菌が 10^{11} 乗はすごいです。最後に酸素があると生存できない、善玉菌 (*Bacteroides* や *Bifidobacterium*, *Clostridium* など) が増えて、悪玉菌を抑制してきます。母乳の中には *Bifidobacterium* 因子というものがあり、これを取ることでより善玉菌が増えると言われていています。人工乳と母乳の混合栄養児では母乳栄養児に比較して *Bifidobacterium* が少ないです。しかしガラクトオリゴ糖 (GOS) を含む人工乳を乳児に与えると *Bifidobacterium* が有意に増加します。妊娠中に母体の短鎖脂肪酸が胎児の *GPR43*, *GPR41* を介して、代謝機能の成熟を促し、生まれてからの肥満を防ぐことわかってきた。産まれて三歳までは免疫が未熟な為腸内に細菌を受け入れます。この時期を過ぎると、ほかの菌を受け入れなくなるので、これを、*Colonization resistance* と言います。従って、私たちが乳酸菌飲料を飲んでいる間は便から乳酸菌が検出されますが、飲むのをやめると直ぐ消えてしまいます。老化したときには善玉菌が減少する事が知られています。長期の食生活で、細菌叢が変化するが、個体差を超えて変化することは無いと言われる。我々はこれらの腸内細菌叢を無条件に受け入れているのではなく腸管の免疫応答により規定されている。

*プロバイオティクス：適切な量を摂取することで、宿主の健康に資する微生物。つまり有益な影響を及ぼす生きた微生物のこと。Clostridium butyricum などの酪酸菌、乳酸菌、Bifidobacteriaceae など。
 *プレバイオティクス：宿主の微生物により選択的に利用されて、健康に資するきし y r r つ宿主の消化を受けずに有益な特定菌種の増殖を促進する食品成分で、ガラクトオリゴ糖フルクトオリゴ糖、難消化性スターチなどである。プロバイオティクスである lactobacillus casei を投与すると心理的ストレスによる UC の悪化が改善し、多様性の低下も抑制されました。



最近の食生活の変化や、衛生環境、乳化剤、人工甘味料、抗生剤などで、腸管粘液層の脆弱化を起こし、Dysbiosis を引き起こしやすくなっています。高脂質で高アレルゲン食が Dysbiosis の一因になっている可能性もあります。運動も細菌層に影響があると言われています。（Dysbiosis⇔Symbiosis）腸内フローラは腸上皮細胞へのエネルギー供給、病原細菌の定着阻害、免疫系の成熟促進などをするとはいいますが人の免疫細胞の約70%は腸にありここで成長し、全身に解放されます。Disbiosis になると、免疫の異常が起こり、アレルギー、自己免疫疾患、癌、パーキンソン症候群、などが起こると言われています。菌種間の多様性も大切です。多様性の高い腸内フローラは免疫系の成熟を促し多様性の高い分泌型 IgA の産生に寄与する一方、多様性の高い I g A は腸内フローラのバランスを保ちます。

無菌マウスに o-157 を投与すると死亡します。Bifidum longum を投与して o-157 を投与すると生存します。Bifidumu adollesscentis を投与して o-157 を投与すると死亡します。両者とも o-157 の shigera 毒素の量は同じ。Bifidum longum は furukutose の transportor のちがいで、酢酸を産生している。酢酸があると（培養器内に 10 mM加える）上皮細胞は死滅しない。腸上皮が死亡すると、上皮に穴が開いてしまうためバリア機能が低下し、shigera 毒素が入り、死亡する。#無菌マウスに子供由来のフローラを入れ、サルモネラを追加すると死んでしまう。無菌マウスに大人由来のフローラを入れ、サルモネラを追加しても、死亡しない。子供由来のフローラに clostridium を追加すると死亡しなくなる。しかし clostridium だけでは定着しない、コハク酸が必要。フローラの maturation が必要と思われている。

* Treg（抑制性T細胞）：CD4+T細胞のサブセットですが Naive T-cell が分化し、Treg になるのですが、胸腺由来の Treg と外来抗原、サイトカイン刺激により誘導される末梢性 Treg があります。免疫異常になり、免疫が病気を引き起こすようになったとき、これを治す免疫細胞です。

clostridium 属菌や Bacteroides 菌属が Treg を分化誘導し腸管恒常性を維持し、免疫を維持している。High fiber diet を与えると腸内細菌が代謝し酪酸が産生され増加する事が知られています。腸管内の二次胆汁酸も分化促進に役立っています。制御性 T 細胞 (Treg) はアレルギーの人がほとんどいないアーミッシュの調査から明らかになりました。200 年以上前、先祖がヨーロッパから移住したアーミッシュは、宗教的な理由から、基本的に自給自足の生活で、牧畜が盛んで、幼い頃から家畜の面倒をみる習慣があります。アーミッシュは都会で暮らす人に比べ花粉症は 20 分の 1、アトピー性皮膚炎は 10 分の 1 と極端に少ないことが分かっています。そこで注目したのは家畜と触れ合う暮らしぶり。では家畜と触れ合うと体の中で何が起こるのでしょうか？血液を調べましたところ血液の中の制御性 T 細胞 (Treg) が 35% も多いことが分かったのです。家畜と触れ合うとアレルギーが少なくなるのは、制御性 T 細胞 (Treg) が増えるからだともティウス博士は結論づけました。実は制御性 T 細胞 (Treg) の存在は 20 年前に確認されていました。発見者は大阪大学教授の坂口志文教授です。坂口教授はその中に攻撃を止める役割を持つ細胞がいることを発見しました。それが制御性 T 細胞です。そもそもアレルギーは体内に花粉などのアレルギー物質が侵入した場合、害がないにも関わらず攻撃細胞がそれを攻撃し続けることで起こります。ここで重要になるのが制御性 T 細胞 (Treg) の働きです。アレルギー物質が体に害がないことを判断し、攻撃を止める指令を出していることが分かりました。つまり、制御性 T 細胞 (Treg) がアレルギーになるかどうかの一つの決め手になるのです。酪酸は Treg を誘導し脳内ミクログリアの活性を抑制し、多発性硬化症の発生を抑えている。

腸管の粘膜固有層には主に B 細胞からなる GALT (gut-associated lymphoid tissue) があり、IgA を分泌し腸内細菌を抑制している。全リンパ球の 60-70% 腸管にあります。腸管上皮に M 細胞という特殊な上皮があり腸管内の細菌を取り込んで基底膜に輸送し樹状突起へ渡す、これで GALT が細菌を認識し IgA を分泌するようになる。もう一つの取り込みルートはタイトジャンクションを形成するマクロファージが細菌を取り込んだ後分解し、樹状突起へ渡すルートも知られています。

再発性または難治性のクロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) に対し、便細菌叢移植 (FMT) を行うと治癒する確率が高いことが知られています。もともと Clostridium difficile は嫌気性グラム陽性菌です。ヒト腸内の常在菌で、健康成人の 5% に存在します。しかし普段は腸内の善玉菌により増殖を抑えられています。Clostridium difficile が産生する外毒素 (トキシン A、トキシン B 及び toxin type III) によって引き起こされる疾患をクロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI: Clostridium difficile infection) といい、その重症型が偽膜性腸炎と位置付けられていました。最近カナダやアメリカで起こっている CDI は中毒性巨大結腸症、消化管穿孔、ショックなどを起こす重篤なものが多いです。C.difficile は芽胞を形成して長期生存することや、抗菌薬に対して、高い耐性を示すため、再発性の CDI 感染患者ではしばしば治療抵抗性となることも多く、難治化することもあります。米国で重症化と関連すると言われているのは CD の BI/NAP1/027 株ですが、CDI を発症した人の 25% は再発し、再発した人の 45% ~ 65% は再々発します。栄養型の C.difficile から産生されるトキシンにより、腸管上皮細胞が傷害され、感染が成立します。再発性 CDI 感染の患者にバンコマイシンで治療後、腸洗浄を行い健康者ドナーからの便を注入することで、バンコマイシン単独治療やバンコマイシン治療と腸洗浄の併用治療に比べて下痢症状の消失割合が 3 倍から 4 倍、有意に多いというランダム化比較試験も報告されました。(抗生剤の 30% に対して 93%) 最近では、フィダキソマイシンが承認されました。これは、トキシンの産生の抑制と、芽胞形成と、栄養型への生成抑制をしめします。# 重傷のアレルギーの人や多発性硬化症のひとは Clostridium が少なくなっています。食物繊維を多く投与し、Clostridium を増やすことによ

って、これらを治そうとしています。#メタンガスを産生する人は、メタン菌を有する人ですが、メタンガスを発生しない人は、硫酸還元菌を持ち硫酸イオンを還元し硫化水素を作ります。すると、ミトコンドリアにある、チトクロームCオキシダーゼを傷害し、アポトーシスが誘導され大腸粘膜を傷害し、潰瘍性大腸炎（UC）を作る可能性が指摘されている。そこで、UC患者に健康な人の糞便移植が試みられ、治療に成果を上げている。#腸内細菌叢の乱れた状態 **dysbiosis** の時、口腔内の細菌が、腸に定着しやすくなるので口腔は腸疾患を悪化させる、腸の病原体のリザーバーである。口腔扁平上皮癌に関与する、**Porphyomonas gingivalis** は食道がんとも関係があり、陽性なのは予後不良であり抗がん剤にも抵抗性であるという。#骨髄移植をした患者さんが、ドナー由来のT-リンパ球により攻撃されてしまうことをGVHD（graft-versus-host disease）と言うのですが、化学療法などで、傷害された腸から、LPSや内因性の危険シグナルが腸にある抗原提示細胞を刺激し、ドナー由来のT-細胞を活性化し、IL-2やIFN- γ と言った炎症性サイトカインが放出され、細胞障害性T細胞やマクロファージが活性化しGVHDが発生すると言われてきた。従ってこれも糞便移植が試みられ、高い治療効果が得られている。*リーキーガット症候群：腸壁の透過性が上昇し、管腔内の未消化物老廃物微生物成分などが血液中に漏れ出す症状。自閉症の子供に多い訴えは胃腸症状ですが、自閉症児の腸内細菌は極めて乏しく種類も少ないです。自閉症マウスの血中には尿毒症物質として知られる、腸内細菌が作る4EPS（4-ethylphenylsulfate）と言う分子が46倍多く、脳に到達する可能性があり、その自閉症マウスにバクテロイデスフラジリスを餌とともに与えたところ、リーキーガットは改善され、行動も改善されたそうです。

#パーキンソン病は加齢とともに増加する神経変成疾患ですが、その発症原因は中枢神経からではなく、消化管上皮細胞に異常蓄積された α -synuclein（Lewy小体）が次第に中枢神経に蓄積されることがあきらかになった。末梢神経ニューロンの70%は腸内にあり、 α -synucleinを過剰生産するパーキンソンマウスを使い腸内細菌があるマウスと無菌マウスを比較すると、明らかに腸内細菌が発症に影響している事がわかった。パーキンソン病のひとは腸管の透過性が亢進しており酸化ストレスによって、 α -synucleinが蓄積する。腸粘膜に潰瘍治療で迷走神経切離術を受けた患者はパーキンソンの発症が半分になった、便秘の人はパーキンソンの発症が2.27倍になる。などパーキンソンと腸内細菌環境が関係あると言われていています。

腸内細菌の代謝産物が脳に到達し、感情や、行動に影響を与え、脳の活動が腸内フローラ構成に影響を与えている事が分かっている。

やせた人では **Akkermansia muciniphila** が腸内細菌の4%をしめているが太った人はほぼ0であった。高脂肪食肥満マウスに **Akkermansia muciniphila** を投与すると超粘膜バリアー増強、インスリン抵抗性の改善、消化管粘膜バリアー機能亢進、脂肪細胞炎症抑制がみられた。これらは **Akkermansia muciniphila** の、細胞壁外膜蛋白のAmuc_1100によるTLR2活性化によるといわれている。肥満個体には **Firmicutes** 門が多く、非肥満個体には **Bacteroidetes** 門が多いと言われています。日本での研究でも **Firmicutes** 門の **Clostridium cocoides**、**Clostridium leptum**、**Lactobacillus** 属の増加、**Prevotella** 属の減少があり、便中の短鎖脂肪酸の低下が知られている。2型糖尿病の腸内細菌叢は酪酸産生 **Clostridium** の減少、非酪酸産 **Clostridium** の割合の増加が報告された。減量により、腸内細菌叢を正常化させることができる。肥満マウスに餌とともに **Akkermansia muciniphila** 細菌を投与したところ、脂肪量が半減した。

#脂肪肝は臨床では **fatty liver index** が60以上でNAFLD、**FIB4-index** が2以上でNASHとされま

すが、NAFLDの2割はNASHとなり、さらにその2割が5年で肝臓がんへ進展していきます。何がNASHへ転換させるのかまだわかっていません。胆汁酸が高脂肪食により変化し、腸内細菌叢を変化させ、グラム陰性菌由来のエンドトキシンがリーキーガットから吸収され、肝の過剰応答により、NASHとなるのではないかとされています。さらにEscherichia属やEnterobacteriaceae科が増加するとエタノールを産生するので、NASHマウスの呼気中にはエタノール濃度が高いです。さらに肝硬変になると胆汁酸の産生が減少し、抹消胆管で胆汁うっ滞が生じる為小腸に胆汁酸が減少する。すると小腸の細菌が異常増殖する。(SIBO)。細菌の細胞壁の構成成分のLPSが吸収され始め、LPSの受容体であるTLR4を刺激し、肝細胞増殖、TNF,IL-6増加、アポトーシス阻害し肝細胞癌発生に寄与する。8種類の乳酸菌を投与すると肝性脳症の進行が遅れた。(VSL#3)

II型糖尿病の人はClostridiumやビフィズス菌が減少しているため、短鎖脂肪酸の1種の酪酸が減少する。に高繊維食を与えるとGLP-1が増加し、HbA1cが低下する。Bifidobacterium longumなどが増加し腸管内の酪酸濃度が増加している。Faecalibacterium prausnitziiはMAM(emicrobial anti-inflammatory molecule)を産生し腸管上皮のNF-κB活性を阻害して、II型糖尿病の改善を示した。Lactobacillus reuteriはGLP-1分泌亢進や腸管粘膜バリアー増強からインスリン感受性を改善した。ビグアナイドはAkkermansia muciniphilaを増強し、消化管粘膜バリアーを作る、胚細胞を増加させる。I型糖尿病の発生も腸内細菌叢の自然免疫系と適応免疫系の調節障害が膵β細胞を破壊すると言われるようになった。

CKDのひとは便秘になります。便秘を改善すると、尿毒症の進行が遅くなります。これは腸管にて、毒素が吸収されるためですが、ところが、無菌マウスは尿毒症が悪化します。良いフローラも無くなってしまうためとされています。#抗癌剤の抗PD-1抗体は腸内細菌叢によって、効果に差が出る。では、投与前に効果のあった人の便を移植(FMT)してから治療すれば良いのではないかと?#UCの患者さんにAFM(アモキシシリン、ホスミシン、メトロニダゾール)だけでも効果があるが、AFM+FMTはさらに効果がある、それでも効果の無かった人を調べたところ、Bacteroidesが帰ってこなかった人であった。#Fusobacterium nucleatumは大腸癌の発生に関与していると報告されている。F.nucleatumが大腸の中で炎症をおこし、MLH1の高メチル化をおこす、また、PD-L1などのリガンドを発現させT細胞による免疫応答を抑制する。がん組織中にF.nucleatumのDNAの多い症例は予後不良のため、大腸癌の検査で正常、早期、STAGE1~5まで分類するとそれぞれFusobacteriumとMetaboliteが違うため、便を調べるだけF.nucleatumで、大腸癌の診断どころか、Stageまで分かるはず、とすることで、スマートトイレなるものを開発している人もいます。肉類より魚、野菜、などを食べている人は有意にF.nucleatum陽性大腸癌の発生が低かった。#糖尿病の人には乳酸菌が多い。腸内に酢酸(短鎖脂肪酸)が存在することによって、L細胞を刺激して、GLP-1の分泌を促す。Lactobacillus Reuteriがインクレチンの分泌を促進する。血糖は下がっていないが、インスリン感受性を改善している。#それ以外にもアルコール性肝障害、動脈硬化、糖尿病、なども、関連があるとされ、治験が進行中である。糞便移植によって移植された腸内細菌は定着する場合がありますが、途中で元に戻ってしまい、病気が再燃する場合があります。また腸内細菌そのものではなくその代謝産物を注入しても効果があるというレポートもあります。今この分野での創薬も研究されています。