



腸内環境研究から見えてきた健康社会の近未来像

細見晃司 Koji HOSOMI 國澤 純 Jun KUNISAWA

腸内環境研究は、従来の培養法や分子生物学手法に加えて、ゲノム解析やメタボローム解析などの分析技術の進展や情報科学やバイオインフォマティクスとの融合によって、近年目覚ましく発展している。本稿では、筆者らが取り組んでいる日本人1万人の腸内細菌データベース構築とバイオインフォマティクスを活用した個別化・層別化研究について紹介し、腸内環境を基軸とした健康科学の将来展望について考えてみたい。

日本人を対象とした腸内細菌研究とデータベース構築

我々の腸管には40兆個以上にも及ぶ細菌が生息しており、腸内細菌叢を形成している。腸内細菌叢は主に Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria の4つの門に分類される1000種類近くの細菌種からなり、その種類や構成は人によって異なっている。例えば、人種や国の違いがあり、日本人では欧米人や中国人に比べて、Actinobacteria 門のビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) や Firmicutes 門のブラウティア菌 (*Blautia*) の割合が多いという特徴が報告されている¹⁾。また、年齢に伴う変化も知られており、成人に比べて乳児ではビフィズス菌などの Actinobacteria 門や Proteobacteria 門の細菌の割合が多く、高齢者ではウエルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) などの割合が増加することなどが報告されている²⁾。このように腸内細菌叢は様々な遺伝的お

ほそみ・こうじ

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ヘルス・メディカル微生物研究センター 主任研究員
〔経歴〕2015年大阪府立大学大学院生命環境科学研究科博士課程修了、博士(獣医学)。日本学術振興会特別研究員PDなどを経て現職。〔専門〕細菌学。〔趣味〕子供と遊ぶこと。
E-mail: hosomi@nibiohn.go.jp



くにさわ・じゅん

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ヘルス・メディカル微生物研究センター センター長
〔経歴〕2001年大阪大学大学院薬学研究所応用医療薬科学博士課程修了、博士(薬学)。日本学術振興会特別研究員(大阪大学、カリフォルニア大学バークレー校)や東京大学医科学研究所准教授などを経て現職。〔専門〕免疫学。〔趣味〕読書。
E-mail: kunisawa@nibiohn.go.jp



よび環境的な影響を受けて形成されている。

このような背景の下、筆者らは日本人における腸内細菌と健康や疾患との関連を理解するためには、日本人のデータを収集し、研究を行うことが重要であると考へ、日本各地における研究を開始した。本研究では、16Sアンプリコンシーケンスやショットガンシーケンスによる腸内細菌叢解析を実施するとともに、血液や唾液中に含まれる免疫因子など生理活性物質の解析を行っている。これらの解析データとともに、食事や身体活動などの生活習慣や健康診断情報などの健康や疾患に関する情報など、1600項目以上のメタデータを収集し、日本人の腸内細菌データベース NIBIOHN Japan Microbiome Database (NIBIOHN JMD) を構築している。本データベースは、ビッグデータを活用した健康科学研究の一助になることを期待して、独自に開発した統合解析プラットフォームである MANTA (Microbiota And phenotype correlation Analysis platform) とともに³⁾、可能な範囲で公開している (<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>)。さらに、これらのデータベースを用いた研究などから、日本人における腸内細菌叢と年齢や性別、食事や運動などの生活習慣などに関連があることを報告している^{4~7)}。

腸内細菌叢と生活習慣や健康・疾患の関わり

腸内細菌叢ならびに構成する菌の機能や役割に関する研究は世界中で精力的に進められており、腸内細菌叢の異常と様々な疾患との関係やメカニズムが明らかになってきている。これまでに明らかになっている疾患として、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群、大腸がん

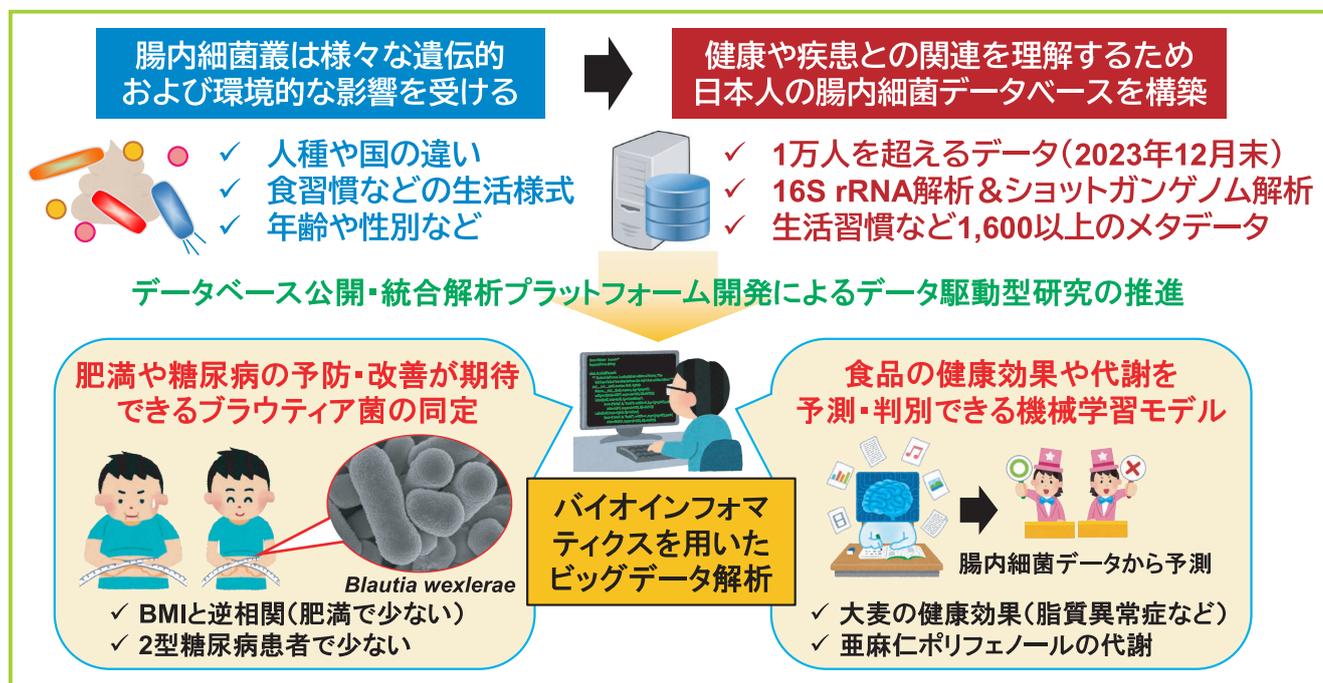


図1 日本人の腸内細菌データベースの構築とデータ駆動型研究の推進

医薬基盤・健康・栄養研究所では、日本人を対象に生活習慣や血液データ、疾患情報など1600項目以上のメタデータが紐づいた腸内細菌データベースの構築を進めている (<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>)。これまでに1万人以上のデータを収集し、一部のデータを公開するなど、ビッグデータを活用した健康科学研究を推進している。最近、肥満や糖尿病の予防・改善効果が期待できる腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、動物モデルなどを用いてメカニズムを解明した。また、精密栄養学の観点から腸内細菌による食品成分の代謝・ポストバイオティクスの産生に着目し、腸内細菌データに用いて食品の健康効果や代謝を予測・判別できる機械学習モデルを構築した。

などの消化器疾患があるが、さらには、肥満や糖尿病などの生活習慣病、アレルギーやアトピー、関節リウマチなどの免疫疾患、アルツハイマーやうつ病などの脳神経疾患など、一見すると腸とは関係がないような疾患においても腸内細菌叢の構成の変化や多様性の低下などが報告されており^{8~10}、今後も様々な疾患との関わりが明らかになると期待されている。

さらに、腸内細菌叢の変化は単なる病態の結果ではなく、疾患の発症や病態の悪化に関わるリスク因子となることが明らかになってきている。そこで、腸内細菌叢を用いたヘルスケアや医療、医薬品の開発が注目されている。例えば、ヨーロッパの研究グループを中心に、肥満や糖尿病を予防・改善できる腸内細菌としてアッカーマンシア菌 (*Akkermansia*) が同定され^{11, 12}、肥満やインスリン抵抗性の被験者を対象とした介入試験においてインスリン感受性の向上、血中コレステロール値の低下、体重の減少などの改善効果が確認されている¹³。さらに、これらの知見を基に、2021年に

は低温殺菌したアッカーマンシア菌が体重をコントロールできる食品として承認され、現在、実用化が進められている。

一方で、筆者らが収集した日本人を対象にしたデータにおいては、多くの日本人がアッカーマンシア菌をほとんど持っていないことが判明している。つまり、日本人には日本人特有の肥満に関連する菌がいると予想された。これに関し、筆者らは、肥満や2型糖尿病と関連のある腸内細菌としてブラウティア菌を同定している¹⁴(図1)。上述の日本各地に立ち上げた拠点の1つとして、山口県周南市ならびに周南市新南陽市民病院と連携協定を結び、肥満や糖尿病などの生活習慣病などの新しい予防・改善法の確立と健康社会実現の促進に向けた研究に取り組み、その中で217名の被験者を対象とした横断研究から、肥満でない人ならびに2型糖尿病でない人に多く存在する腸内細菌としてブラウティア菌を同定した¹⁴。さらに、動物モデルやメタボローム解析などを通じて、ブラウティア菌はオルニ

チンやアセチルコリン、S-アデノシルメチオニンなど代謝促進や抗炎症作用をもつアミノ酸代謝物や難消化性デンプンの1つであるアミロペクチン、コハク酸や酢酸などの有機酸・短鎖脂肪酸などを産生し、代謝促進、脂肪蓄積や炎症の抑制、腸内環境の改善などの効果を発揮することで、肥満や糖尿病を予防できることが明らかになった¹⁴⁾。

腸内細菌による食事成分の代謝とポストバイオティクス

我々の健康維持・増進における腸内細菌の重要性が明らかになるにつれ、新しいコンセプトも誕生している。例えば、生体にとって有益な微生物はプロバイオティクスとして、有用な微生物を増やす・機能を高める食品などはプレバイオティクスとして一般にも認知されてきている。

さらに最近では、メタボローム解析技術の発展などにより、微生物が産生する代謝物に関する研究が進展している。その中で、食品成分を基質として微生物が産生する有益な代謝物は「ポストバイオティクス」と呼ばれ、プロバイオティクス、プレバイオティクスに続くキーワードとして注目されている。例えば、腸内細菌が難消化性の食物繊維や多糖類を分解して産生する酢酸や酪酸などの短鎖脂肪酸はポストバイオティクスの1つである。短鎖脂肪酸は腸管のエネルギー源となり、蠕動運動などの腸管の働きを促進するとともに、特異的な受容体などを介して腸管上皮細胞や免疫細胞の機能を制御している。このように、腸内細菌が食事成分などを代謝し、産生した代謝物のうち、高い生理活性をもち、かつ生体機能や健康状態に良い影響を及ぼすポストバイオティクスは、腸内細菌と健康との関連を理解する重要な概念として今後ますます重要になってくると考えられる。

筆者らは、食用油に含まれる脂肪酸に着目し、免疫への影響や疾患との関わりについて研究を進めている。例えば、オメガ3脂肪酸である α -リノレン酸を多く含む亜麻仁油、もしくは、実験用マウスの通常エサに使用されオメガ6脂肪酸であるリノール酸を多く含む大豆油で飼育したマウスに卵アレルギーモデルを適応すると、亜麻仁油で飼育したマウスではアレルギー

性下痢の発症が顕著に抑制される。そのメカニズムとして、 α -リノレン酸から代謝・産生されるエイコサペンタエン酸 (EPA) を基質に生体内のシトクロム P450 (CYP) 酵素によって代謝・産生される 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid (17,18-EpETE) が腸管組織で増加し、アレルギー性下痢の発症を抑制することを明らかにしている¹⁵⁾。このように、食事から摂取する脂肪酸の違いが、アレルギーや炎症の発症に影響を与え、生体内酵素によって産生される代謝物が実効分子として機能している。

さらに、脂肪酸代謝物の産生には生体内の酵素だけではなく、腸内細菌が持つ酵素も関与する¹⁶⁾。例えば、10-oxo-cis-12-cis-15-octadecadienoic acid (α KetoA) は、食事由来の α -リノレン酸を起点として腸内細菌の代謝に依存して産生される代謝物である。そのため、亜麻仁油で飼育したマウスの糞便においては、大豆油で飼育したマウスに比べて顕著に α KetoAが増加し、また、亜麻仁油で飼育しても腸内細菌がない無菌マウスの糞便では顕著に少ない¹⁷⁾。また、 α KetoA は peroxisome proliferator-activated receptor- γ 受容体を介して炎症性マクロファージの分化やケモカイン産生などを阻害することで、糖尿病や接触皮膚炎を抑制できることを見いだした¹⁷⁾。このように、腸内細菌による食事由来脂肪酸の代謝を例に見ても、食品成分は生体内酵素に加えて腸内細菌による代謝を受けて生理作用をもつポストバイオティクスとしての代謝物へと変換され、健康状態や生体機能に影響を与える重要な因子であることが理解できる。

腸内細菌データに基づき食品の健康効果を予測・判別できる機械学習モデル

腸内細菌叢の構成や種類はヒトによって異なっていることから、ポストバイオティクスの産生には個人差が生じることが予想される。実際に、ヒトの糞便中の α KetoA量を測定してみると、基質となる α -リノレン酸の量と相関はあるものの、同程度の α -リノレン酸量を示す人でも α KetoAの産生量には100倍程度の個人差があることが判明した¹⁷⁾。筆者らは、このような「個人差」という課題に対して、個人ごとにおける食品の効果を予測し、最適な食品を選択できる個別化栄養

へと発展させることが重要であると考えている(図1)。

個別化栄養に向けた取り組み例として大麦を紹介する。大麦は水溶性食物繊維であるβ-グルカンを豊富に含んでおり、健康に良い食品として認知され、特に食後血糖値の急激な上昇を抑制、代謝促進効果などから、脂質異常症や高血圧症などに対する効果が期待されている。その作用メカニズムとして、β-グルカンが腸管において腸内細菌によって代謝され、代謝促進などの効果をもつ酢酸や酪酸などの短鎖脂肪酸へと変換されることが重要であると考えられている。そこで筆者らは、脂質異常症や高血圧症を対象に、大麦摂取の効果における腸内細菌の関与の可能性について検討した。具体的には、観察研究の参加者について、大麦の摂取量が多い人の中で、脂質異常症でない人をレスポonder(大麦の効果が現れている)、脂質異常症である人をノンレスポonder(大麦の効果が現れていない)と定義して、レスポonderとノンレスポonderの腸内細菌叢を比較した。その結果、レスポonderはノンレスポonderに比べて、腸内細菌叢の多様性が高く、酢酸や酪酸などの短鎖脂肪酸を産生するビフィズス菌やフィーカリバクテリウム菌(*Faecalibacterium*)などの割合が多かった¹⁸⁾。同様に、高血圧症についてもレスポonderと定義される集団において短鎖脂肪酸産生菌などの割合が多く¹⁹⁾、大麦摂取の効果において腸内細菌が関連していると考えられた。そこで、機械学習の手法を使って、脂質異常症や高血圧症を対象に大麦摂取の効果予測するモデル構築を試みたところ、レスポonderとノンレスポonderを区別できる判別モデルを構築できた^{18, 19)}。

ほかにも、亜麻仁に豊富に含まれるポリフェノール的一种であるリグナンから腸内細菌によって変換・産生され、健康効果が期待されるエンテロラクトンなどへの代謝を判定できる機械学習モデルも構築しており²⁰⁾、腸内細菌のデータにより食品(大麦)の健康効果や代謝物の産生を予測し、個別化・層別化栄養を実現できる可能性が示されたと考えている(図1)。

今後の展望

腸内細菌は我々の健康状態や様々な疾患と関わる重

要な因子である。しかし、多くの細菌の役割や機能はいまだに不明な点が多く、例えば、有用細菌が有益な作用を発揮するメカニズムについても十分に理解されていないというのが現状である。筆者らはメカニズムを解明する鍵の1つは、菌が作り出す代謝物である「ポストバイオティクス」であると考え、ポストバイオティクスの産生という観点から、腸内細菌と宿主の相互作用を解明し、健康や疾患との関連を理解するための研究に取り組んでいる。さらには、このような学術的知見が、有益な腸内細菌を活用した創薬や食品、ヘルスケア製品の開発、栄養指導などへとつながり、国民の健康増進や疾患の制御に貢献することを期待している。

特に、食と健康の関わりという観点においては、腸内細菌の多様性のための食品成分の代謝活性、すなわちポストバイオティクスの産生には個人差がある。このことは、同じ食品を摂取してもすべての人が同じ効果を得られるわけではなく、人によって効果に差が生じる一因であると考えられる。そこで、腸内細菌による代謝をキーワードに、精密栄養学という新しい学問領域の構築とともに、食と健康の包括的な理解を進めるべく研究を進めている。本研究が進むことで、将来的には、個人ごとに食品の効果を予測し、最適な食品を選択できる個別化・層別化栄養の実現が健康科学の展望として期待される。

- 1) S. Nishijima et al., *DNA Res.* **2016**, *23*, 125.
- 2) T. Odamaki et al., *BMC Microbiol.* **2016**, *16*, 90.
- 3) Y.-A. Chen et al., *PLoS One* **2020**, *15*, e0243609.
- 4) J. Park et al., *BMC Microbiol.* **2021**, *21*, 151.
- 5) J. Park et al., *Nutrients* **2022**, *14*, 2078.
- 6) J. Park et al., *Microorganisms* **2023**, *11*, 1892.
- 7) C. Iwasaka et al., *Geriatr. Gerontol. Int.* **2023**. doi: 10.1111/ggi.14751
- 8) P. J. Turnbaugh et al., *Nature* **2006**, *444*, 1027.
- 9) J. Qin et al., *Nature* **2012**, *490*, 55.
- 10) M. Gurung et al., *EBioMedicine* **2020**, *51*, 102590.
- 11) A. Everard et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 9066.
- 12) P. D. Cani, W. M. de Vos, *Front Microbiol.* **2017**, *8*, 1765.
- 13) C. Depommier et al., *Nat. Med.* **2019**, *25*, 1096.
- 14) K. Hosomi et al., *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 4477.
- 15) J. Kunisawa et al., *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 9750.
- 16) S. Kishino et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 17808.
- 17) T. Nagatake et al., *Mucosal. Immunol.* **2022**, *15*, 289.
- 18) S. Maruyama et al., *Front Nutr.* **2022**, *9*, 812469.
- 19) S. Maruyama et al., *Microorganisms* **2023**, *11*, 1246.
- 20) K. Sawane et al., *Microorganisms* **2022**, *10*, 2169.