

# Medicated diet and microflora

Noritaka Tokui<sup>1</sup> and Yoshimi Minari<sup>2</sup>

1. Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan

2. Faculty of Nutritional Sciences, Nakamura Gakuen University

## 薬膳と腸内細菌叢

徳井 教孝<sup>\*1</sup>・三成 由美<sup>\*2</sup>

\* 1. 産業医科大学健康・予防食科学研究室

\* 2. 中村学園大学栄養科学部

(2017年3月3日 受理)

### キーワード

薬膳、腸内細菌叢、脾胃、体質、メタゲノム解析

### 要 旨

Methinikoff がヨーグルトを摂取する人に長寿者が多いという報告により徐々に腸内細菌叢が注目され、現在では次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析法が開発され腸内細菌叢の全貌が少しずつ明らかになり、腸内細菌叢は生活習慣病から精神疾患まで幅広く関与していることが示唆されている。一方、中医学では脾胃の機能低下は万病のもとであると考えられ、脾胃の機能改善により種々の病態が治癒することが臨床的に観察される。このように腸内細菌叢の改善を薬膳の効果指標とすることは薬膳による健康増進の研究を進める上で重要になっていくと考えられる。

### 1. はじめに

1886年に Theodore Escherich が乳児便から大腸菌を分離し、医療分野で人の腸内細菌叢を扱うようになった。その後、1899年には小児科医師の Tissier が母乳栄養児と人工栄養児のビフィズス菌の比較を行った。1900年小児科医師 Moro は人工栄養乳児から乳酸桿菌を分離している。Methinikoff がヨーグルトを摂取する

人に長寿者が多いという有名な不老長寿説を1907年に唱えて、腸内細菌叢が健康と関連があることが注目され始めた。ヒトの腸管内では多種・多様な細菌が集まって複雑な微生物生態系を構築しており、この微生物群集を腸内細菌叢という。近年、分子生物学的手法の発達により従来培養法でしか同定できなかった腸内細菌叢がゲノム分析で同定できるようになった。2006年 Ley らが肥満者を対象に食事指導を行い体重の減少とともに腸内細菌叢の変化を検討すると、*Bacteroidetes* 門が増加し、*Firmicutes* 門が減少することを見いだした。それ以来、腸内細菌叢と生活習慣病の関連がますます注目されるようになってきた<sup>1)</sup>。本論文では、まず急速に進歩している腸内細菌叢の分析方法と腸内細菌叢の基本的特徴を述べるとともに、日本における腸内細菌叢の記述疫学的特徴について述べ、中医学と腸内細菌叢の関連について考察を行う。

### 2. 腸内細菌叢の解析方法とその長所及び短所 (表1)

腸内細菌叢の解析方法には、培養法、16SrRNA 遺伝子解析法、メタゲノム解析法がある。培養法は主として糞便を対象として好気培養および嫌気培養をおこな

表1 腸内細菌叢の解析法

検出法	長所	短所
培養法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分離菌の生物性状、薬剤感受性などが判定可能である</li> <li>・生態学的研究に有効である</li> <li>・分離菌を応用することができる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分離には熟練した技術が必要となり感度が低い</li> <li>・すべての腸内菌を分離培養することはできない(70-80%)</li> </ul>
16SリボソームRNA遺伝子解析法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・培養不能菌を評価できる</li> <li>・生態学的研究に有効である</li> <li>・微量のサンプルにも対応可能である</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分離菌として保存できない</li> <li>・腸内菌の代謝に関する情報は得られない</li> <li>・PCRやクローニングをおこなわねばならない</li> <li>・定量精度に不確定なところがある</li> </ul>
メタゲノム解析法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・培養不能菌を評価できる</li> <li>・菌叢構成と菌株まで解析可能</li> <li>・大量シーケンスによる網羅的な機能解析が可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分離菌として保存できない</li> <li>・次世代シーケンサーや大量のデータを解析するためのコンピューターや、解析ソフトウェアが必要となる</li> </ul>

いコロニー形成をおこなわせる解析法である。培養により分離可能な腸内細菌は約250~300種類といわれ、全体の20~30%しか分離できないと想定されている<sup>2)</sup>。16SrRNA 遺伝子解析法は菌特異的な塩基配列を示す16S rRNA 遺伝子を対象とした検出法であり、16SrDNA クローンライブラリー法、16SrRNA 遺伝子を対象とした定量的PCR法による解析、ターミナルRFLP (terminal-restrictionfragment length polymorphism : T-RFLP) 法に分類される。

メタゲノム解析法は次世代シーケンサー (next generation sequencer : NGS) を用いて遺伝子塩基配列を迅速に解読し、遺伝子情報に関するバイオインフォマティクス技術を駆使して、腸内細菌の全ゲノムを網羅的に解明する方法である。表1に各解析方法の長所と短所を示した<sup>3)</sup>。培養法の長所は、分離菌の生物性状、薬剤感受性などが判定可能であること、生態学的研究に有効であること、分離菌を応用することができることが上げられる。短所としては、分離には熟練した技術が必要となり感度が低い、すべての腸内菌を分離培養することはできず、70-80%は分離できないと考えられている。16SrRNA 遺伝子解析法の長所は、培養不能菌を評価できる生態学的研究に有効であること、微量のサンプルにも対応可能な点が上げられる。一方短所としては、分離菌として保存できない、腸内菌の代謝に関する情報は得られない、PCR やクローニングをおこなわねばならない、定量精度に不確定なところがあることである。最後にメタゲノム解析法であるが、長所は培養不能菌を評価できる、菌叢構成と菌株まで解析可能、大量シーケンスによる網羅的な機能解析が可能な点である。短所としては、分離菌として保存できない、次世代シーケンサーや大量のデータを解析するためのコンピューターや、解析ソフトウェアが必要となることであるが、最近の腸内細菌叢の研究ではこの解析方法が主流である。

### 3. ヒトの腸内細菌叢の生存部位

ヒトの鼻腔、口腔、呼吸器、消化管、生殖器、皮膚などには、多種多様な常在細菌が存在している。特に消化管には約1000種類、約100兆個の腸内細菌が存在し、重さにすると1.0kg~1.5kg程度になると考えられている。細菌分類の門レベルでいえば、Actinobacteria、Firmicutes、Bacteroidetes、Proteobacteria の4門で全体の99%を占める。

### 4. 腸内細菌叢の生理作用<sup>4)</sup> (表2)

#### 1) エネルギー産生

腸内細菌叢の多くは炭水化物を発酵し、酢酸、酪酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸などの短鎖脂肪酸を産生し、短鎖脂肪酸は宿主のエネルギー源として利用される。また交感神経活性の刺激食欲抑制ホルモンPYYの分泌促進作用がある。

#### 2) 腸管蠕動運動亢進

腸内細菌叢は腸管蠕動運動および腸管粘液産生亢進作用を有する。

#### 3) 物質代謝の調整

ある種の腸内細菌叢は抱合型胆汁酸の脱抱合や脱水酸化をおこない、さらにリトコール酸やデオキシコール酸などの二次胆汁酸が生成される。これらの二次胆汁酸はGLP-1 (glucagon like peptide-1) の分泌を促進しインスリン分泌を高める。腸内細菌叢はコレステロールやステロイドホルモンの異化の代謝に関与する。また腸内細菌叢は癌原性物質を産生することにより発癌の原因にもなる。

#### 4) 感染防御

腸内細菌は外来性病原細菌に対して、栄養物の競合的摂取、付着阻害、抗菌物質の産生などの機序により、感染防御的に作用する。

表2 腸内細菌叢の生理作用

1. エネルギー産生 短鎖脂肪酸(酪酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸等)を産生 交感神経活性の刺激、食欲抑制ホルモンPYY分泌亢進
2. 腸管蠕動運動、腸管粘液産生亢進
3. 物質代謝の調整 胆汁酸の異化、ステロイドホルモンの異化、脂肪の代謝、 薬剤活性化・不活化
4. 感染防御 外来性病原菌に対して、栄養物の競合的摂取、付着阻害、抗菌物質産生
5. 免疫活性化
6. 発がんの促進、抑制

## 5) 免疫活性化

腸内細菌は液性免疫および細胞性免疫を活性化させる。

## 6) 発がんの促進、抑制

腸内細菌叢には発癌の促進にも抑制にも関与する。例えばアグリコンやアゾ系色素は腸内細菌のβ-グルコシダーゼやアゾレダクターゼの酵素作用を受けて発癌物質に変換される。

## 5. 腸内細菌叢の記述疫学

日本人の腸内細菌叢の記述疫学データは非常に少ない。その中の4つの研究について述べる。小橋らの報告によると、健常な学生の細菌叢を毎月1回ずつ8カ月間分析したところ *Clostridium perfringens* と *Streptococcus* の偏移が多少多いものの、全体として、ある個人では非常に一定の細菌叢を保っていた<sup>4)</sup>。

Odamakiらは、日本人の0歳から自立した生活を送っている健康な104歳までの計367名を対象に、採便を行い便より抽出したDNAを用いて、次世代シーケンサーにて腸内細菌叢を網羅的に解析し、*Actinobacteria*、*Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria* の割合を年齢別に比較した<sup>5)</sup>。ビフィズス菌が属する *Actinobacteria* 門の割合は離乳前が最も高く、次に離乳中が高く、以後減少するが、離乳後から50歳代まではほぼ同じ割合を示し、60歳以上で再び減少した。*Firmicutes* 門は離乳前、離乳中は *Actinobacteria* 門と同じ割合を示したが、離乳後から90歳代までは70~80%と大きな占有率を示した。*Bacteroidetes* 門は70歳以後に割合が増加傾向にあった。*Proteobacteria* 門は離乳前、離乳中と80歳以上で割合が他の年齢に比べ高い傾向にあった。

腸内細菌叢構成が同じ構成を示すものをまとめるクラスター分析をおこなったところ、5群に分かれ、その平均年齢から乳幼児、成人1、成人2（成人1より平均年齢が高い）、高齢者1、高齢者2（高齢者1より平均年齢が高い）と分類でき、腸内細菌の年齢による違いの方が個人差よりも大きいことを示唆していた。ただし、高齢者1の群の年齢の幅は広く、実年齢より高い年齢の特徴を示す腸内細菌叢を有する者が存在し、これらの者は老化が進んでいる群ではないかと推測されたことは興味深い結果であった。

須田らは日本人106名の腸内細菌叢のメタゲノム解析を行い、既に報告され公的データベースに公開されている11カ国（（デンマーク、スペイン、アメリカ、中国、スウェーデン、ロシア、ベネズエラ、マラウイ、オーストリア、フランス、ペルー）の）のメタゲノムデータを収集し、日本人のデータとの比較解析を行った<sup>6)</sup>。その

結果、日本人の腸内細菌叢は *Bifidobacterium* や *Blautia* 属などが特徴的に多く存在することが明らかになったと述べている。また遺伝的背景や食生活、地理的な位置などが他国よりも日本人に近い中国人の腸内細菌叢構成が日本とは大きく異なりアメリカに類似する傾向が認められたため、国ごとに特徴的である腸内細菌叢の構造に、遺伝的背景や食生活以外の因子も影響していることを強く示唆していると述べている。しかし、中国14億人の人口の中で、ごくわずかな対象者数の中国人の特徴を中国全体の特徴と見なしているのか、今後の検討が必要であると考えられる。遺伝子機能の解析からは、諸外国と比較して日本人には炭水化物代謝アミノ酸代謝膜輸送などにかかわる遺伝子群が多く、DNA修復系や細胞運動性にかかわる遺伝子が少ないことが示され、日本人の腸内細菌叢は炭水化物やアミノ酸の利用効率が諸外国よりも高いことが伺えた。また遺伝子機能の解析から、日本人の腸内細菌叢は酢酸生成経路に偏った水素代謝あるいはメタン生成経路にほとんど依らない水素代謝を行っていることも示唆された。

中山らは国際共同研究を実施し、中国、日本、台湾、タイ、インドネシアの5カ国の7歳から11歳の子どもを対象に、各地域25名以上、計303名の腸内細菌叢を分析した<sup>7)</sup>。その結果、アジアの子どもには大きく2つの腸内細菌叢のタイプがあり、一つは、日本、中国、台湾の子どもに多い、ビフィズス菌とバクテロイデス属細菌を主体とするタイプで、もう一つは、インドネシアとタイのコンケンに多い、プレボテラ属細菌を主体とするタイプであった。プレボテラ属細菌は、食物繊維の分解酵素が強いことを特徴としており、難消化性でんぷんや食物繊維の多い東南アジアの食がタイプの要因となっていると考えられた。

以上、3つの記述疫学研究の結果をみてきたが、結果を考察する場合、調査対象者がその国や地域の代表をしていると考えられるのかどうかを検討する必要がある。腸内細菌叢の分析は現在大規模集団を対象に行うことは困難であり、このような調査を積み重ねながら、地域差、民族差を分析していくことが重要であると考えられる。しかし、年齢差が個人差より影響が大きいこと、腸内細菌叢の機能的特徴に民族差がみられたことは、腸内細菌叢の決定要因を解明する大きな手がかりとなる。

## 6. 中医学における脾胃の重要性

脾胃は後天の本であり、気血生化の源である。李東澗は『脾総論』のなかで、「真言、またの名を元氣、先天の精で、胃気がなければ滋養できない<sup>8)</sup>。胃気とは穀氣、營氣、運氣、生氣、清氣、鬱氣、陽氣である」と述

べている。また「元気が充足していれば脾胃の気は傷つかず、元気は滋養される。胃気が傷つけば、元気は充足せず諸病を生む」とも述べている。すなわち現代医学でいえば、脾胃の機能低下が健康レベルを低下させ、疾病に罹患するリスクが上昇するという考えである。臨床的には胃腸の不調を正すと消化器系以外の種々の症状が緩和され治癒に向かうことが多く報告されている。新井は脾胃の虚は万病のもとであると考え、脾胃の虚を漢方で治す意義を述べている(表3)<sup>9)</sup>。脾胃の虚を治療することで、胃腸機能を向上させるとともに、全身のさまざまな症候を改善する。また脾胃は気の生成に関与するため、脾胃の機能低下を改善することで気の生成を助け、それによって体内に十分気を取り込めない病態である気虚を治すことができる。津の停滞を改善して水毒を治す。脾胃の改善で腰痛症状が軽快するように虚弱な筋肉の質や量を改善する。現代の腸内環境の研究の進歩によって、腸内細菌叢の改善は生活習慣病や精神疾患など図1に示すようにさまざまな疾病の予防や治療の可能性を指摘している。脾胃の機能低下を改善することによってもさまざまな病態を治すことが明らかとなり、現代の腸内環境の研究成果と同じような方向性を向いていることは興味深いことである。またアトピー性皮膚炎の治療を例にとると、免疫機能に影響するプレバイオティクスが注目されている。漢方でも小児のアトピー性皮膚炎に

対してよく胃腸が弱く、冷えると下痢をするような患者には胃腸機能を改善する薬を投与することによって、皮膚のバリア機能が回復し、アトピー性皮膚炎が治っていくことがよく観察される。漢方薬の薬効発現の一部は腸内細菌叢を変化させるプレバイオティクス的作用があるものと考えられる。

後天の本は現代科学でいえば、栄養摂取と呼吸(酸素摂取)である。呼吸は肺が関与しており、脾胃が栄養素の消化吸収に関与している。栄養摂取はライフステージ別に重要であるが、近年では生活習慣病は胎児期にすでにその芽があるといわれている。中医学においても、胎児の体質は先天の精を源とするが、体質の形成には母の脾胃の強弱が密接に関係している<sup>10)</sup>。母の脾胃が強ければそれが気血形成の源となって体質は強く養われ、母の脾胃が弱ければ胎児の体質は虚弱となる。ゆえに、母体の脾胃の充足は胎児の体質の根本となる。

## 7. 証と腸内細菌叢の関連

小橋らは患者を実証、虚実問証、虚証に分類した上で腸内細菌叢を調べた<sup>11)</sup>。有用菌である *Bifidobacterium* が虚証や虚実問証において実証の患者より有意に高い菌数を示した。また *Veillonella* が虚証で実証より有意に高い菌数を示したが、個人差が大きいことが判明した。Odamakiらは高齢者になるほど *Bifidobacterium* の割合は減少する傾向があることを報告しているが、一方高齢者は虚証の割合が若年者よりも多いと考えられ矛盾する結果とも考えられる。今後この分野の研究は証の客観的判定法や次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析による研究が必要となる。

## 8. 薬膳の効果指標としての腸内細菌叢

薬膳とは中医学の理論をもとに、気候・風土、季節、および個人の体質にあった食材を選び、それを組み合わせ、色、香り、味に満足できる食事と定義される。腸内細菌叢と体質の関連ははまだ明確な研究成果はでていないが、腸内細菌叢が多くの疾患に関連することが判明している現代では、薬膳の摂取効果を腸内細菌叢改善を評価系として用いることは、薬膳による予防医学の実践の視点からは取り組むべき課題と考えられる。腸内細菌叢評価にもとづく新たな薬膳研究の利点としては、個人に適した食事評価が可能(テラメイド食の評価)、短期間に評価可能、非侵襲なので評価が容易、幼児から高齢者まで可能、複数の健康効果が評価可能、将来的には、タイプ別に栄養指導が可能などが上げられる(表4)。

表3 脾胃の虚を漢方で治す意義

1. 胃腸機能そのものを向上させる
2. 消化管以外の種々の症候を改善する
3. 気の取り込みを改善して気虚を治す
4. 水の停滞をなくして水毒を治す
5. 虚弱な筋肉の質や量を改善させる
6. 血を調整する

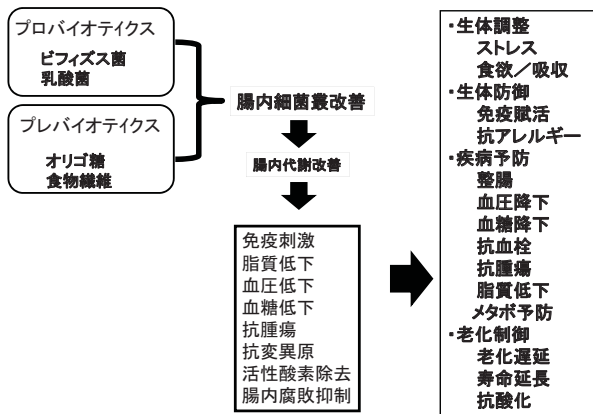


図1 腸内環境改善による健康増進効果

表4 腸内細菌叢評価にもとづく新たな薬膳研究

- 
- ・個人に適した食事評価が可能(テラメイド食の評価)
  - ・短期間に評価可能
  - ・非侵襲なので、評価が容易
  - ・幼児から高齢者まで可能
  - ・複数の健康効果が評価できる可能性がある
  - ・将来的には、タイプ別に栄養指導が可能
- 

## 参考文献

- 1) Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., et al. Human gut microbes associated with obesity, *Nature*, 444, 1022-1023 (2006)
- 2) 神谷茂, 大崎敬子: 腸内細菌研究を進展させた技術革新, *肝胆膵*, 70(6), 803-811 (2015)
- 3) 神谷茂: 腸内細菌研究の過去・現在・未来, *G.I.Research*, 24(1), 2-8 (2016)
- 4) 小橋恭一: 腸内細菌酵素による医薬品代謝, *家庭薬研究* No.4: 3 (1985)
- 5) Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study, *BMC Microbiology*, 16:90 (2016)
- 6) 須田互, 西嶋傑, 服部正平: 次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析手法と日本人腸内細菌叢の特徴, *The Lipid*, 27(2), 132-138 (2016)
- 7) Nakayama, J., Watanabe, K., Jiang, J., et al. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. *Sci. Rep.*, 5:8397 (2015)
- 8) 山田春菜: 脾胃と神志, *中医臨床*, 33(1), 70-73 (2012)
- 9) 新井信: 脾胃と虚と漢方臨床, 腸管免疫と腸内細菌シンポジウムプロシーディング, *東方医学*, 30(2), 20-30 (2014)
- 10) 潘佩光, 潘奔前, 黄敏, 他: 脾胃学説と妊娠期の中医体質保健, *中医臨床*, 32(4), 572-575 (2011)
- 11) 小橋恭一: 証と腸内細菌叢との関係, *和漢医薬学会誌*, 1(1), 166-167 (1984)