

すべての臨床医が知っておきたい

腸内細菌叢

contents

基本知識から疾患研究、治療まで

◆ 序

◆ おもなヒト腸内細菌の分類 14

第1章 腸内細菌叢の基本を 理解しよう

1 腸内細菌叢は遺伝子情報で解析できる 16

① 培養法からメタゲノム解析に 16
1) 生物のドメイン分類と遺伝子解析 / 2) 次世代シーケンサーの開発とメタゲノム解析 / 3) 腸内細菌叢の分類

② ショットガンメタゲノム解析からロングリードに 20

③ エンテロタイプ分類 22
1) 長期の食生活はエンテロタイプと相関する / 2) 日本人はBB型が多い

④ 新エンテロタイプ分類 24

⑤ メタゲノム vs ヒトゲノム 25

⑥ 糞便から粘膜局所に 27

2 日本人腸内細菌叢の特徴は? 30

① 民族、地域ごとに特徴的な細菌叢が形成される 30
1) 国で異なる腸内細菌叢 / 2) 居住地域、民族で異なる腸内細菌叢

② 日本人ではおもに発酵により生じた水素が酢酸生成に消費される 32

③ 腸内細菌叢には性差がある 33
1) 日本人における性差の研究 / 2) 性ホルモンとのかかわり

④ 発酵食品が日本人の腸内細菌叢に影響する 36

3 母子環境が決める腸内細菌叢 38

- ① 妊娠時の母親の食が出生児に与える影響 39
 - 1) 高脂肪食の影響 / 2) 母体の腸内細菌叢と胎仔の関係
- ② 胎児の腸にも母親由来の腸内細菌が存在する 42
- ③ 帝王切開は児の腸内細菌に影響するか? 43
 - 1) 出生からはじまる腸内細菌叢の激的な変化 / 2) 出産形式と腸内細菌叢
- ④ 出生後3年程度で個人の腸内細菌叢が安定化する 46
- ⑤ 母子環境が与える影響を調査するコホート研究がはじまっている 47

4 幼少時ストレスによるディスバイオーシス 49

- ① 幼少時ストレスが将来の免疫関連疾患のリスクになる 49
- ② 母親のディスバイオーシスによる養育障害が子の発達障害に関与する 50
- ③ 過敏性腸症候群の病態に幼少時ストレスが関与する 51
- ④ 子どもの行動に影響する腸内細菌と家族の絆 52
- ⑤ 大腸がんの増加にも幼少時ストレスが関与する 53

5 高脂肪食が変える腸内細菌叢 56

- ① 腸内細菌叢は高脂肪食によりすぐに変化する 56
 - 1) 高脂肪食はマウス腸内細菌叢を変える / 2) 高脂肪食はヒト腸内細菌叢を変える
- ② 脂肪吸収には腸内細菌が関与する 58
- ③ 高脂肪食は胆汁酸の代謝を変化させる 60
- ④ 腸内環境を予測し、診断・治療につなげるマーカーとしての胆汁酸プロファイル 62
- ⑤ 高脂肪食は末梢型時計遺伝子のリズムを乱す 62

6 食物繊維と腸内細菌叢 65

- ① 食物繊維の摂取が生活習慣病リスクを減らす 65
 - 1) 世界の現状 / 2) 日本の現状
- ② 食物繊維の摂取量が腸内細菌叢を変動させる 67
- ③ 世代を超えて腸内細菌叢の多様性が低下する 69
- ④ 食物繊維欠乏は腸管バリア機能を低下させる 70
- ⑤ 食物繊維はインフルエンザ感染を抑制する 72
- ⑥ 大腸がんサイババーに必要な食物繊維 73

7 ディスバイオーシスと腸管粘液層	76
① 粘液減少が先か？ ディスバイオーシスが先か？	76
② 粘液減少を引き起こす環境要因	77
③ 免疫グロブリンAは腸内細菌を制御する	79
④ 小腸抗菌ペプチドが腸内細菌叢を決める	81
8 腸内細菌叢に影響する環境要因	83
① 食習慣は腸内細菌叢に影響する	83
② 都市化がヒト腸内細菌叢に影響する	85
③ 使用している薬剤，大丈夫ですか？	86
1) 抗菌薬を考える／2) プロトンポンプ阻害薬	
④ 拡散する化学物質	90
⑤ 人工甘味料，食品添加物をめぐる議論	91
9 腸内細菌叢に影響する宿主遺伝子	94
① やせ菌の存在にも宿主遺伝子が影響する	94
② 母乳が支えるビフィズス菌の定着	95
③ 日本人にビフィズス菌が多い理由は？	97
④ ビタミンD受容体遺伝子と腸内細菌叢	98
⑤ 日本人腸内細菌叢に影響する宿主遺伝要因が明らかに	99
10 腸内細菌叢解析からその代謝物解析に	102
① 短鎖脂肪酸	102
1) 酢酸／2) プロピオン酸／3) 酪酸	
② 乳酸	107
③ コハク酸	109
④ 脂質代謝物	110
⑤ ポリアミン	111
⑥ トリメチルアミン (TMA) ・トリメチルアミンオキシド (TMAO)	112
⑦ <i>N</i> -アシルアミド	113
⑧ 胆汁酸	114
1) 一次胆汁酸と脱抱合／2) 二次胆汁酸／3) 胆汁酸のプロファイル	
⑨ 4-フレゾール	116
⑩ トリプトファン代謝物	116
⑪ D-アミノ酸	120

第2章 腸内細菌叢と疾患研究で わかっていること、いないこと

1 炎症性疾患・免疫関連疾患 126

- ① 炎症性腸疾患 (IBD) 126
 - 1) IBDのディスバイオーシス／2) IBDと酪酸産生菌／3) IBDは感染症？／4) 粘膜治癒と腸内環境／5) 現状と今後に向けて
- ② アレルギー疾患 131
 - 1) 食物アレルギーと運動誘発アナフィラキシー／2) 食物アレルギーと腸内細菌叢／3) 母子コホート研究から見えてきた母子関係／4) 出生児のコホート研究とアレルギー疾患
- ③ 関節リウマチ 136
 - 1) 関節リウマチと腸内細菌叢／2) メタゲノムワイド関連解析による病態解析／3) 腸内細菌代謝物と関節リウマチ
- ④ *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症：CDI 137
 - 1) CDIとcolonization resistance／2) UCにCDIが合併しやすい理由は？
- ⑤ 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 140
 - 1) ACE2受容体の役割／2) IgAによる予防の可能性／3) Gut-lung axis (腸肺相関)

2 代謝性疾患 147

- ① 糖尿病 147
 - 1) 糖尿病におけるディスバイオーシス／2) ディスバイオーシスは腸管バリア機能障害、炎症を誘導する／3) 糖尿病治療薬メトホルミンは腸内細菌叢に効いている？／4) 腸内細菌代謝物を糖尿病の薬に！／5) 食物繊維は腸内環境を変え、糖尿病コントロールを改善させる
- ② 肥満症 152
 - 1) 肥満は腸内細菌で決まる？／2) やせ菌の発見／3) 次世代善玉菌 *Akkermansia* (アッカーマンシア)／4) 日本人の肥満と腸内細菌／5) スタチンの効果と腸内細菌叢との関連が明らかに
- ③ 脂肪肝・脂肪肝炎 157
 - 1) NAFLDの進展に消化管が関与／2) NAFLDのディスバイオーシス／3) NAFLDと抱合型胆汁酸／4) 今後の展開
- ④ 骨粗鬆症 161

3 がん・腫瘍免疫 165

- ① 食道がん 165
 - 1) 食道がんとアルコール／2) 非飲酒者の食道がん／3) 食道がんと口腔内細菌

② 胃がん	168
1) 胃がんの原因はピロリ菌です／2) ピロリ菌除菌後にも胃がん対策／3) 除菌後胃がんと粘膜関連細菌叢 (MAM)	
③ 大腸がん	171
1) 増加する大腸がんと <i>Fusobacterium</i> (フソバクテリウム)／2) 大腸がんに対するメタゲノム・メタボローム解析／3) 硫酸還元菌に注目／4) 腸内細菌叢を標的にした大腸がん予防～食を考えると～／5) 大腸がん胆汁酸／6) コリバクチン産生大腸菌と大腸がん	
④ 肝がん	177
1) 肥満, 糖尿病と肝がん／2) 肝発がんが発がん促進因子	
⑤ 膵がん	179
1) 増加する膵がんと口腔内細菌／2) 膵がんに対するメタゲノム解析／3) 膵がんの原因は真菌？	
⑥ 免疫チェックポイント阻害薬と腸内細菌叢	181
1) 抗腫瘍効果と腸内細菌／2) 抗腫瘍効果を予測する <i>Akkermansia</i> (アッカーマンシア)	

4 脳腸相関と精神・神経系疾患 188

① 脳腸相関	188
1) 脳腸相関研究がさかんになっています／2) ストレス応答と腸内細菌叢には密接な関連があります／3) 無菌マウスのストレス応答で見えてきたもの／4) 腸内細菌代謝物は“腸 → 脳シグナル”のメディエーター	
② うつ病, うつ状態	191
1) うつ病患者の腸内細菌叢の特徴／2) うつ病に対するプロバイオティクスの効果	
③ 抗加齢医学と腸内細菌叢	193
1) 百寿者の腸内細菌叢の特徴／2) 長寿地域の腸内細菌叢の特徴／3) 早老症マウスのディスバイオーシスと糞便移植による寿命延長	
④ 多発性硬化症 (MS)	197
1) ディスバイオーシス・免疫炎症応答が関与する／2) MSのエンテロタイプ／3) MSにおけるトリプトファン代謝	
⑤ パーキンソン病	200
1) パーキンソン病と消化管疾患／2) パーキンソン病と腸内細菌叢／3) レボドパ製剤を分解する腸内細菌	
⑥ 筋萎縮性側索硬化症	202
⑦ 自閉症関連疾患	203
1) 行動異常と腸内細菌叢／2) 自閉症スペクトラム (ASD) と腸内細菌叢	

5 腎・心・血管系疾患 207

① CKD (慢性腎臓病)	207
1) CKDと腸内細菌代謝物／2) CKDとD-アミノ酸	

② 冠動脈疾患	209
1) 冠動脈疾患のディスバイオーシス/2) 冠動脈疾患と食物繊維	
③ 動脈硬化	210
1) 動脈硬化とトリメチルアミン/2) TMAOを標的にした治療法/3) ビフィズス菌製剤による動脈硬化予防	
④ 脳卒中	213
1) 高血圧性脳出血とミュータンス菌/2) CADASILの進展と腸内細菌叢	
⑤ 高血圧症	214
1) 塩分摂取が腸内細菌叢を変える/2) 塩分制限による降圧効果に腸内細菌の性差が関与する	

6 機能性消化管障害 218

① 機能性ディスペプシア (FD)	218
1) 自覚症状と腸内細菌には関連があるか?/2) 粘膜内細菌叢と機能性ディスペプシア	
② 過敏性腸症候群 (IBS)	221
1) IBSと腸内環境/2) 感染性腸炎後IBS/3) IBSと腸内細菌叢/4) IBSとSIBO/5) 幼少時ストレスとIBS	
③ 慢性便秘症	226
1) ブリストル便性状スコアと腸内細菌叢/2) 日本人腸内菌叢と慢性便秘症/3) 新しい便秘治療薬の腸内細菌への影響/4) ノトパイオート研究からみた便秘メカニズム	
④ 慢性下痢症	230
1) BMI, エンテロタイプと軟便/2) 下痢と腸内細菌叢	

7 産婦人科疾患 235

① 不妊症	235
② 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)	236
③ 子宮内膜症	238
④ 細菌性膣炎	238

8 スポーツ・疲労・不眠 240

① スポーツ	240
1) アスリートの腸内細菌の特徴/2) パフォーマンスを向上させる菌/3) スポーツと栄養の今後	
② 慢性疲労症候群	243
1) ME/CFSとは/2) ME/CFSと腸内細菌叢	
③ 不眠	245
1) 時計遺伝子の支配を受ける腸内細菌の日内運動/2) 腸内細菌による概日リズムの制御	

第3章 腸内細菌叢を標的にした治療には どんなものがあるか

1 医薬品としてのプロバイオティクス 250

- ① 臨床医が知っておくべき薬の分類 250
- ② プロバイオティクスとは 251
- ③ 耐性乳酸菌製剤 252
 - 1) ビオフェルミン[®] / 2) エンテロノン[®]-R 散 / 3) ラックビー[®]R 散
- ④ ビフィズス菌製剤 255
 - 1) ビオスミン[®] 配合散 / 2) ビオフェルミン[®] 錠剤 / 3) ラックビー[®] 錠, 微粒 N
- ⑤ 酪酸菌製剤 256
 - 1) ミヤBM[®] 錠, 散 / 2) ビオスリー[®] 配合錠, 配合散, 配合OD錠
- ⑥ プロバイオティクスの今後の活用 257

2 診療ガイドライン・メタ解析からみた プロバイオティクスの位置づけ 259

- ① 慢性便秘症 259
- ② 過敏性腸症候群 (IBS) 259
- ③ *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症: CDI 260
- ④ *H.pylori* 除菌療法 260
- ⑤ 炎症性腸疾患 (IBD) 261
- ⑥ 小児急性胃腸炎 262
- ⑦ 乳児壊死性腸炎 262
- ⑧ 気道感染症 263
- ⑨ アトピー性皮膚炎 263

3 乳酸菌とその機能性 265

- ① 保健機能食品の分類 265
- ② 乳酸菌研究から新知見が得られています 266
 - 1) *Lactobacillus casei* strain Shirota (Shirota 株) / 2) *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgarius* OLL1073R-1 / 3) *Lactobacillus gasseri* OLL2716 / 4) *Lactobacillus gasseri* SBT2055 / 5) *Lactobacillus acidophilus* L-92 / 6) *Lactobacillus gasseri* PA-3 / 7) *Lactobacillus rhamnosus* / 8) *Lactobacillus paracasei* KW3110 / 9) *Lactobacillus pentosus* ONRIC b240 / 10) *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* / 11) 乳酸菌研究の今後

③ 発酵と植物性乳酸菌	273
1) 乳酸菌による発酵食品の歴史／2) 漬物から単離された <i>Lactobacillus brevis</i> ／3) <i>L.brevis</i> KB290による腸管炎症抑制効果／4) <i>L.brevis</i> KB290の下痢型IBS様症状に対する効果	

4 ビフィズス菌とその機能性 280

① ビフィズス菌の概要	280
② <i>Bifidobacterium bifidum</i>	281
③ <i>Bifidobacterium breve</i>	281
1) <i>B.breve</i> A1を用いた高齢者の認知機能に対する効果／2) <i>B.breve</i> を用いた小児セリアック病に対する効果	
④ <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i>	282
⑤ <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i>	282
⑥ <i>Bifidobacterium longum</i> BB536	283
1) 潰瘍性大腸炎の寛解導入に対する効果／2) 就学前児童の下痢・上気道炎症状に対する効果／3) IBSのうつ症状に対する効果	
⑦ 加熱処理したビフィズス菌が有効?	284

5 酪酸菌とその機能性 286

- 1) 酪酸菌を含む医薬部外品, OTC医薬品／2) *Clostridium butyricum*を用いた下痢型過敏性腸症候群 (IBS-D) に対する効果

6 機能性表示食品の新展開 288

① 機能性表示食品の展開	288
② アレルギー症状を軽減する	289
1) <i>Gluconacetobacter hansenii</i> GK-1／2) アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの有効性に対するメタ解析	
③ 尿酸値の上昇を抑える	290
④ 免疫機能の維持・改善	291
1) IgAとプロバイオティクス／2) 感染症とプロバイオティクス／3) ワクチン抗体価とプロバイオティクス／4) 免疫機能をサポートする機能性表示食品	
⑤ 肌の保護	295
⑥ 骨密度を高める	295

7 次世代善玉菌 297

① フェカリバクテリウム (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>)	297
--	-----

②	アッカーマンシア (<i>Akkermansia muciniphila</i>)	298
	1) 肥満や糖尿病とのかかわり / 2) 代謝・免疫応答への関与のしくみ / 3) ポリフェノールとの相互作用	
③	ロゼブリア (<i>Resesburia</i>)	300
④	ロイテリ菌 (<i>Lactobacillus reuteri</i>)	300
	1) 口腔内細菌への作用 / 2) ロイテリ菌のさまざまな効果	
⑤	ミックスプロバイオティクス	302

8 糞便微生物移植療法の新展開 306

①	<i>C. difficile</i> 感染症 (CDI) に対する FMT	306
②	炎症性腸疾患 (IBD) に対する FMT	308
③	機能性消化管障害に対する FMT	309
④	移植片対宿主病 (GVHD) に対する FMT	310
⑤	FMT の現状	311
	1) スーパードナーの便の研究の必要性 / 2) 便の非細菌要素 / 3) FMT ドナーの安全性	

9 高発酵性食物繊維による腸内環境改善策 315

①	プレバイオティクス	315
②	高機能性オリゴ糖	316
③	高発酵性食物繊維	319
	1) グアーガム酵素分解物 (PHGG) / 2) アラビノキシラン (小麦ブラン) / 3) β -グルカン (スーパー大麦) / 4) レジスタントスターチ	
④	日米で異なる食物繊維	324
⑤	シンバイオティクス	324

10 ファージセラピーの臨床 326

①	ファージと腸内細菌	326
②	ファージセラピーの効果	326
③	ビッグデータの応用	328

◆	索引	329
---	----	-----