



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	常在菌叢 ～腸内細菌・口腔細菌と健康～
Author(s)	長谷部, 晃; 豊田, 有希
Citation	北海道歯学雑誌, 41(2), 106-109
Issue Date	2021-03-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80635
Type	journal article
File Information	41_02_01.pdf



最新の歯学

常在菌叢 ～腸内細菌・口腔細菌と健康～

Resident microbial flora; involvement of intestinal
and oral microbes in health

北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野¹⁾ 口腔分子微生物学教室
 北海道大学大学院歯学研究院 口腔機能学分野²⁾ 小児障害者歯科学教室
 長谷部 晃¹⁾ 豊田 有希²⁾

はじめに

医学研究における微生物学では、ロベルト・コッホの時代から、感染症の原因病原体について明らかにすることを目的とした病原微生物の研究がなされてきた。それらはいわゆる「コッホの原則」が成り立つ、感染症-病原体の関係に基づいた病原体の研究が中心であったが、近年、宿主との共生体としての常在細菌叢の役割が注目されており、特に腸内細菌叢についての研究が盛んに行われている。腸内細菌叢が全身に様々な影響を与えていることが明らかとなっていることから、消化管の細菌叢として口腔細菌叢も注目されてきている。というのも、口腔常在菌が嚥下により腸内細菌叢に影響を与えることで全身の健康状態に関与している可能性があり、また逆に、全身の健康状態が口腔常在菌叢を反映している可能性もあるからである。

本稿では、口腔常在菌叢や腸内細菌叢と全身の状態の関係について最近明らかにされていることを簡単に概説し、さらに我々の最新の知見について紹介する。

腸内細菌叢

腸内細菌はヒトの常在菌の中で圧倒的に多数存在しており、そこには1,000種類以上で総数は1,000兆にもものぼる細菌が常在していると言われている(図1)。ヒト一人の細胞数が37兆個と言われているなかで、これだけの数の腸内細菌が共生しているという状況をとりえて、最近では「腸内細菌叢はひとつの臓器である」とまで言われることがある。

さて、腸内細菌と言えは多くの人が思い浮かべるのは、やはりその名も「大腸菌」、*Escherichia coli*ではないかと考えられる。実は、大腸菌と名付けられているにもかかわらず、大腸菌は腸内細菌叢において優位な存在ではなく全体の0.1%程度しか存在していない。それでは大腸菌に、なぜそのような栄誉をいただく名前が付けられたのかというと、腸内細菌についての初期の研究がなされた時期にお

いては、嫌気培養がうまくできなかったために、糞便検体からの培養において、通性嫌気性菌で増殖の早い大腸菌が優勢であるように見えたからと言われている。現在では嫌気培養はもちろん、メタゲノム解析により試料中の細菌叢を明らかにすることが可能となった。メタゲノム解析とは、それぞれの細菌に特徴的な16SリボソームRNAをコードする遺伝子である16SrDNAの配列を調べる方法で、これにより一度に試料中の微生物を網羅的に解析することが可能となったのである。多くの研究者によるメタゲノム解析により、腸内細菌叢においては、ファーミキューテス門、バクテロイデテス門、アクチノバクテリア門、ならびにプロテオバクテリア門の4門などが優位であることが明らかにされており、その中で偏性嫌気性菌の割合が高いことがわかっている。

肥満と腸内細菌叢

腸内細菌が腸管内容物を代謝することで、宿主にビタミンなどを供給していることはすでによく知られていたが、

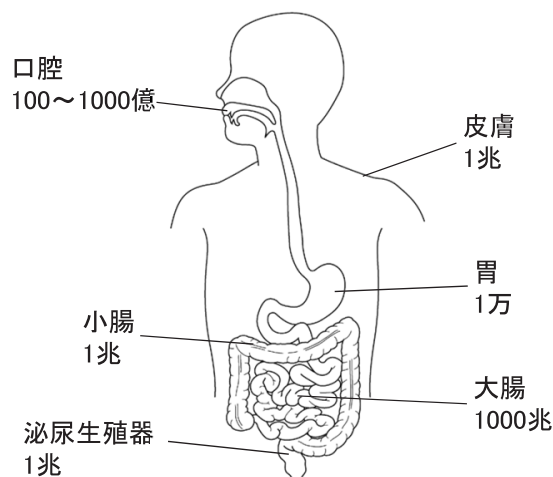


図1 ヒトの常在菌の存在部位と菌数

肥満においても食生活など生活習慣が主な原因であることに加えて、腸内細菌叢が関与していることが明らかとなってきた。例えば、無菌マウスに通常のマウス由来の腸内細菌を移植した場合に比べて、肥満マウス由来の腸内細菌を移植したマウスにおいて有意な体重の増加、体脂肪増加が見られ、さらに便中へのエネルギー喪失が少ない¹⁾。したがって、肥満マウスの腸内細菌は、同じものを食べても、宿主に効率よく食物中のエネルギーを吸収させていると考えられる。現在までのところ、肥満者にはファーミキューテス門の増加とバクテロイデス門の減少が見られるとも報告されているが²⁾、実際には腸内細菌叢と肥満の関連についての多くの研究において結果が一致しているとは限らず³⁾、肥満者において特定の腸内細菌が認められるというよりは、腸内細菌叢の多様性の減少が重要である可能性があると考えられている。ただ、その中において *Akkermansia muciniphila* は、この細菌のマウスへの投与により食餌性の肥満や高血糖が抑制されること⁴⁾、またヒトにおいても腸内細菌中でこの細菌が多い場合に、カロリー制限の後の血中グルコース濃度、脂質代謝などの改善が強く認められたことなどから⁵⁾、抗肥満作用を有する細菌である可能性から注目されている。

うつ・自閉症と腸内細菌叢

最近、腸内細菌叢が脳機能や精神疾患に影響を及ぼしていることが明らかとなっており、「腸脳相関」が注目されている。腸内細菌叢が脳機能や精神状態に影響を及ぼすメカニズムとして、「leaky gut」、つまり腸管上皮における細胞間結合の異常による腸管壁の透過性亢進で引き起こされる腸からの「漏れ」が重要であると考えられている。というのも、腸内細菌叢が乱れることにより腸の透過性が亢進し、腸内細菌やその毒素が体内に直接侵入して炎症性サイトカイン産生を誘導したり、毒素そのものが直接体内に影響を及ぼしたりすることが可能となり、誘導された炎症性サイトカインがミクログリアの活性化やトリプトファンからキヌレニンへの代謝経路を活性化することでうつや双極性障害を起こす可能性が指摘されているからである⁶⁾。具体的な細菌としては、うつ病においては *Bifidobacterium* や *Lactobacillus* の減少が認められる⁷⁾。

自閉症スペクトラム障害においても leaky gut が生じていることが多く、そのため重度の自閉症スペクトラム障害において、血中の腸内細菌由来のエンドトキシン濃度が高いことが知られている⁸⁾。このエンドトキシンにより炎症性サイトカインが誘導されることで、上述のうつと同様にそれらが脳機能への影響を及ぼしている可能性があるが、個別の細菌の影響についてはよくわかっていない。また、自閉症スペクトラム障害においても、多くの研究で腸内細菌

叢に共通の特徴がほとんど認められないが、*Bifidobacterium* が低下しているという共通点があると報告されている⁹⁾。

我々は、小児障害者歯科外来において自閉症スペクトラム障害を有する者と健常者の唾液細菌叢の比較を行ったところ、サンプル数が少ないためまだはっきりしたことは不明ではあるが、自閉症スペクトラム障害を有する者の唾液細菌叢の方が健常者のそれと比べて多様性が低い可能性があることがわかった（豊田・未発表データ）。これについては今後さらに調べていきたいと考えている。さらに、歯周病では歯周病原細菌が血液に侵入していることが知られているが、これは leaky gut と同じ状況であると考えられるため、歯周病がうつや自閉症スペクトラム障害の増悪因子となる可能性についての研究できればと考えている。

運動機能と腸内細菌叢

腸内細菌が運動機能と関連していることもわかってきている。一般に、腸内細菌の代謝産物で、プロピオン酸や酪酸など多くの短鎖脂肪酸が宿主の免疫系の発達などで重要な役割を果たしていることがわかっているが、2019年に興味深い報告があった。アスリートの腸内にはバクテロイデス門の腸内細菌がいて、腸管内にプロピオン酸を供給することでアスリートの運動能力を上げている、ということであり、実際にマウス腸管にバクテロイデス門あるいはその代謝産物のプロピオン酸を供給するとマウスの運動能力が向上したということが明らかにされた¹⁰⁾。これは腸内細菌が運動機能に影響を与えているという報告であるが、また、逆に運動が腸内細菌叢に及ぼす影響についても報告がある。例えば、食事内容には関係なく、毎日30～60分の運動を6週間続けた場合は、腸管内の酪酸産生能を有する細菌属が増加し、その後運動をやめて座位中心の生活に6週間続けると、これらの菌種の数が減り酪酸産生も低下する、ということである¹¹⁾。このように、腸内細菌叢は運動機能に影響を及ぼし、また運動に影響を受けていると言える。上述のバクテロイデス門の細菌は口腔常在菌でもあること、そして近年注目を浴びているオーラルフレイルが口腔の運動機能の低下であることから、口腔機能と口腔の常在菌叢の関連についての研究も興味深い結果を得られるのではないと思われる。

口腔細菌叢と全身疾患

口腔細菌は、嚥下に伴い腸管に届くものもいることから腸内細菌叢に影響を与える可能性があると考えられ、したがって口腔の常在菌叢と全身疾患の関係にも注目が集まってきた。その中で、まず大腸がんと *Fusobacterium nucleatum* について紹介する。*F. nucleatum* はグラム陰性偏性嫌気性桿菌で、歯垢の成熟に伴い検出され、急性壊死

性潰瘍性歯肉炎との関連が疑われている細菌であるが、大腸がん患者において*F. nucleatum* は唾液中からと大腸がん組織の両方から同じ菌株が検出されることが多いこと¹²⁾、また、術後の大腸がん再発例においても大腸がん組織からの*F. nucleatum* が有意に多く検出されることなどが報告されており¹³⁾、*F. nucleatum* が粘膜へ浸潤することと発がんの関連性について疑われているだけでなく、がん細胞が*F. nucleatum* からその増殖に必須の栄養と成長シグナル何らかの利益を得ている可能性があるのではないかと考えられている。

その他では、炎症性腸疾患における*Klebsiella pneumoniae* の役割についても報告がなされている。*K. pneumoniae* は肺炎桿菌のことであり、口腔や腸管に常在して呼吸器感染や尿路感染を起こすことがあることが知られている。本田ら¹⁴⁾ は、炎症性腸疾患の患者由来唾液中の炎症に関わるTh1細胞を顕著に増殖させる細菌を網羅的に調べたところ*K. pneumoniae* が検出され、実際にこの*K. pneumoniae* を腸炎発症マウスモデルの腸管内に定着させると、大腸菌を定着させたものではほとんど見られなかった腸管の炎症が起こったことから、*K. pneumoniae* が炎症性腸疾患の増悪因子である可能性を示唆した。ただ、実際の患者の腸管への*K. pneumoniae* 侵入や付着も証明されていないことや、健康人から分離した*K. pneumoniae* も同じ作用を有することなどから、まだ関連があるかははっきりしないままである。

以上のように、口腔細菌が腸内細菌に影響を与えることで全身の健康状態に影響している可能性があることから、口腔常在菌叢にも注目が集まってきている。我々も口腔カンジダと腸内細菌叢の関係を調べており、興味深い結果がいくつか得られているので、そこから最新のデータについて少し紹介する。口腔カンジダでは常時カンジダを嚥下していることから、口腔カンジダの実験モデルとしてマウスの胃の上部に*Candida albicans*を定着させて2週間後の腸内細菌叢を調べた。その結果、通常のマウスでは腸内細菌において偏性嫌気性菌が40～60%程度、通性嫌気性菌は5～15%程度を占めるのであったのに対し、*C. albicans*の定着したマウスでは*Lactobacillales*などの通性嫌気性菌の割合が大幅に増加して55%程度を占めるように変化した。また、それらのマウスに実験的に腸炎を誘発させたところ、*C. albicans*の定着したマウスで症状の増悪が見られた。そこで、腸管における細胞間接着因子の発現を調べてみると、*C. albicans*定着マウスではそれら因子の発現を減弱させていることが示唆されたことから、*C. albicans*の定着による腸内細菌叢の乱れが「leaky gut」を誘発している可能性があることがわかった。マウスでこのようなことが起きることから、ヒトにおいても口腔カンジダが全身の健康状態に影響を与えている可能性が考えられる。これらのメカニズムを明らかにすることで、口腔衛生の重要性をさらに訴

えることが可能になるのではないかと考えている。

おわりに

腸内細菌叢についての研究が一気に進んできたのは、次世代シーケンサーが普及しメタゲノム解析が可能となった最近のことである。腸内細菌叢の研究から、次第にそれに影響を与えている可能性がある口腔細菌叢にも注目が集まってきているが、これらの研究はまだ始まったばかりであるとも言える状況であり、今後さらに多くのことが常在菌によって影響を受けていることが明らかになっていくと思われる。口腔常在菌も、宿主に対してこれまで考えられていたことよりも多くの影響を与えている可能性が高く、今後は口腔常在菌叢についての研究がますます重要になっていくものと期待される。

参考文献

- 1) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI : An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444 : 1027-1031, 2006.
- 2) Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI : Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci* 102 : 11070-11075, 2005.
- 3) Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, De Vos WM, Brunak S, Doré J, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P : Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473 : 174-180, 2011.
- 4) Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, Van Der Ark KCH, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, De Vos WM, Cani PD : A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 23 : 107-113, 2017.
- 5) Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska

- N, Prifti E, Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chilloux J, Hoyles L, Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K, Le Mouhaër S, Cotillard A, Kennedy SP, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Galleron N, Batto JM, Renault P, Zucker JD, Ehrlich SD, Blottière H, Leclerc M, Juste C, De Wouters T, Lepage P : Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity : Relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut 65 : 426-436, 2016.
- 6) Kunugi H : うつ病・自閉症と腸内細菌叢. J Intest Microbiol 32 : 7-13, 2018.
- 7) Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Ota M, Koga N, Hattori K, Kunugi H : Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. J Affect Disord 202 : 254-257, 2016.
- 8) Emanuele E, Orsi P, Boso M, Broglia D, Brondino N, Barale F, di Nemi SU, Politi P : Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. Neurosci Lett 471 : 162-165, 2010.
- 9) 井上亮 : 腸内細菌叢と自閉症スペクトラム. in ヒトマイクロバイオーーム vol.2 (ed. 服部正平) 383-391, (2020).
- 10) Scheiman J, Lubert 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, Kostic AD : Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. Nat Med 25 : 1104-1109, 2019.
- 11) Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, Holscher HD, Woods JA : Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. Med Sci Sports Exerc 50 : 747-757, 2018.
- 12) Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, Sugi Y, Arimoto J, Umezawa S, Uchiyama S, Matsumoto M, Nakajima A : Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. Gut 68 : 1335-1337, 2019.
- 13) Yu TC, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, Fang JY : *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. Cell 170 : 548-563.e16, 2017.
- 14) Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaïss CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M, Honda K : Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and Inflammation. Science 365 : 359-365, 2017.