



特集

# マイクロバイオーーム

## 細菌に満ちた私

人はひとりぼっちでは生きていけない——。社会の相互扶助の話ではない。我々の体内にすむ膨大な数の細菌が、マイクロバイオーームというまとまりをなし、ヒトの細胞とやり取りをしながら、私たちの身体の生理機能をコントロールしている。その持ちつ持たれつの様子は、究極のソーシャルネットと呼ぶにふさわしい（40ページ）。

細菌の持つ遺伝子をひとまとめにして調べるメタゲノム解析という研究手法によって、ヒトのマイクロバイオーーム

の正体が明らかにされようとしている。腸内細菌などの構成パターンは、人によって千差万別で、1人として同じものはない。細菌は我々と一体を成して個性を演出している（50ページ）。こうした体内の細菌の状態が、ヒトの健康にとどまらず、心や精神の状態にも影響を与えているらしいこともわかってきた（58ページ）。ヒトと細菌をトータルで捉えるマイクロバイオーームの研究は、旧来の人間観を変えつつある。

# 究極の ソーシャルネット

人体には自身の細胞の10倍もの数の細菌が存在し、複雑な生態系を構築している  
この生態系の異常が、肥満や自己免疫疾患の増加につながっている可能性がある

J. アッカーマン (サイエンスライター)

かつて生物学者は、ヒトは生理学的に独立した存在であり、自らの体内活動を完全に制御する能力を持つと考えていた。食物を消化したり、栄養素によって身体の組織や器官を動かしたり、修復したりするには酵素が必要だが、これらはすべて自分で作っている。空腹や満腹といった身体の状態を知らせるシグナルは自身の組織が伝えている。また、免疫系は、危険な微生物、つまり病原体を認識して攻撃する一方で、自己の組織への攻撃は控える方法を自

ら学んでいる——そう考えられていた。

しかしここ10年前後で、人体は結局のところ、自分できっちり何でもこなしているわけではなく、それほど独立した存在でもないことがわかってきた。人体はむしろ複雑な生態系のようなもので、皮膚や生殖器、口、とりわけ腸にいる何兆もの細菌や微生物を合わせた社会的ネットワークと見なすことができる。実際、人体の中にある細胞の大部分はヒトのものですらない。人体にはヒトの細胞の10倍もの数の

細菌がいるのだ。

このような微生物の生態系は「マイクロバイーム」や「細菌叢(そう)」と呼ばれている。そこに含まれる細菌やその遺伝子は、人間にとって危険なものではなく、消化から免疫応答に至る基本的な生理機能を助けてくれる、極めて重要な存在になっている。

人体の自律性とはそんなものだ。

生物学者は人体で最も一般的な微生物の特性を着々と明らかにしてきた。最近では、これら住人が持つ特有の作

用もわかり始めている。その研究過程で、人体はどう機能しているのか、また、なぜ肥満や自己免疫疾患といった現代病が増えているのかについて、新たな見方が浮かび上がっている。

### 人体というコミュニティ

普通、体内の微生物と聞いてまず思い浮かべるのは病原体だ。科学者は長年、もっぱらこれら有害な菌だけを研究し、無害な微生物の重要性を無視してきた。

カリフォルニア工科大学の生物学者マズマニアン(Sarkis K. Mazmanian)は、その理由は私たちのねじ曲がった世界観にあると主張する。「人間は、自分の健康に必要なすべての機能を持っていると自惚れがちだ」とマズマニアンは言う。「だが、微生物が外来のものであり、一生、それを取り込み続けるからといって、我々の身体他の部分に比べて重要でないということにはならない」。

事実、人間はみな、最初はまったく微生物がない状態で生を受けても、すぐにマイクロバイオーームを持つことになる。みなそれぞれが周囲の環境から、独自の共生微生物のコミュニティを獲得する(共生を意味する英語の commensalは、「食卓を共にする」

という意味のラテン語から来ている)。

子宮には通常、細菌がないので、新生児は最初、無菌であり、共生微生物とは無縁だ。だが、産道をくぐり抜ける際に、母親の共生微生物が身体に付いて増え始める。子どもが母乳を飲んだり、満ち足りた両親や祖父母、兄弟や友だちに接する間に、微生物王国は急速に拡大する。シーツや毛布、さらにはペットとの日常的な接触でも、もちろん増える。乳児期後期には、地球上で最も複雑な微生物生態系を抱えるまでになる。

ここ5年ほど、こうした内なる生態系の実態を解明するための研究が行われてきた。この研究は極めて難しいものだった。例えば腸内細菌は、菌が密集した酸素のない環境で成長するように進化しているため、ほとんどの種がシャーレに移すとうまく培養できない。

しかし研究者は解決策を見いだした。微生物そのものではなく、微生物の持つ遺伝情報、すなわちDNAとRNAの鎖を調べるのだ。DNAとRNAは酸素のある普通の実験室環境で扱えるので、研究者は身体から微生物のサンプルを採取し、遺伝物質を抽出して結果を解析できる。

共生菌にはどの種にも識別可能な特徴がある。細胞のタンパク質合成装置

であるリボソームに含まれる特定のRNA分子の遺伝子(16SリボソームRNA遺伝子)が種ごとに異なるのだ。この遺伝子の配列を解読することによって、研究者はヒトのマイクロバイオーーム全体のカタログを作っている。こうして私たちの体内にどのような微生物がいて、その構成が個人によって具体的にどう違うのかを調べることができる。

次は、微生物集団から見つかったリボソーム以外の遺伝子を解析し、そのどれがヒトで活性化(発現)し、機能しているのかを突き止める。この作業も非常に難しい。微生物の種類が多すぎて、それらの遺伝子が抽出過程で混ざってしまうからだ。細菌由来のある遺伝子について、体内で発現しているかどうかを調べることは比較的簡単だが、その遺伝子がどの細菌のものなのかを特定するのは難しい。

だが幸い、今世紀最初の10年間で、かつてないほど強力なコンピューターや超高速の遺伝子配列解読装置(シーケンサー)が開発されたおかげで、以前は不可能だった分類や解析が、何とか実行可能になった。

米国と欧州の異なる2つの研究グループは、この新技術を利用して人体にある細菌遺伝子をリストアップした。2010年前半には欧州のグループが、ヒトの消化器にいる微生物の遺伝子の数を調べて発表した。その数は330万個で(微生物は1000種類以上)、ヒトゲノムに存在する遺伝子2万~2万5000個の約150倍に相当する。

ヒトのマイクロバイオーームの実態を調べた研究から、数々の驚くべき事実がわかってきた。例えばマイクロバイオーームの構成が同じ人間はいない。一卵性双生児でも異なる。

この発見は、ヒトゲノム計画で浮かび上がった謎を解明するのに役立つかもしれない。この計画によって世界中すべての人間のDNAは、99.9%同じ

であることが確認されている。私たち1人1人の運命や健康、もしかしたら一部の行動も、私たち自身の遺伝子よりもマイクロバイオーームの遺伝子の多様性に関係があるかもしれない。

また、マイクロバイオーームに含まれる微生物の数や種類は人によって大きく異なるものの、有益な細菌遺伝子のうち基本的なものは、由来する細菌が違っていても、多くの人で共通している。

しかし、非常に有益な細菌でも、それが本来いないはずの場所に紛れ込んでしまうと重い病気を引き起こす場合がある。例えば、血液に入り込むと敗血症を、臓器を覆う膜状組織に感染すると腹膜炎を引き起こしたりする。

### 善玉菌の意外な働き

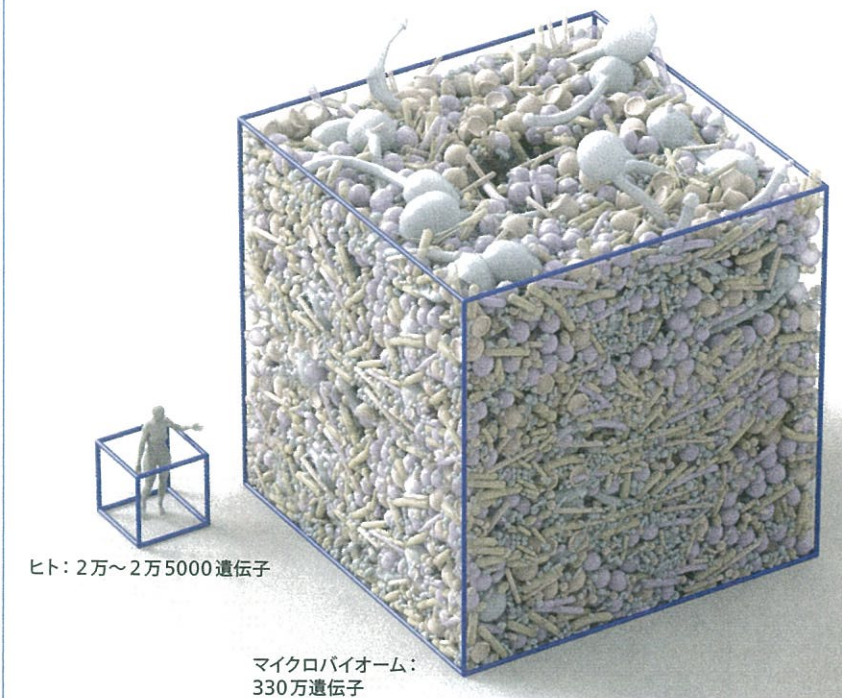
微生物がヒトの役に立っているかもしれないことが少しずつわかり始めたのは数十年前で、動物の腸での消化とビタミンの生産に関する研究が発端だった。1980年代には、人体の組織にビタミンB<sub>12</sub>が欠かせず、特に細胞でのエネルギー生産やDNA合成、脂肪酸の生成に必要なものであること、このビタミンを一から作り出すのに必要な酵素は細菌にしか合成できないことがわかっていった。

また、本来はヒトが消化できずに体外に排出されるある種食物成分を腸内細菌が分解していることもかなり前から知られていた。しかし、ある2つの共生菌が特に、消化と食欲の制御の両方に重要な役割を果たしているという興味深い事実が明らかになったのは、わずかここ数年のことだ。

有益な微生物の代表例は、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)だ。炭水化物を分解する能力が非常に優れていて、多くの植物性食品に含まれる大きな多糖類を、ブドウ糖などの小さくて単純で消化のしやすい糖類に分解できる。

## 頼れる存在——人体にあるヒト以外の遺伝子

ヒトの体内や皮膚にすみついている善玉菌の遺伝子の総合計は、私たちが両親から受け継いだ遺伝子の数をはるかに上回る。どの細菌遺伝子が宿主であるヒトにどう役立っているのか、詳しい説明が進んでいる。



ヒト: 2万~2万5000 遺伝子

マイクロバイオーーム: 330万遺伝子

ヒトゲノムには、このような多糖類を分解する酵素の遺伝子がほとんどないが、テタイオタオミクロン菌のゲノムには、植物の糖類を分解する酵素の遺伝子が260種類以上コードされている。そのおかげで人間は、オレンジやリンゴ、ジャガイモや小麦胚芽といった食品から栄養素を効率的に吸収することができる。

テタイオタオミクロン菌は、宿主とどのように相互作用し、栄養分を提供しているのだろうか。完全な無菌状態で育ちマイクロバイオーームを持たないマウスに、この細菌だけを与えた研究から、興味深い結果が得られた。2005年、ワシントン大学(セントルイス)の研究チームは、テタイオタオミクロン菌が多糖類を消費して生きていることを報告した。この細菌は発酵によって多

糖類から短鎖脂肪酸を作り出し(排泄物にあたる)、この短鎖脂肪酸がマウスのエネルギー源となる。

このようにして細菌は、オートブラン(オーツ麦のふすま)に含まれる食物繊維のような、通常なら消化できないタイプの炭水化物からもカロリーを取り出してくれる(実際、完全な無菌状態のネズミが、健康なマイクロバイオーームを持つネズミと同じように体重を増やすには、カロリーを30%以上多く摂取しなければならない)。

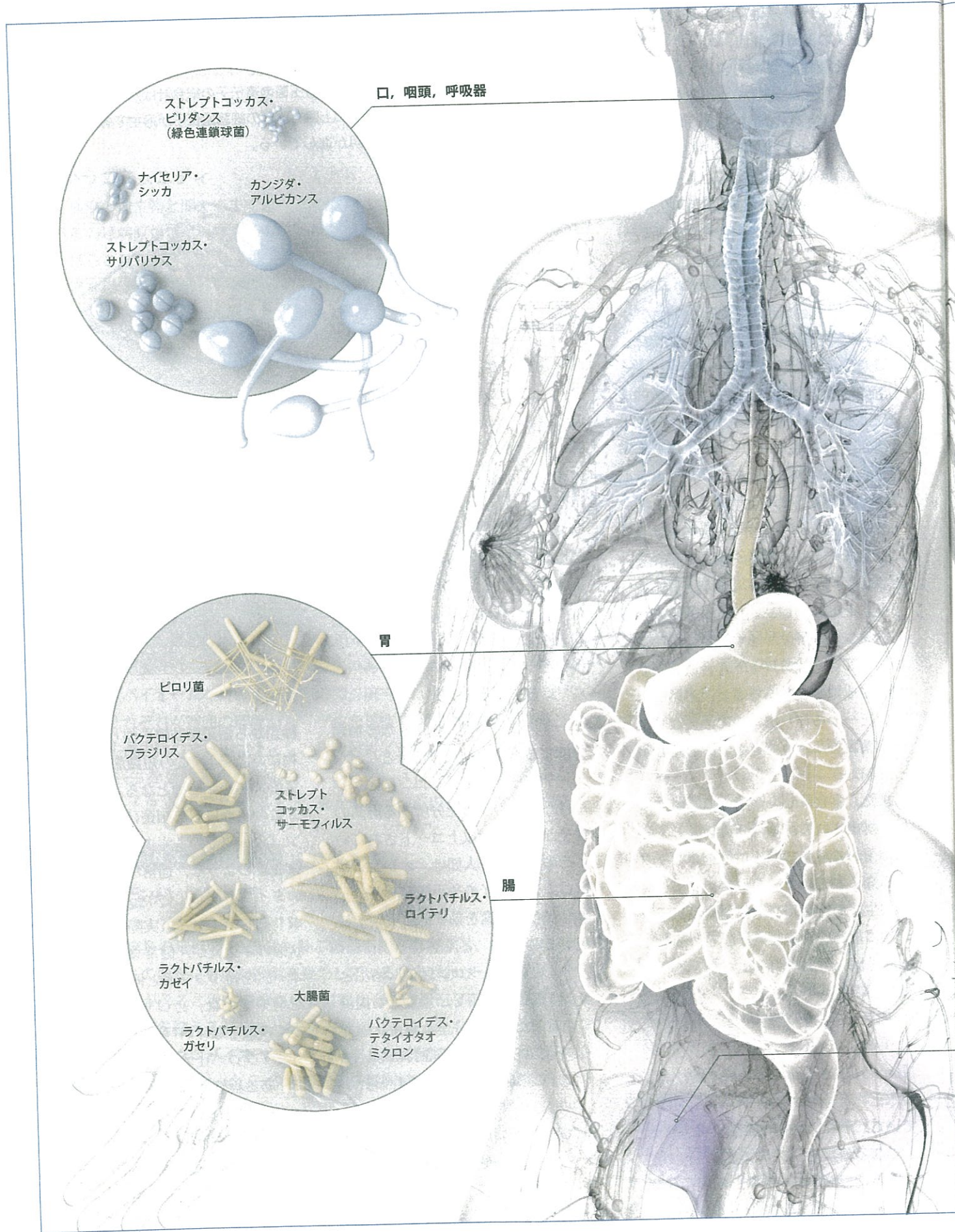
マイクロバイオーームの研究のおかげで、ある程度名誉回復を成した細菌もいる。ピロリ菌(*Helicobacter Pylori*)だ。1980年代、オーストラリアの医師マーシャル(Barry Marshall)とウォーレン(Robin Warren)が、消化性潰瘍を引き起こす原因病原体と名

(46ページに続く)

## KEY CONCEPTS

### 健康の陰の立役者

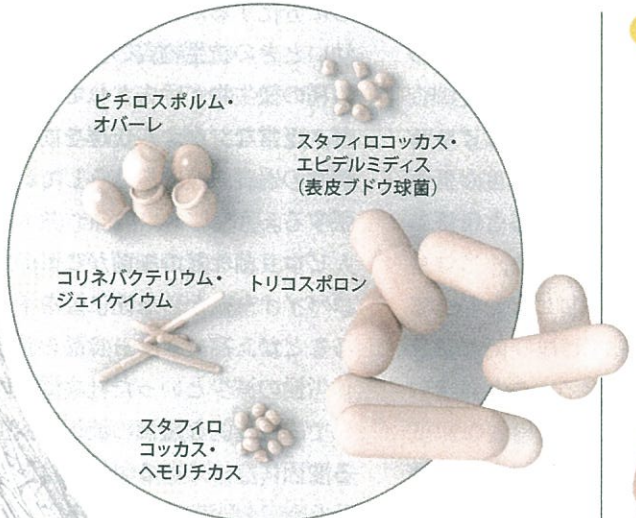
- 人体には、自身の細胞の10倍にも及ぶ細菌細胞が存在する。これらの微生物が私たちの健康に有用な役割を果たしていることがわかってきた。
- 私たちの身体が作ることでできない有益な化合物の遺伝子を持つ細菌や、過剰な免疫反応を抑える細菌などだ。
- このような「マイクロバイオーーム」を構成する全細菌遺伝子の詳しいカタログを作ることが、コンピューターと遺伝子配列解読技術の進歩によって可能になってきている。
- 残念なことに、人間の生活の変化(とりわけ抗生物質の使用)によって有益な微生物が消えてしまい、その結果、自己免疫疾患や肥満が増加している可能性がある。



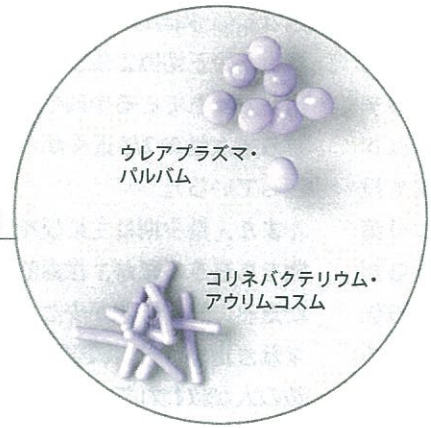
### 多様な共生菌とその役割

人間の身体には体内外のあらゆるところにさまざまな微生物がすんでいる。これらの微生物が存在するおかげで、病原菌が体内に侵入しにくくなるなど、宿主であるヒトの健康が保たれ

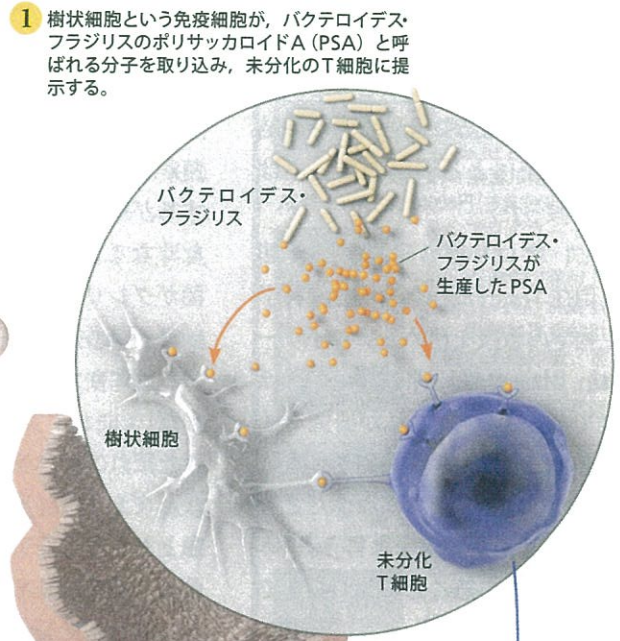
ている。バクテロイデス・フラジリスなどの細菌は、免疫系の発達と制御を助けるといった、特定の有益な機能も果たしている (右下)。



皮膚

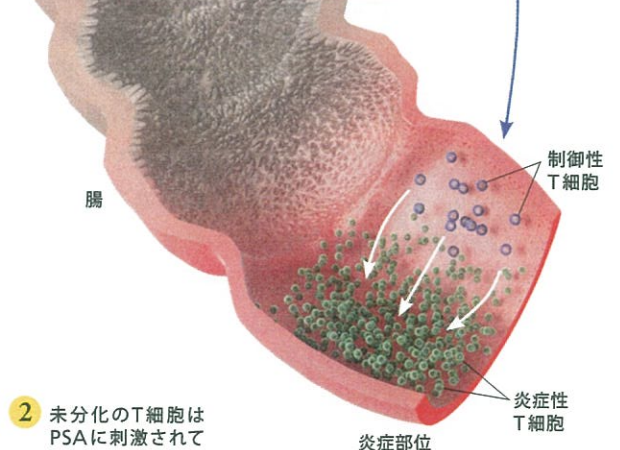


泌尿器, 生殖器



1

樹状細胞という免疫細胞が、バクテロイデス・フラジリスのポリサッカロイドA (PSA) と呼ばれる分子を取り込み、未分化のT細胞に提示する。



2

未分化のT細胞はPSAに刺激されて制御性T細胞になり、炎症性T細胞に攻撃を止めさせる物質を生産する。

#### 微生物が身体に役立つ例とその仕組み

無菌条件で育てたマウスの研究から、バクテロイデス・フラジリスが腸の健康を維持する上で欠かせないことがわかった。ある実験で、多糖類のポリサッカライドA (PSA) を生産するバクテロイデス・フラジリス株を与えられた無菌マウスは、腸の炎症 (大腸炎) が抑えられたが、PSAを生産しない菌株を与えたマウスは慢性腸炎を起こした。こうして、PSAの存在が制御性T細胞の生産を促し、これが炎症性T細胞の活動を抑制して炎症を抑えることが明らかになった。

SOURCE: "INSIDE THE MICROBIAL AND IMMUNE LABYRINTH: GUT MICROBES, FRIENDS OR FIENDS?" BY WARREN STROBER, IN NATURE MEDICINE, VOL. 16, 2010 (B. fragilis case study); ILLUSTRATION BY BRYAN CHRISTIE

指したピロリ菌は、胃の酸性環境でも繁殖していると考えられる数少ない細菌の1つだ。

非ステロイド抗炎症薬（抗炎症鎮痛薬）の継続的な使用が消化性潰瘍の一般的な原因となっていることはかねて知られていたが、細菌がその発生を促すという発見は驚きだった。以降、消化性潰瘍の標準的な治療法として抗生物質が使われるようになった。その結果、ピロリ菌による潰瘍の発生率は50%以上減った。

しかし、ピロリ菌の研究を25年間続け、現在ニューヨーク大学で内科学と微生物学の教授を務めるブレイザー（Martin Blaser）は、問題はそれほど単純でないと言う。「私が研究を始めたとき、私もほかの人と同じようにピロリ菌のことをただの病原体だと考えていた」とブレイザーは言う。「本当は共生細菌であることに気づくまでに数年かかった」。

ブレイザーらは1998年、大半の人でピロリ菌は胃酸の量の調整を助け、自分自身と宿主に適した環境を作り出すことで人体の役に立っているという研究結果を発表した。例えば、胃酸の分泌量がピロリ菌の繁殖には多すぎる場合、cagAという遺伝子を持つピロリ菌株が、胃酸を減らすよう指示するタンパク質を作り始める。しかし、感受性の高い人にとってcagAには、潰瘍を引き起こすという望ましくない副作用がある。そのためにピロリ菌は悪玉菌とされた（48ページの編集部ノート）。

10年後、ブレイザーはピロリ菌には胃酸を制御する以外にも別の働きがあることを示唆する研究成果を発表した。胃では食欲に関係する2つのホルモンが作られていることがかねて知られていた。その1つであるグレリンは、食事をする必要を脳に教え、もう1つのレプチンは、腹がいっぱいでそれ以

上の食べ物が必要ないことを伝える。

「朝起きたときに空腹を感じるの、グレリン濃度が高いからだ」と、ブレイザーは言う。「このホルモンがあなたに食事をするように伝えている。朝食を食べるとグレリンは低下する」。科学者はこれを「食後減少」と呼ぶ。

ブレイザーらは昨年、ピロリ菌の保菌者とそうでない人で、食事の前後のグレリン濃度がどう変化するかを調査し発表した。結果は明快で、「ピロリ菌がいると食後にグレリン濃度が低下するが、ピロリ菌を除菌すると低下しなくなる」という。「つまり、ピロリ菌がグレリン濃度の制御にかかわっている可能性がある」。ピロリ菌が食欲の制御にかかわっているかもしれないのだ。

ただ、メカニズムはまだほとんどわかっていない。92人の退役軍人を対象としたその研究では、ピロリ菌の保菌者を抗生物質で除菌すると、もともとピロリ菌を持っていない人に比べて体重が増えることが示された。その理由として、グレリン濃度が下がるべき時も高いままになり、空腹を感じる時間が長くなって食べすぎた可能性が考えられる。

### 消えゆく共生菌

2～3世代前には、80%以上の米国人がこのピロリ菌を持っていた。現在は、米国人の子どもでピロリ菌を持つ割合は6%に満たない。「今や子どもの世代はグレリンを制御するピロリ菌を持たずに育っている」とブレイザーは言う。

さらに、大量の抗生物質を何度も投与されてきた子どもたちは、ピロリ菌以外の微生物の構成も変化しているだろう。米国の子どもの大部分は15歳になるまでに、ある1つの病気のために繰り返し抗生物質の投与を受ける。中耳炎だ。

ブレイザーは、幼児が抗生物質によ

る治療を受けることが増えたため、子どもたちの腸内細菌叢の構成が変化してきており、これが子どもの肥満の増加につながっている可能性がある」と推測している。マイクロバイームを構成する細菌の影響で、ある種の幹細胞が、脂肪細胞と筋細胞や骨細胞のどちらに分化するかが決まると考えている。幼いときの抗生物質の投与によってある種の微生物が除去されてしまうことが、正常なシグナル伝達を妨げ、脂肪細胞の過剰生産をもたらしている」と主張する。

ピロリ菌などの細菌がヒトのマイクロバイームから急速に姿を消していることが、高カロリー食品の普及や肉体労働の減少といった社会的傾向と並んで、世界的な肥満の流行を後押しする要因になっている可能性はあるのだろうか。「肥満をもたらす主要因なのか、それとも一要素にすぎないのかは、まだわかっていない」とブレイザーは言う。「しかし、影響は小さくないと思う」。

ヒトのマイクロバイームがかつてないほど破壊されてしまった要因は、抗生物質の普及以外にもあるとブレイザーはみる。20世紀を通じて人間の生活が大きく変化してきたことも、同じように関係しているという。ここ数十年間、帝王切開で生まれてくる子どもは劇的に増えており、当然ながら母親の産道で重要な細菌をまったく得られない（米国では、全新生児の30%以上が帝王切開で生まれ、一人っ子政策がとられている中国では、都市部に暮らす女性の2/3近くが帝王切開で出産している）。

また、幼少期は主に兄や姉から微生物をもらうのだが、世界的に小家族化が進み、兄弟姉妹が少なくなっている。また、水がきれいになったおかげで大勢の人が救われてきたが、これはマイクロバイームにとっては痛手だ。人間が接する細菌の種類は減り、微生物

## 20世紀のライフスタイルの変化によって 人体にいる有益な細菌が姿を消しつつある

世界がますます貧弱になっていく中で生まれ育つ人間の数が急激に増えているのだ。

### 免疫のバランスを保つ

テタイオタオミクロン菌やピロリ菌の研究からもわかるように、これらの細菌が体内で何をしているのかという最も基本的な問いについてさえ、その答えは複雑だ。さらに踏み込んで、人体がこれらよそ者にどう反応しているのかという質問に対する答えは、さらに複雑になる。

これまでの知見の教えるところでは、免疫系には自分の細胞（自己）と遺伝的に異なる細胞（非自己）を区別する仕組みがある。免疫系の防御分子と無数の侵入者との間で常に戦闘が繰り返されている。ではなぜ、例えば腸で、何兆個もの細菌とヒトの免疫細胞との激しい戦いが起きていないのだろうか。これはまだ解明されていない免疫学の最大の謎の1つだ。

数少ない手がかりから、マイクロバイームとヒトの免疫細胞の間のバランスは約20万年もかけて調整されてきたという興味深い見方が浮かび上がってきた。免疫系は、活発になりすぎて自分自身の組織を攻撃したり、手をゆるめすぎて危険な病原体を認識し損なったりすることがないように、非常に長い時間をかけてチェック機構やバランス調整システムをいくつも進化させてきた。

例えばT細胞は、体内へ侵入してきた微生物を認識して攻撃するほか、病原体に感染したときの全身の炎症反応（腫れや赤み、発熱など）を引き起こす主要な役割を果たしている。だが、身体はT細胞の生産を増やした直後から、「制御性T細胞」を作り始める。

その主な機能は、炎症を誘導するT細胞（炎症性T細胞）の活動を抑制することだと考えられている。

通常、制御性T細胞は炎症性T細胞の活動が活発になる前に働き始める。「問題は、これらの炎症性T細胞が病原体と戦うのに使う毒性化合物の放出などのメカニズムがしばしば、結果的に自分自身の組織を激しく攻撃してしまうことだ」とカリフォルニア工科大学のマズマニアンは言う。

幸い、制御性T細胞が炎症性T細胞を抑制するタンパク質を生産するので、正味の効果としては炎症は抑えられ、自身の細胞や組織は免疫系の攻撃から守られる。攻撃的なT細胞とより寛容な制御性T細胞のバランスがうまく保たれている限り、身体は健康だ。

研究者は長年、このチェックとバランスのシステムはすべて免疫系が自前で作り出したものだと考えてきた。しかし、健康で成熟した免疫系が、ここでも有益な共生菌を頼りにしていることをマズマニアンらは明らかにしつつある。これもまた、ヒトが自分の運命のごく一部しか支配下に置けないことを示す例だ。

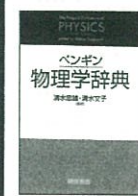
「細菌がヒトの免疫機能を向上しているという考えは、従来のドグマには反している」とマズマニアンは言う。「しかし構図は非常にはっきりしている。共生生物は免疫系が機能するための陰の立役者となっている」。

マズマニアンらカリフォルニア工科大学のチームは、70～80%の人間に存在するバクテロイデス・フラジリス（*Bacteroides fragilis*）という一般的な細菌が、炎症を抑える側の細胞を増員することによって、免疫系のバランスを保つのに役立っていることを発見した。彼らは、無菌マウスで制御性T

# 朝倉書店

## ペンギン物理学辞典

■ J.P.カルラン編 清水忠雄・清水文子監訳  
A5判 528頁 定価9660円(本体9200円) (13106-2)



一般物理学はもとより、量子論・相対論・物理化学・宇宙論・医療物理・情報科学・光学・音響学から機械・電子工学までの4600語につき、初学者でも理解できるよう解説。

## 基礎数理講座6 Rで学ぶ統計解析

■ 伏見正則・逆瀬川浩孝著  
A5判 248頁 定価4095円(本体3900円) (11781-3)



Rのプログラムを必要に応じ示し、例・問題を多用しながら、詳説した教科書。[内容] 記述統計解析/実験的推測統計/確率論の基礎知識/推測統計の確率モデル、標本分布/統計的推定問題/他

## 地球と宇宙の化学事典

■ 日本地球化学会編  
A5判 472頁 定価12600円(本体12000円) (16057-4)



地球および宇宙のさまざまな事象を化学的観点から解明しようとする地球惑星化学の、最新の情報を網羅する約300のキーワードを厳選し、基礎からわかりやすく理解できるように解説した。

## 因説人類の歴史(別巻) 古代の科学と技術 一世界を創った70の大発明

■ 西秋良宏編訳  
B4変判 308頁 定価15750円(本体15000円) (53551-8)



古代に源を発し現代に生き続ける発明の数々を解説。[内容] 技術(石器、火、鉄他) 住居・生業(家具、灯り、調理他) 運搬(道、橋、船他) 狩猟・戦闘・スポーツ、芸術・科学、身体装飾(宝飾品、香水、娯楽他)

## 自然災害の予測と対策 一地形・地盤条件を基礎として

■ 水谷武司著  
A5判 320頁 定価6090円(本体5800円) (16061-1)



地震・火山噴火・気象・土砂災害など自然災害の全体を対象とし、地域土地環境に基づいた災害危険予測の方法ならびに対応の基本を、災害種類ごとに整理して詳説し、防災具体例も明示。

〒162-8707 東京都新宿区新小川町6-29  
TEL (03) 3260-7631 FAX (03) 3260-0180  
http://www.asakura.co.jp  
(ISBN) は 978-4-254- を省略

<資料請求番号47>

細胞の機能が低下して免疫系がうまく働かないことに気づき、研究を始めた。フラジリス菌をマウスに投与したところ、炎症性T細胞と炎症を抑えるT細胞のバランスが回復し、マウスの免疫系が正常に機能するようになった。

だが、どのようにして? 1990年代初め、研究者は免疫系がフラジリス菌を認識する際の目印となる、菌の表面に突き出ているいくつかの糖分子についての特性を解析し始めた。マズマニアンらは2005年、これらの分子のうちポリサッカライドA (PSA) と呼ばれる多糖が、免疫系の成熟を促すことを示した。その後さらに、PSAが免疫系に制御性T細胞の産生を促し、この制御性T細胞が炎症性T細胞にフラジリス菌を攻撃せず放っておくよう指示していることを明らかにした。PSAを持たないフラジリス菌株は、免疫細胞から病原体と見なされ攻撃されるので、腸の粘膜内層では生き延びることはできない。

2011年にマズマニアンらは、この効果をもたらす分子メカニズム全体の詳細に関する研究を*Science*誌に発表した。微生物と哺乳類の相利共生(互いに利益を受ける共生関係)に関する分子メカニズムが明らかになったのは、それが初めてだった。

マズマニアンは「フラジリス菌は、私たち自身のDNAではなぜか得られないような非常に有益な効果をもたらしてくれる」と言う。「フラジリス菌はさまざまな方法でヒトの免疫系を勝手に使い、免疫系を乗っ取っている」。ただ病原体とは異なり、このハイジャック行為はヒトの免疫系の働きを妨げたり低下させるのではなく、むしろ手助けをしている。

免疫系に同じような影響を及ぼしている微生物はほかにもいるだろうとマズマニアンは指摘する。「これは最初の例にすぎない。間違いなく、他にもどんどん出てくるだろう」。

だが残念なことに、近年のライフスタイルの変化によって、フラジリス菌もまたピロリ菌のように姿を消しつつある。「我々が短期間で社会を大きく変えたため、微生物界とヒトとの関係は一変してしまった」と、マズマニアンは言う。「感染性の病原体を遠ざけようとするあまり、有益な生物との関係まで変えてしまったようだ。目的はよかったのだが、代償も伴った」。

フラジリス菌に関していうと、その代償は自己免疫疾患の大幅な増加かもしれない。PSAがなく、免疫系に制御性T細胞の産生を促す指示がいかないと、攻撃的なT細胞は手当たり次第にすべての細胞を攻撃し始め、自分自身の組織も対象になる。

マズマニアンは、クローン病や1型糖尿病、多発性硬化症のような自己免疫疾患の罹患率がこのところ7~8倍にも増えているのは、有益な微生物の減少と関係があると強く主張する。

「これらの病気にはみな、遺伝的要素も環境的要素もある」とマズマニアンは言う。「環境的要素とは微生物のことで、その変化が人間の免疫系に影響を及ぼしている」。私たちの生活の変化とともに微生物の構成が変わり、フラジリス菌などの抗炎症性作用を持つ微生物も減った。その結果、制御性T細胞は十分に作られなくなった。こ

の変化が、遺伝的に自己免疫疾患になりやすい人々での発症の増加につながったのかもしれない。

もっとも、これは仮説だ。今の研究段階では、微生物の感染が減ったことと免疫疾患が増えたこととの間に相関は見られるが、あくまで相関にすぎない。まさに肥満の問題と同じで、どちらが原因でどちらが結果かを知るの難しいだろう。

共生菌が失われたために、自己免疫疾患と肥満の割合が急増したのかもしれないし、自己免疫疾患と肥満が増えたことで、これらの常在菌に適さない環境が作られたのかもしれない。

マズマニアンは前者が正しいと確信している。すなわち腸内細菌叢の変化が、免疫疾患の大幅な増加につながったと考えている。それでも、「私たち科学者には、これらの相関を研究し、その根底にあるメカニズムを解き明かして因果関係があることを証明する責任がある」と、マズマニアンは言う。「それが、私たちのこれからの仕事だ」。

(翻訳協力:千葉啓恵)

#### 編集部ノート

cagA 遺伝子を持つピロリ菌は持たないピロリ菌に比べて発がんリスクが高く、日本人にいるピロリ菌の多くはcagA 遺伝子を持つ。

著者 Jennifer Ackerman

受賞歴もあるサイエンスライターで、近著に『なぜの科学 もっと身近な病の生態』(2011年、早川書房)がある。現在は鳥類の知性に関する本を執筆している。

原題名

The Ultimate Social Network (SCIENTIFIC AMERICAN June 2012)

もっと知るには…

WHO ARE WE? INDIGENOUS MICROBES AND THE ECOLOGY OF HUMAN DISEASES. Martin J. Blaser in *EMBO Reports*, Vol. 7, No. 10, pages 956-960; October 2006. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618379](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618379)

A HUMAN GUT MICROBIAL GENE CATALOGUE ESTABLISHED BY METAGENOMIC SEQUENCING. Junjie Qin et al. in *Nature*, Vol. 464, pages 59-65; March 4, 2010.

HAS THE MICROBIOTA PLAYED A CRITICAL ROLE IN THE EVOLUTION OF THE ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM? Yun Kyung Lee and Sarkis K. Mazmanian in *Science*, Vol. 330, pages 1768-1773; December 24, 2010. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159383](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159383)



別冊日経サイエンス 186 SCIENTIFIC AMERICAN 日本版

# 実在とは何か?

日経サイエンス編集部 編

宇宙論、統一理論、量子力学といった現代物理学の主要テーマに関し、「実在」をキーワードに、最近の研究が示唆する新たな描像に迫る。科学者がどのようにアプローチしているかを解説するとともにその方法論や思考方法の変化をめぐる歴史的背景も紹介する。

最新刊



別冊日経サイエンス SCIENTIFIC AMERICAN 日本版

## 実在とは何か?

日経サイエンス編集部 編

マルチバースは実在するのか?

反逆児サスキンドに聞く  
物理で実在は語れるか?

数学が世界を説明する理由

ホーキングが語る  
究極理論の見果てぬ夢

統一理論の父  
ワインバーグに聞く

存在確率マイナス1

時空の原子を追う  
ループ量子重力理論

ホログラフィック宇宙を  
検証する

日経サイエンス社

定価: 本体2000円+税

●A4変型判 ●144頁 ●2100円(税込) ISBN978-4-532-51186-9 お近くの書店、またはネット書店でお求めください。  
発行: 日経サイエンス社 発売: 日本経済新聞出版社 <http://www.nikkei-science.com/>

# 個人差を生む マイクロバイオーム

細菌叢をまとめて調べるメタゲノム解析により、その全体像が浮かび上がってきた人間はそれぞれ固有の細菌叢を持つため、その違いは個人識別にも使えるマイクロバイオームは生活や健康状態を反映したその人の個性を表している

服部正平 (東京大学)

地球に生息する微生物、その大多数を占める真正細菌（以降、細菌と称す）の総数は $10^{30}$ と見積もられている。これは重さにして $5 \times 10^{17}$ gにもなる。一方、現在の人間（約70億人）の総重量は $4 \times 10^{14}$ gであり、細菌の方が約1000倍重い。「地球は細菌の惑星である」といっても過言ではない。

細菌は海や土壌、温泉など様々な環境に生息するが、人体も（ほかの動植物も）例外ではない。人体の細菌は「常在菌（commensal bacteria または commensals）」と呼ばれ、コレラ菌など一過的に体に侵入して感染症を引き起こす「病原菌（pathogens）」と

区別される。常在菌は病原性を示さず、私たちの誕生とともに体に生息し始め、一生を共にする。

常在菌のすみかは口腔、鼻腔、胃、小腸・大腸、皮膚、膣など全身に及ぶ。人体にはおおよそ $10^{15}$ 個（1000兆個）の常在菌が生息し、この数はヒト細胞数（約60兆個）の10倍以上になる。

常在菌の種類は1000種前後と見積もられている。常在菌の種類や菌数、組成比は生息する部位によって異なり、それぞれ固有の細菌集団である細菌叢（マイクロバイオーム）を形成している。それぞれの細菌叢を口腔細菌叢や腸内細菌叢などと呼ぶ。特に胃、小腸、

大腸などの消化管にすむ細菌叢は、小腸から大腸に向かうにつれて、その細菌数と細菌種が増加する。最も多くの種類と数の細菌が生息する大腸には、糞便1g当たり約 $10^{12}$ 個（1兆個）の腸内細菌がいる（右ページの図）。

常在菌叢はヒトの健康と密接に関係する。例えば、腸内細菌叢は食事成分を代謝してビタミンなどの栄養素をヒトに供給したり、ヒト細胞の成熟化に必須であったり、感染防御に働くなど、元来は宿主の恒常性や健康維持に不可欠な存在である。

一方で、その破綻である細菌叢の乱れは様々な病気に直結する。例えば、口腔細菌は歯周病に関係し、潰瘍性大腸炎などの消化器系疾患やアレルギーなどには腸内細菌が関与している。だが、ヒトの健康や病気にどんな細菌がどのように関与しているのか、さらには細菌叢の全体像も十分にわかっていない。その大きな理由は、常在菌叢がこれまでの解析技術では解明できないほど複雑すぎるからである。

しかしながら、次世代シーケンサー（遺伝子配列解読装置）に代表される

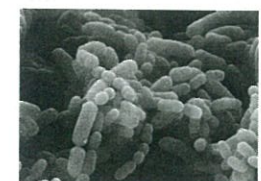


代表的な腸管の常在菌であるラクトバチルス

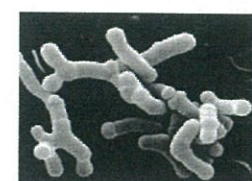
ヒトの消化管と腸内細菌  
生息する体内の部位によって常在菌の種類や組成比、菌の数は異なり、それぞれの場所で細菌叢を形成している。



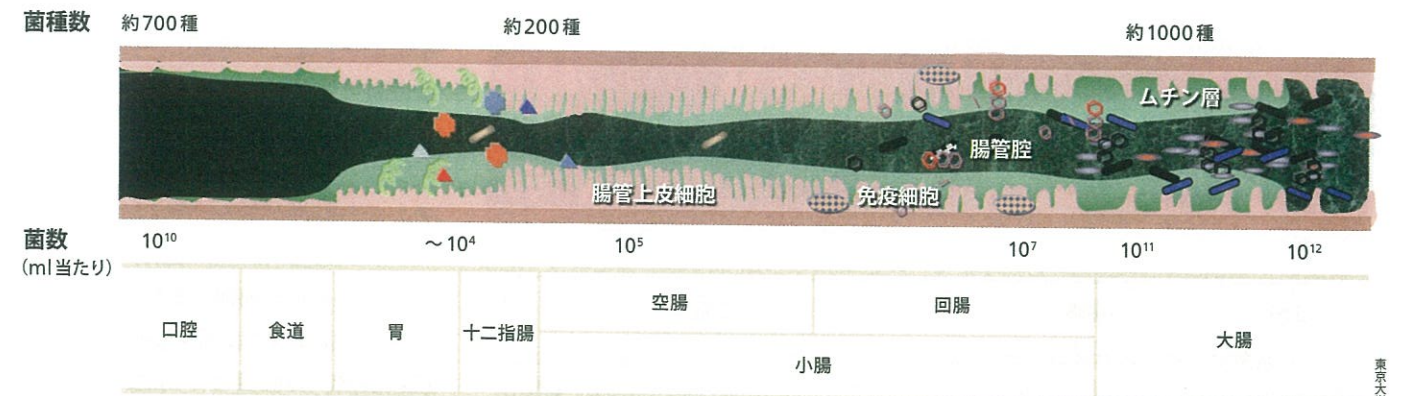
ピロリ菌



ストレプトコッカス、ラクトバチルスなど



ビフィズス菌、クロストリジウム、バクテロイデス、リミノコッカス、大腸菌など



## KEY CONCEPTS

### 細菌叢パターンに明瞭な個人差

- 地球上の多種多様な細菌のうち、ヒトの細菌叢をなすものは限られたものに集中、細菌の持つ有用な遺伝子機能が選択・活用されてきた。
- 同じ衣食住環境や血縁関係であっても、細菌叢のパターンはきわめて多様で、一卵性双生児の間でも違いが認められる。
- 腸内細菌など腸管の細菌叢の乱れが、免疫機構を通じて全身の病気や健康と関係しているとの見方が有力になっている。

ゲノム解析技術の著しい進歩は、この難攻不落の常在菌叢を解き明かすことを可能にし、こうした研究が世界規模で進められるようになった。

### 培養からメタゲノム解析へ

細菌研究の歴史は17世紀に自作の顕微鏡を用いたオランダのレーウェンフック (Antoni van Leeuwenhoek) による発見に始まる。そして、19世紀後半にコッホ (Robert Koch) やパスツール (Louis Pasteur) が確立した近代細菌学が今日の細菌学のルーツとなる。パスツールは「人間は常在菌なしでは生存できない」と考えたが、この推測は常在菌を全く持たない「無菌マウス」が作成されたことによって、今日では否定されている。

常在菌の研究は、1950年代、日本では光岡知足博士らが主導した嫌気培養法を用いたヒト腸内細菌の培養研究から本格的に始まった。1980年代にはPCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法などの分子生物学的手法を用いて、培養を用いない研究が可能となった。

すべての細菌は16SリボソームRNA遺伝子 (16S) という、タンパク質合成に働く必須遺伝子を持っている。

この遺伝子の塩基配列やその類似度を指標にして、細菌種を特定したり、その割合・系統関係を解析したりする。これを「16S解析」といい、今日最も汎用性のある細菌解析法である。16S解析や顕微鏡下での実際の菌数測定の結果などから、分離培養できない細菌種 (難培養性細菌) が多数存在することがわかった。

しかし当時は、細菌を純粋培養することが細菌研究の要であったため、難培養性細菌も含めた細菌叢の研究は長くブラックボックスを残したままとなっていた。

培養法、16S解析に続く第3の方法として2003年頃に開発されたのがメタゲノム解析である。メタゲノムとは細菌叢に含まれる細菌のゲノム全体が合わさったもので、これを解析するにはゲノムの混合物の塩基配列を直接読んでいく。すなわち、これは細菌叢全体の遺伝子 (機能) 情報を収集する解析法である。

近年、シーケンス (塩基配列決定) 技術は革命的に進歩した。1991～2004年のヒトゲノム解読に用いられたシーケンサーの数万倍の性能の「次世代シーケンサー」が今日実用化され

ている。16Sやメタゲノム解析に網羅性、高速化、低コスト化がもたらされ、常在菌叢研究に拍車をかけている。

2007年末には日本、米国、欧州、中国などからなる国際コンソーシアム (IHMC: International Human Microbiome Consortium) が発足し、大規模なヒトマイクロバイオーム計画 (HMP: Human Microbiome Project) が現在進められている。

同計画は「2番目のヒトゲノム解読計画」とも認識されている。健康な人と病気の人合わせて数百名の口腔、消化器系、泌尿器系、皮膚など各細菌叢の16Sとメタゲノム、さらに分離培養できた3000株以上のヒト常在菌の個別ゲノムの収集を行い、これらを統合したデータベースを構築することをめざしている。

### 菌種は4つの門に集中

ヒトマイクロバイオーム計画でこれまでに蓄積された菌種解析データから、大人の常在細菌叢の90%以上が4つの門、すなわちフィルミクテス (Firmicutes)、バクテロイデーテス (Bacteroidetes)、アクチノバクテリア (Actinobacteria)、プロテオバクテリア (Proteobacteria) に属する菌種で占められ、その組成は個人間で大きな差があることが明らかになった (右ページ上図)。

今日地球上には約70門の細菌種が見つかっている。このうちのわずか4門がヒト常在細菌叢の大部分をなすという事実は、ヒトのヒト常在菌が宿主であるヒトの進化の過程で、強い選択圧を受けて選ばれてきたことを物語っている。

また、生息部位ごとの菌種組成にもそれぞれ特徴がある。例えば、フィルミクテスは腸内、膈、皮膚、口腔においてメジャーな菌種であり、アクチノバクテリアやプロテオバクテリアは口腔や皮膚、鼻腔でその占有率が高い。

主要4門に入らないマイナー菌種であるフソバクテリア門 (Fusobacteria) は口腔細菌叢で相対的に多くなる (左ページ下図)。

このほか、口腔内にしか存在しない TM7 門のような菌種もいる。部位によって菌種組成比が異なるのは、それぞれの部位での嫌気度、水分量、pH、栄養の量や種類、宿主 (ヒト) の分泌物、さらには共存する細菌間の相互作用など様々な要因が絡み合った結果によるものと考えられる。

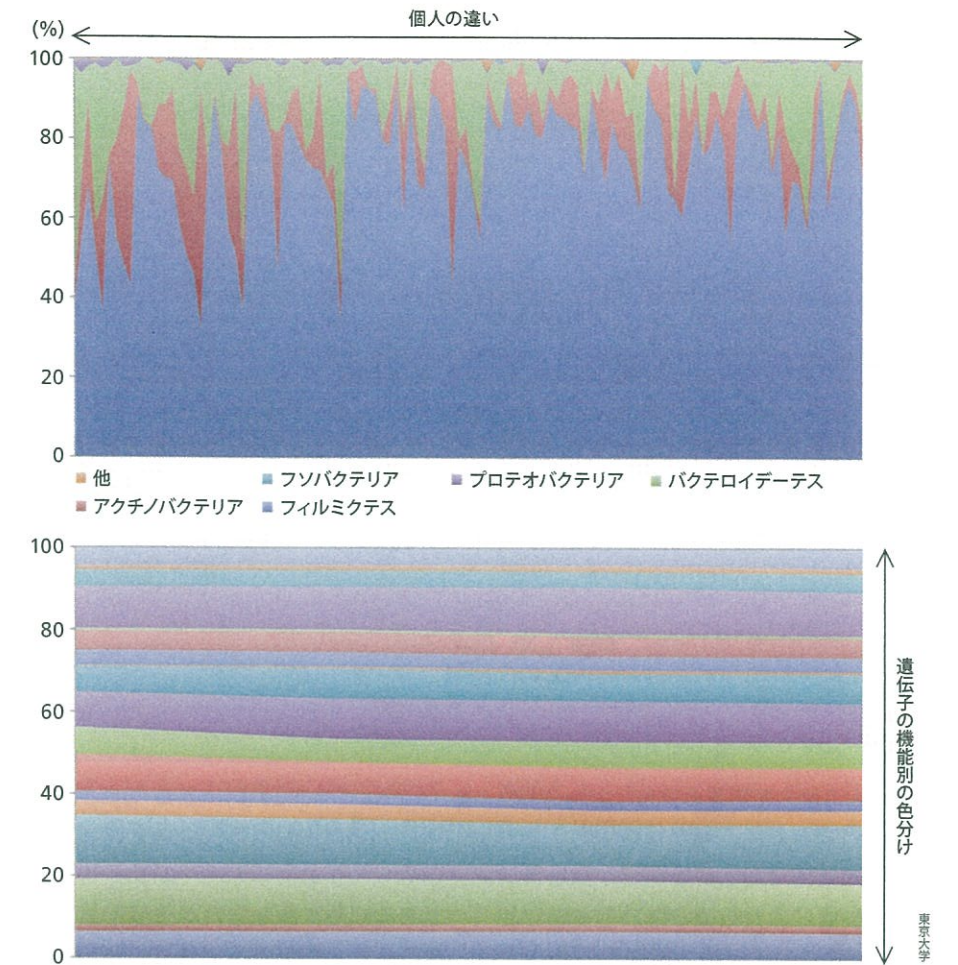
離乳前の乳児の腸内細菌叢の大部分は大人と同様に4門の細菌種で占められるが、菌種数は大人の1/5～1/3と少なく、組成も大人とは大きく異なる。乳児の腸内細菌叢では、プロテオバクテリア門やビフィズス菌の名で知られるアクチノバクテリア門のビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*) がメジャーとなる傾向だが、その個人差は大人間のそれよりも大きい。

これは、乳児の持つ免疫系や胃の酸性バリア、腸管内の嫌気性などが未成熟であることと関係しているのかもしれない。また、幼児期に様々な細菌に暴露されることが、宿主の成熟化に必要なのかもしれない。乳児の細菌叢は一過的であり、離乳期を境に大人の細菌叢へと収斂していく。

### 遺伝子機能は人によらず共通

欧州と日本の研究者グループは腸内細菌叢を3つのタイプ (腸のタイプという意味でエンテロタイプと呼ぶ) に大きく分類できることを2011年に報告した。3つのエンテロタイプはバクテロイデス属 (*Bacteroides*)、プレボテラ属 (*Prevotella*)、ルミノコッカス属 (*Ruminococcus*) の3菌種がそれぞれのタイプでメジャー菌種を占めている。

エンテロタイプは血液型と同じように、人種や居住地域、食習慣などに関係せず、現存の人種が分岐する以前か



菌種と遺伝子機能の分布 ヒト腸内細菌叢の菌種組成 (上) と細菌の遺伝子機能組成 (下)。横軸が個人の違いを表す。菌種組成は個人によってまちまちだが、遺伝子機能の組成はほぼ同一。

ら存在していたと考えられる。現在、各エンテロタイプと各種の病気との関連が調べられている。一方、米国の研究者グループからは必ずしも明確に3つのタイプに分類できないという研究結果が最近報告され、エンテロタイプの存在については議論が続いている。

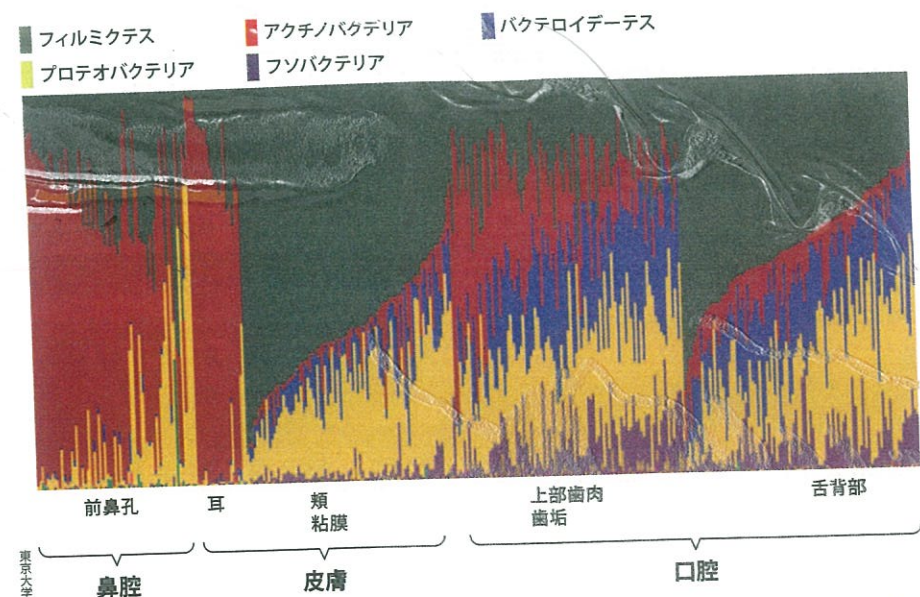
メタゲノム解析からは腸内細菌叢がコードする遺伝子の全体像も見えてきた。興味深いことに、大人の腸内細菌叢を構成する菌の種類は個人差が大きいにもかかわらず (上図の上)、その遺伝子組成は人によらずほぼ同じであるという結果が得られた (同下)。つまり、体内の菌の種類が異なっても、全体としての機能はどの人にも共通しているのである。

この結果は、腸内細菌叢を構成する細菌はそれらが有する遺伝子 (= 機能)

によって選択されてきたことを意味している。

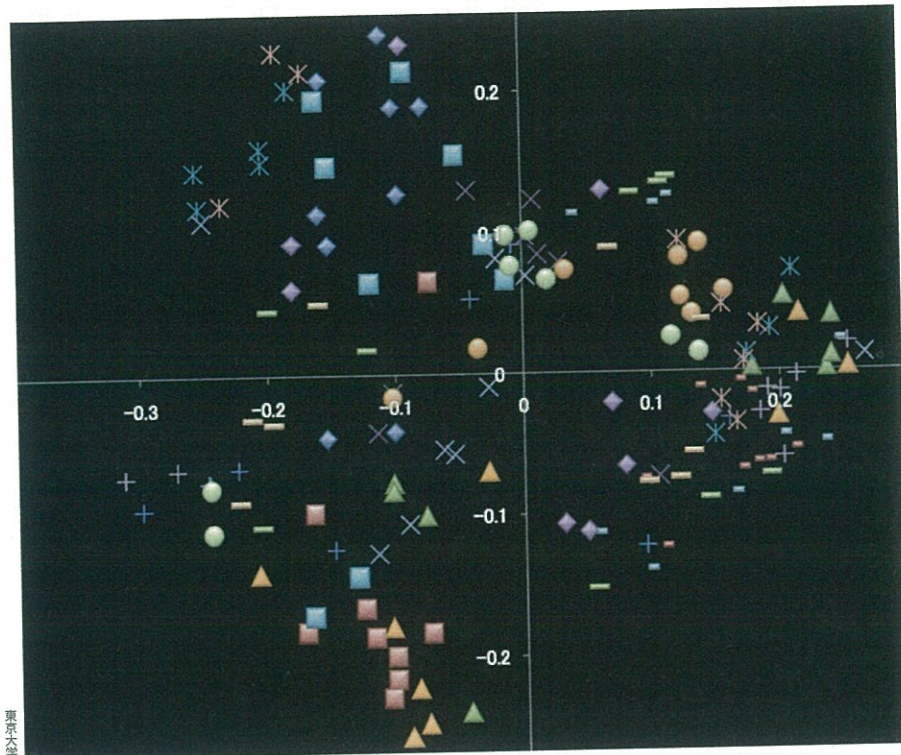
ヒト腸内細菌叢に顕著に豊富な遺伝子の典型として糖類の吸収や分解に関わる遺伝子群がある。ヒトが消化できない、主に植物由来の糖類がこれらの遺伝子の働きによって取り込まれ、または分解されて細菌自身のエネルギー源となり、その代謝物であるビタミン類や酢酸などの短鎖脂肪酸がヒト細胞に栄養素として供給される。

この糖類の吸収と分解にかかわる遺伝子群を大人と乳児と比較すると、乳児には単糖類やアミノ酸などの低分子の取り込みに働く遺伝子 (を持つ菌種) が、大人では多糖類を分解する遺伝子 (を持つ菌種) がそれぞれ多くなる。この違いは両者の食事の違いと対応する。離乳前の乳児の食事は単糖類やア



ヒト常在細菌叢の部位別の菌種組成 鼻腔ではアクチノバクテリアが、頬の粘膜ではフィルミクテスの比率が高いなど、部位によって菌種の組成が大きく異なる (Nature 誌の図を一部改変・転載)。





**日本人の腸内細菌叢の分布** 日本人18人の腸内細菌叢の類似性を2種類の指標(縦軸と横軸)で表した。距離に近いほど類似性が高い。同じ記号は同一人物の異なった時間でのサンプルを示す。

ミノ酸などの低分子の物質を主成分とする母乳ないしは人工乳であるが、大人の通常の食事には多糖類が多く含まれる。つまり、食事成分が細菌叢の遺伝子レパートリーに大きく影響する。

一方、腸内細菌叢には鞭毛や化学走化性など細菌の運動性に関わる遺伝子群が、人体以外の環境細菌叢に比べて顕著に少ないという特徴がある。これは、腸管内では細菌のエネルギー源である食事成分は腸の蠕動運動で移動してくるので、細菌は運動性を必ずしも必要としないことによるようだ。

多くの常在菌が鞭毛を持たないことで、鞭毛を抗原とした宿主の免疫応答の始動が回避されるという利点もある。免疫応答は異物の侵入に対する宿主側の防御機構のひとつであり、その多くが鞭毛を有する病原菌はこの免疫応答により感知される。こうした腸内細菌の様々な特徴は、ヒト腸管環境で有利に生存するための適応進化の結果と捉えることができる。

以上のように、ヒトは腸管内で他者

である細菌に餌とすみかを与え、その代わりに、細菌の力を借りてヒト自身が消化できない食事成分(多くは植物由来の糖類)からビタミン類などの栄養素やエネルギー源を獲得するという相互扶助関係が成立している。

通常、生物は新たな機能を長い進化を経て自身の既存の遺伝子やゲノムの重複などから獲得する。こうした時間のかかる方法ではなく、他者である腸内細菌(のゲノム)を手っ取り早く取り込むという戦略を選ぶことで、自身の生存に有利な食・エネルギー源の拡大と向上に成功したといえる。

### 細菌叢が個性を作る

ヒトマイクロバイーム計画では、約150人の母親とその子供(双生児を含む)の腸内細菌叢の類似性が調べられた。興味深いことに、親子や兄弟、生活を共にする家族間の細菌叢の類似度は、他人間の類似度と区別できるほど高いものではないという結果が得られた。私たちも、同様の結果をグルー

プによる日本人の腸内細菌叢の解析から得ている。

つまり、同じ衣食住環境や血縁関係であっても個人はそれぞれ独自の細菌叢を持っている。そして、ある個人の細菌叢は、ほかの誰よりも自分自身のものとの類似性が高い。いったん形成された大人の腸内細菌叢は様々な環境変化に対して総じて影響を受けにくく、一生を通じて大きく変化しないようだ。日本人の腸内細菌の類似度の分布を左の図に示す。

腸内細菌叢はどのようにして形成されるのか。私たちの周囲の細菌が、まず口から入り、胃を経由して腸に到達し、そこで定着し増殖すると考えるのが最も妥当である。しかし、侵入する細菌の多くは胃の強い酸によって死滅する。胃を通過できても腸管内が最適のすみかでない細菌はいずれ衰退する。腸内に到達でき、かつそこでの生息に適した細菌が腸内細菌叢を形成する。だとすれば、誕生や離乳、育児環境が全く同じである双生児の細菌叢は有意に似てよいはずである。

しかし実際には、上述のように、たとえ双生児であっても、ヒトは独自の細菌叢をそれぞれ形成する。このことは、私たちの周囲には様々な細菌が存在し、その状態が刻々と変化していると考えれば説明がつく。

乳児は両親や家族、家族が接触した他人などに由来する様々な常在菌に常時暴露される。このような環境下では、わずか数10cmしか離れていない2人の乳児に、全く同じ細菌が侵入する確率は、異なった細菌がランダムに侵入する確率よりもはるかに低いと考えられる。実際、多くの人が入り出すスーパーマーケットのような場所では、その空間や床からヒト由来の様々な常在菌が検出されている。

ヒトの常在菌叢に見られる大きな個人差を、法医学の分野で個人識別に利用できることも報告されている。皮膚

細菌叢は個人間での変動の程度(=多様性)が他の細菌叢と比べ最も大きい。日々触れているコンピューターのキーボードやマウスに付着している細菌叢を様々な人の指先の細菌叢と比べると、本人の皮膚細菌叢が最も高い類似性を示した。

キーボードなどを2週間程度放置した後でも、識別が可能であるらしい。残された細菌叢から個人を高い確率で識別できるのである。この方法を使えば、遺伝子の違いでは区別できない一卵性双生児の識別も可能になる。

### 人種や食生活と細菌叢

腸内細菌叢には、先に挙げた人種や食生活に関係しないエンテロタイプがある一方で、それぞれの人種に特徴的な部分もある。

大都会のアメリカ人、ベネズエラの内陸奥地アマソナス州の原住民、アフリカ・マラウイの原住民という、人種や生活・食習慣が全く異なる500人以上の腸内細菌叢の比較が行われた。アメリカ人はタンパク質や脂質が豊富で多彩な食事をとり、ベネズエラとアフリカの原住民はトウモロコシを主食とした単調で低タンパク質の食事をとる。

16S遺伝子解析による菌種解析の結果、アメリカ人はベネズエラとアフリカの原住民と、統計的に有意な差がある細菌叢を持つ一方、ベネズエラとアフリカの原住民間には有意な違いがないことがわかった。この違いは大人だけでなく乳児も含めたあらゆる年齢層で見られた。細菌叢の違いの1つはプレボテラ属がベネズエラとアフリカの原住民の方がアメリカ人よりも多いことであった。プレボテラ属は同じバクテロイデス門に属するバクテロイデス属(欧米人や日本人のメジャー菌種)とトレード・オフの関係にある。

細菌叢の遺伝子にも多くの違いが見られた。例えば、グルタミン酸の合成酵素を作る遺伝子が、ベネズエラとア

フリカの原住民の細菌叢には豊富だった反面、グルタミンの分解酵素がアメリカ人に多かった。一般に、草食動物の腸内細菌叢にはグルタミン酸の合成酵素が多く、肉食動物にはグルタミンの分解酵素が多いが、このこととよく似た関係であるといえる。

また、でんぷんを分解する酵素アミラーゼを作る遺伝子は、アメリカ人よりもベネズエラ・アフリカの原住民の細菌叢に豊富に存在していた。これはトウモロコシを主食としていることが関係しているようだ。一方、アメリカ人の細菌叢には胆汁酸の代謝に関わる遺伝子が豊富である。これらは脂質を多く含む食事をとるためかもしれない。

また、窒素源が少ない食事をすると、細菌の持つウレアーゼ(尿素の分解酵素)によって窒素源の補充ができると有利である。アメリカ人に比べてウレアーゼはベネズエラとアフリカの原住民の乳児に顕著に多いが、成長とともに減少した。一方、アメリカ人では乳児か大人かに限らずウレアーゼ遺伝子は少なかった。

この3集団に共通して、乳児と大人の間で異なる遺伝子も見つかっている。例えば、ビタミンB<sub>12</sub>やB<sub>7</sub>、B<sub>1</sub>の生合成遺伝子が乳児よりも大人で多かった。一方、ビタミンB<sub>2</sub>は乳児に多い。葉酸の生合成遺伝子は乳児で多いが、食事に含まれる葉酸を代謝する遺伝子は大人に多い。これらの機能の違いは乳児と大人の食事成分と関係しているとみられるものの、その詳細な解釈はこれからである。

### 日本人特有の細菌遺伝子

日本人の腸内細菌叢に特徴的な遺伝子も見つかっている。この遺伝子は海苔やワカメなどの水生植物に含まれる糖類を分解する酵素をコードする。通常は海洋細菌が持っている遺伝子である。最近の私たちの解析から、約40名の日本人の約80%がこの遺伝子を

持っており、一方で、124名のヨーロッパ人(デンマーク人とスペイン人)ではわずか3名(2~3%)にしかいないことがわかった。

この遺伝子は海洋細菌から腸内細菌にある時点で乗り移ったようだ。これは「遺伝子の水平伝播」とよばれ、細菌間で頻りに起こっている現象の1つである。この遺伝子が日本人の腸内細菌叢に高い頻度で見つかることは、生魚や海苔、ワカメなどを食べる古来の日本人の食文化と関係する。一般に海苔やわかめは消化されないでダイエット食品になるとされるが、これはヨーロッパ人にはその通りだが、日本人には当てはまらないことになる。

つまり、海苔やワカメの糖類は日本人の腸内細菌によって代謝され、栄養素やエネルギー源となる。私たちのグループはこの分解酵素以外にも日本人に特徴的な細菌叢の遺伝子を多数見つけている。これらが日本人の食文化とどのような関係を持った機能なのか、またどのように獲得されてきたかを調べることは今後の課題となっている。

### 腸内細菌と病気

細菌叢の中で、病気との関係が最も研究されているのは腸内細菌叢である。消化管、中でも小腸と大腸は免疫系と密接に関係しており、全身の免疫細胞の約60%が腸管周辺に存在するといわれる。

免疫不全の無菌マウスは炎症を起こさないが、腸内細菌が存在すると炎症が起こる事例がこれまで多数報告されている。一方、免疫系が健全な場合は腸内細菌の有無にかかわらず炎症は起こらない。このことは炎症の発症には宿主の免疫異常と腸内細菌の両方が必要であることを意味する。

ヒトは通常無菌状態ではないので、炎症は一見して宿主の異常に100%依存しているように見える。しかしながら、最近の研究では、宿主の状態に関

係なく腸内細菌そのものが病気発症の直接の要因である場合があることを示すデータが蓄積されている。

例えば、*ob*という肥満遺伝子（肥満を防ぐ遺伝子）をノックアウトしたマウスは肥満となるが、その肥満マウスの腸内細菌叢を遺伝的に健全な無菌マウスに移植するとそのマウスも肥満を発症する。同様に、細胞表面にあり、病原体を感知して自然免疫を作用させる機能を持つToll様受容体5（TLR5）の遺伝子をノックアウトして生じたメタボリック症マウスの腸内細菌叢を、遺伝的に健全な無菌マウスに移植すると、メタボリック症になった。肥満マウスやメタボリック症マウスの腸内細菌叢は健康なマウスの腸内細菌叢とは、統計的に有意に異なっている。

ヒトにおいても肥満の人の腸内細菌叢は、健康な人の腸内細菌叢と異なっている。肥満の腸内細菌叢ではフィルミクテス門が健常者よりも多い。フィルミクテス門は、これとトレードオフの関係にあるバクテロイデーテス門に比べて糖類を代謝する遺伝子を多く持つ菌種が多い。このため、同じカロリー

一の食事をとってもその高い糖類代謝能によって脂肪の蓄積が増加すると説明されている。事実、低糖類の食事ダイエットに成功した人たちのフィルミクテス門は、肥満時よりも減少し（同時にバクテロイデーテス門が増え）、健常者と同等の菌種組成に変化する。

近年、宿主の免疫系に働く細菌種の特異も進んでいる。例えば、Th17と呼ばれる分化T細胞の分化誘導に、セグメント細菌（SFB）という常在菌が関与していることが2009年に報告された。Th17は感染防御や自己免疫疾患に関与したT細胞として近年注目されている。2010年には自己免疫疾患を抑制する機能を持つ制御性T細胞の誘導に関与するバクテロイデーテス・フラジリス（*Bacteroides fragilis*）が、2011年には同様にこの制御性細胞を誘導するクロストリジウム属（*Clostridium*）が発見された。将来的に、これらの宿主に作用する常在菌をコントロールすることによって病気の症状を和らげ、あるいは治療する方法が開発できるかもしれない。

このほかにも病気に関係した細菌種

が特定され始めている。腸内細菌叢がアレルギー、動脈硬化、糖尿病、多発性硬化症など消化管以外の遠隔臓器を冒す疾病の発症につながる事が明らかになり、腸内細菌異常が病気の根幹に存在し、腸内細菌が宿主全身の恒常性の維持と破綻に大きく関与する考えが浸透してきている（下の図）。

しかし、1000菌種を超える複雑な腸内細菌叢から病気に関与する菌種を精度高く見つけるには、より定量性の高い解析法の開発と統計学上の有意差を示すための多数のサンプル解析が必要になる。さらには、より詳細な検証には腸内の代謝物（メタボローム）や宿主細胞の遺伝子発現（トランスクリプトーム）などの広範囲な分子情報（オームクスデータ）も必要になる。

### O157の毒素からヒトを守る

宿主に有益な効果を持つ常在菌の研究も多数ある。ビフィズス菌（*Bifidobacterium*属）はヨーグルトの生産に使われるラクトバチルス属（*Lactobacillus*）とともに有名な善玉菌の代表であり、これらの菌種を用いた、細菌叢を改善するためのプロバイオティクス商品が市販されている。

理化学研究所の大野博司博士らのグループは、腸管内でビフィズス菌が生産する酢酸が大腸菌O157によるマウスの感染死を防ぎ、その防衛機構の要となる酢酸の生産には、ビフィズス菌の持つ糖類のトランスポーター（取り込み）が必要であることを2011年に報告した。

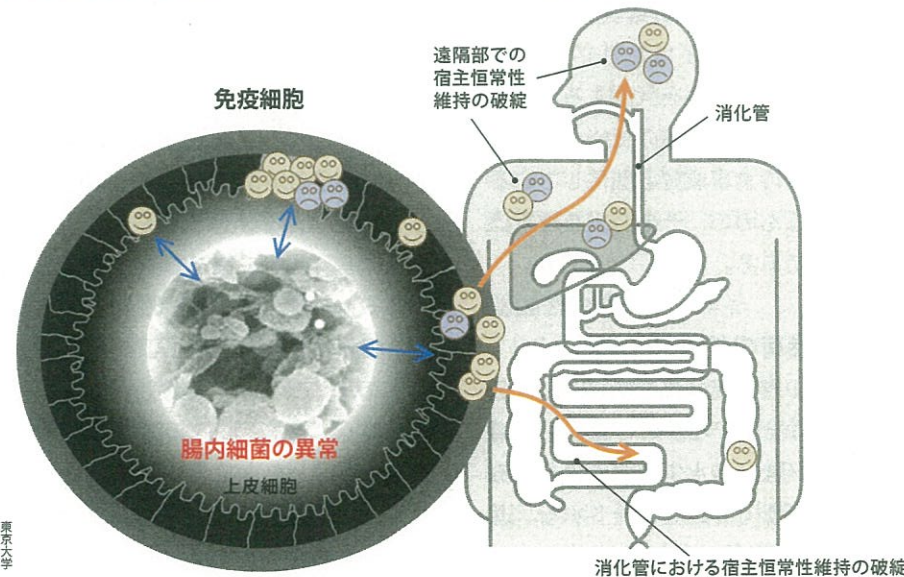
無菌マウスにO157を感染させると1週間程度でマウスは死亡する。これは腸管内で増殖したO157が生産するシガ毒素が腸管から血中に漏出し全身に回るためである。ところが、ある種のビフィズス菌株を無菌マウスに与えておくと、O157のシガ毒素が腸管内に留まり血中に漏出せず、マウスは感染死を免れることが観察された。

### 消化管

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、過敏性大腸炎、大腸がん…

### 全身

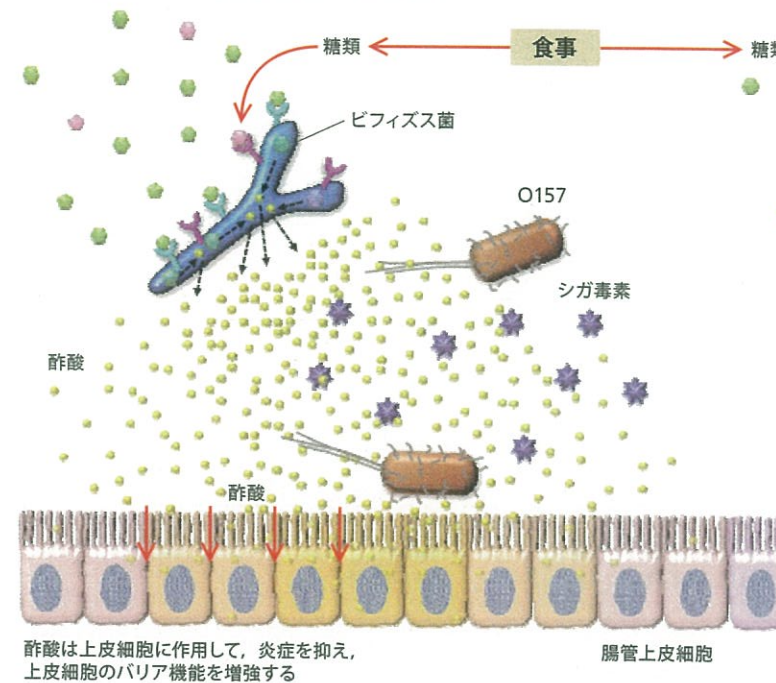
多発性硬化症、自己免疫糖尿病、肥満、アレルギー…



腸内細菌異常と病気 腸内細菌叢の異常が消化管における免疫異常にとどまらず、消化管以外の臓器の発症につながるという研究例が蓄積されつつある。

### 防御するビフィズス菌

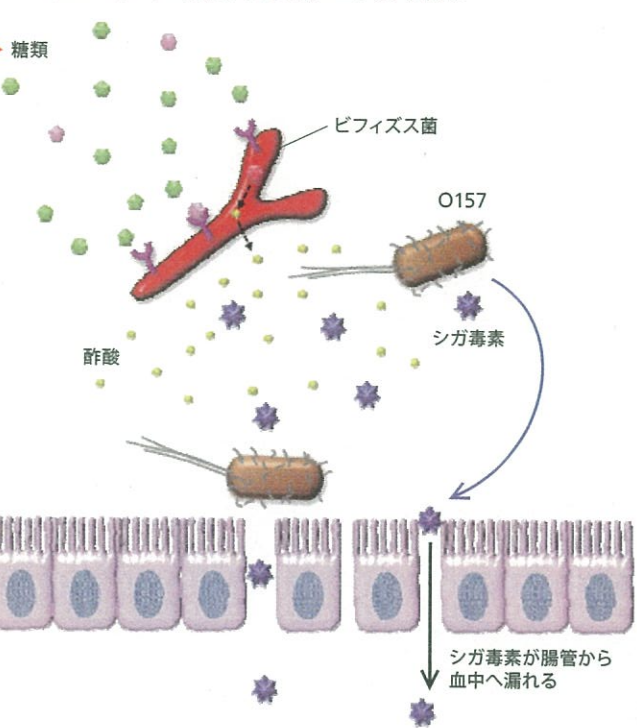
トランスポーター遺伝子をもつ→多い酢酸量



酢酸は上皮細胞に作用して、炎症を抑え、上皮細胞のバリア機能を強化する

### 防御しないビフィズス菌

トランスポーター遺伝子をもたない→少ない酢酸量



シガ毒素が腸管から血中へ漏れる

ビフィズス菌が病原性大腸菌による感染死を防ぐ仕組み 防御機能を持つビフィズス菌はヒトの食事成分から酢酸を作り、酢酸が腸管細胞のバリア機能を強化する。

防御した複数のビフィズス菌株（*B. longum*）と防御しなかった複数のビフィズス菌株（*B. adolescentis*）のゲノムを比較し、マウス腸内のメタボローム、マウス細胞のトランスクリプトームを総合的に解析した結果、ビフィズス菌が食事成分の糖類を代謝して酢酸を生産し、その酢酸が宿主の腸管細胞のバリア機能を強化してシガ毒素の血中への漏出を防いでいることが明らかとなった（上の図）。

ゲノム解析の結果、防御したビフィズス菌株が共通して持つトランスポーター遺伝子が、防御しなかったビフィズス菌株すべてで欠損していることがわかった。さらに、このトランスポーター遺伝子をノックアウトしたビフィズス菌株の場合は、腸内の酢酸量も著しく減少し、もはやO157感染死を防ぐ能力が失われていた。

上述した細菌叢による肥満やメタボ

リック症の発症、免疫系のT細胞の分化誘導、酢酸による腸管上皮細胞のバリア機能の増強には、常在菌叢と宿主細胞との間で細菌成分の物理的接触あるいは代謝物を介した相互作用が存在する。さらには、食事成分が常在菌を介して宿主細胞に作用することも示されている。

これらは、ノーベル賞学者であるレーダーバーグ（Joshua Lederberg）が2000年に唱えた「ヒトはヒトゲノムとヒト常在菌叢ゲノムから成り立つ超有機体である」という概念を具体的に

説明している。これまでデジタル情報であるヒトゲノムと対応させることが根本的に困難であったアナログ情報である「食事」を、常在菌のゲノム、遺伝子、代謝物というデジタル情報に変換することによって、ヒト遺伝子・細胞に対応させることができるようになった。これまでの遺伝要因（ヒトゲノム）だけではなかったヒトの健康と病気（特に生活習慣病）の理解と評価に、環境要因の食事（とヒトマイクロバイオーム）を加えることが可能になったのだ。



著者 服部正平（はっとり・まさひろ）

東京大学大学院新領域創成科学研究科教授。化学系企業、東大助教授、理化学研究所チーム長、北里大学教授をへて2006年より現職。ヒトゲノム計画（1991～2004年）に従事し、11番や21番染色体の完全解読などの論文がある。最近では次世代シーケンサーを用いてヒト常在菌叢を中心に様々な環境細菌叢のゲノム科学研究を進めている。

### もっと知るには…

THE HUMAN INTESTINAL MICROBIOME: A NEW FRONTIER OF HUMAN BIOLOGY. Hattori M, Taylor TD. DNA Res., 16(1), 1-12, 2009.  
THE NIH HUMAN MICROBIOME PROJECT. NIH HMP Working Group. Genome Res., 19(12), 2317-2323, 2009.  
欧州のMetaHITプロジェクトのウェブサイト: <http://www.metahit.eu/>

# 胃腸と脳の意外なつながり

胃腸にすみついている細菌があなたの思考と気分に影響を及ぼしているのかもしれない

M. コンスタンディ (サイエンスライター)

寄生体が自分の身体や脳に巣くっていると考えただけで、背筋が寒くなるだろう。昆虫のような姿の生き物が胃からうじゃうじゃ湧き出すとか、悪意の力で行動をコントロールされるといったことを想像するかもしれない。だが、こうした見方は単にSF作家が描く悪夢のストーリーではない。自然界にはそうした例がたくさんあるのだ。

例えばトキソプラズマ・ゴンディイ

(*Toxoplasma gondii*) という単細胞の寄生生物がある。マウスがこれに感染すると、ゆゆしきことにネコを魅力的に感じるようになる。この哀れなマウスは必然的にネコの餌食となり、トキソプラズマは新たな宿主(つまりネコ)を得て、めでたく生活環を完結させる。

昆虫の脳の中で成長する冬虫夏草属(*Cordyceps*)の寄生菌類もそうだ。

この菌類がアリに寄生すると、脳を食い尽くしてしまう前に、アリを草木の上の方へ登らせる。アリが死ぬと、頭部からキノコのような形の子実体が生えてきて、高い位置から孢子を遠くまで飛ばす。

これらの例にはぎょっとさせられるが、微生物が宿主の行動を操るという現象は自然界の暗い片隅にとどまらず、広く見られる。私たち人間の身体も膨大な数の外来微生物を宿しており、なかには見えざる力を人間に及ぼしているものもある。これらの微生物は寄生体ではない。私たちの体表や体内、とりわけ消化管にすみついており、私たちと共生関係を結んでいるものが多い。

これらの微生物の大半は細菌だがウイルスや真菌(カビの仲間)も含まれており、この生態系をまとめて「腸内細菌叢(そう)」と呼んでいる(腸内微生物叢、腸内フローラなどともいう)。

腸内細菌叢は生理活性を発揮する様々な物質が混ざった複雑なカクテル

## KEY CONCEPTS

### 微生物が気分に影響

- 人間の胃腸にすみついている細菌やウイルスは、神経系と相互作用しうる化合物を作り出している。それが不安やストレスに対する私たちの反応に影響しているようだ。
- いくつかのタイプの心理的抑うつ状態を治療するのにプロバイオティック補助食品などの微生物療法が有効らしいことが、初期段階の臨床試験によって示唆されている。
- いずれは、患者の腸内細菌叢を調べて評価することで精神疾患の治療法を調整できるようになるかもしれない。

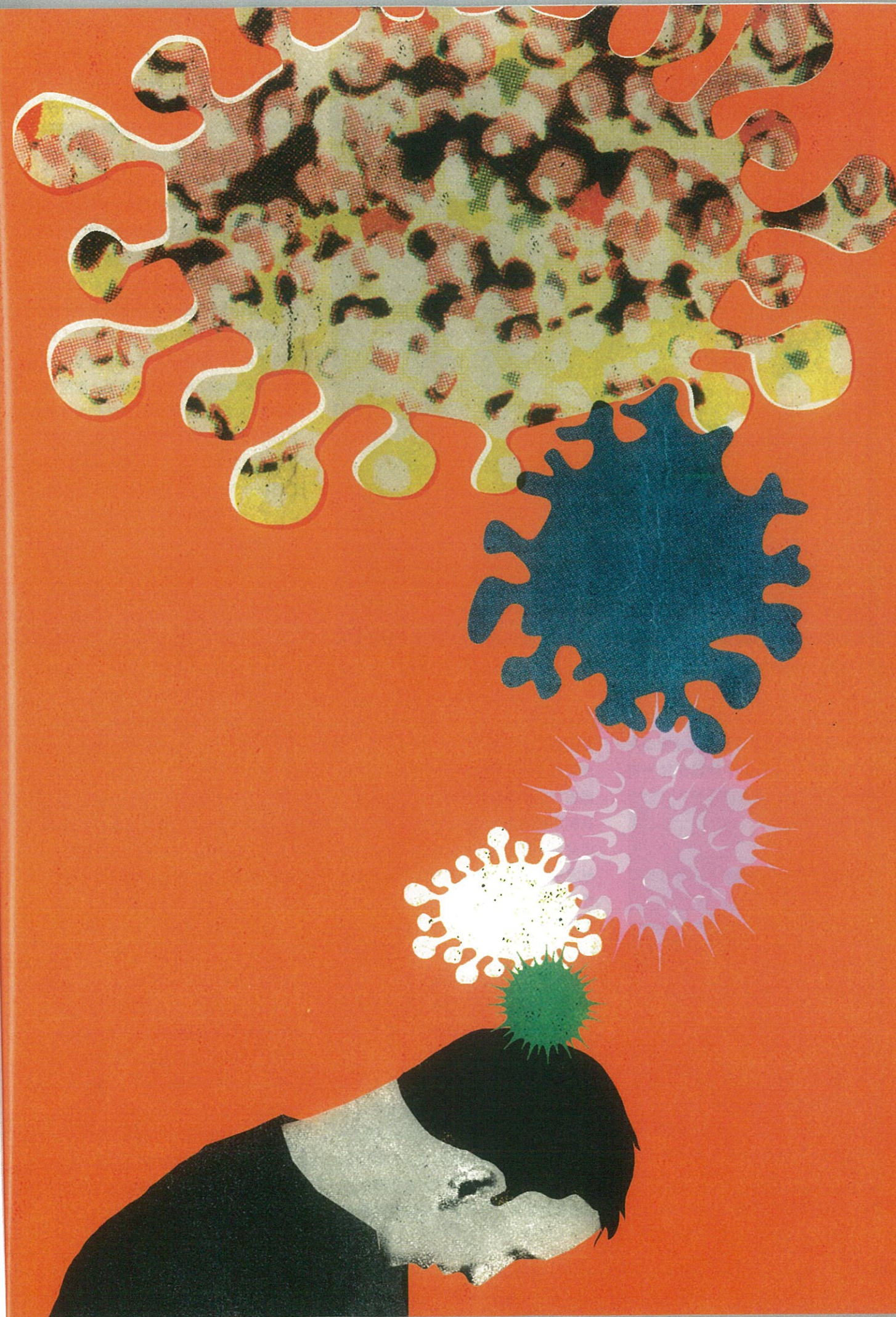
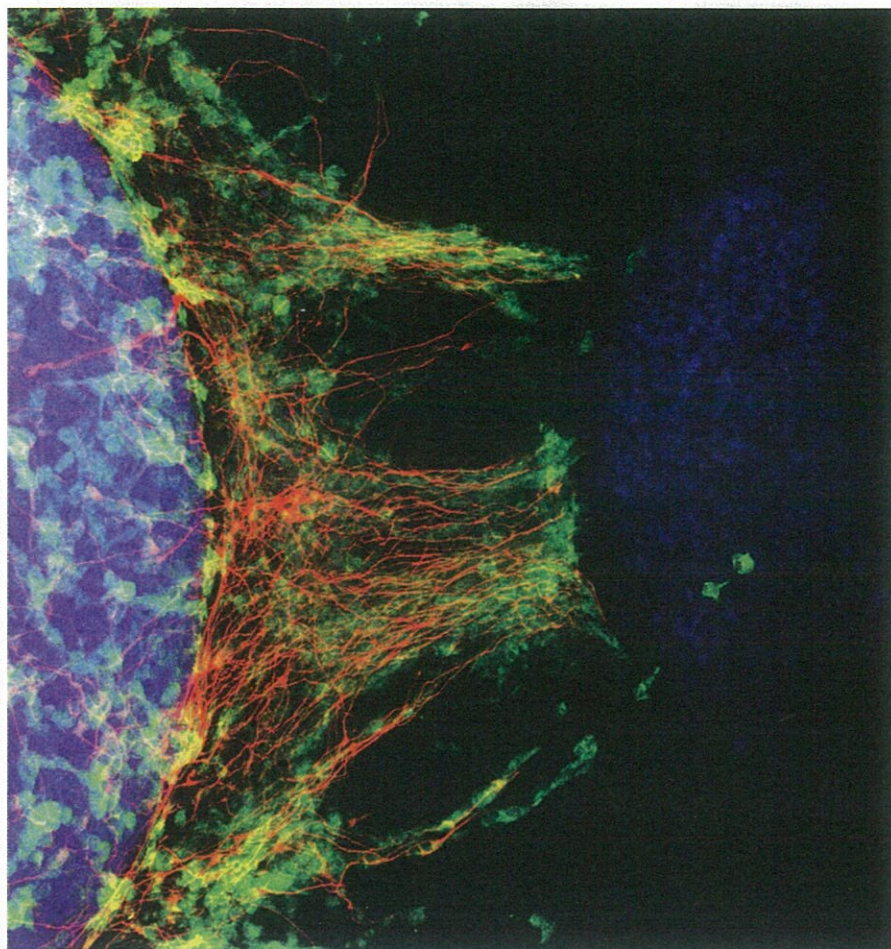


ILLUSTRATION BY BRIAN STAUFFER



**第2の脳** 緑色に写っている細胞は腸管神経(赤)に分化しつつある細胞。腸管神経は脳とは独立に腸の機能を制御している。

を生み出している。これら生産物の一部は人間のホルモンや神経伝達物質(神経細胞が互いの連絡に使っている化学物質)に非常によく似ている。消化管(胃と小腸、大腸)にいる微生物が人間の健康に一定の役割を果たしていることは古くから知られてきた。例えば過敏性腸症候群と胃潰瘍は微生物集団のアンバランスと関連している。

ここ2~3年で、人体にすむこうした微生物が私たちの気分や感情、そしておそらくは人格までを微妙に変えているらしいことがわかってきた。腸内細菌は脳での遺伝子発現を変え、記憶と学習に関係する重要な脳領域の発達を左右しているらしい。精神疾患の症状や薬の効き方が患者によって異なる理由も、これら腸内の住人によって説明がつく可能性がある。人によって、

また同じ人でも気分や人格、思考過程が変わるが、これも一部は腸内細菌の影響なのかもしれない。

初期段階の臨床試験では、プロバイオティック補助食品(人体に好影響を与える微生物を含んだ補助剤)によって気分障害を治療できる可能性まで示されている。いずれは腸内細菌の混合体の中から病気を示すマーカーを簡単に検出できるようになるかもしれない。「腸内細菌叢の研究は健康とバイオテクノロジーの多くの局面を一変する可能性を秘めている」とコロラド大学ボルダー校の分子生物物理学者ナイト(Rob Knight)はいう。

### あなたの細菌叢

人間は生まれ落ちたその瞬間から、露出した体表と器官すべてに微生物が

すみつき始める。3歳までに、消化管におよそ100兆の微生物からなる細菌叢が完成する。約500種の異なる細菌がすみつきが、うち30~40種で全体の大半を占めているとの推計が多い。細菌叢の構成は血縁のない他人に比べると家族の間でより似通っており、一卵性双生児で最もよく似ているので、人がどんな腸内細菌を獲得するかには遺伝的な要因が働いているとみられる。

人による細菌叢の違いは、その人が使っているパソコンのキーボードを綿棒でぬぐうなどの方法で簡単に垣間見ることができる。ナイトらは2010年、キーボード上の細菌群が、そのユーザーの指にすみつきしている細菌集団に似ており、別のキーボードや別人の指についている集団と区別できることを示した。

これら微生物のゲノムは私たち人間のDNAのざっと100倍もの遺伝子を含んでいる。「私たちが“自分の身体”だと考えているものの中にある細胞の90%は微生物の細胞であって、人間のものではない」とナイトはいう。

胃腸の生態系に関する研究はまだ日が浅いが、この分野に対する関心は急速に高まっている。DNA塩基配列の解読コストが劇的に下がったことで、微生物を一度に1つずつ実験室で培養してゲノムを調べるのではなく、多数の細菌をまとめて同時に解析できるようになった。いまや消化管にどんな微生物がいるのかを素早く同定して、細菌叢と病気の関連を探り出すことが可能になったのだ。

2007年、米国立衛生研究所(NIH)は消化管にいる微生物のDNA配列を5年間で網羅的に解読する総費用1億1500万ドルの「ヒト・マイクロバイオーム・プロジェクト」を立ち上げた。その翌年にはさらに2つのプロジェクトが生まれた。共生微生物に関する包括的なデータベースの構築を目指す「国際ヒト・マイクロバイオーム・コ

ンソーシアム」と、欧州8カ国の産学13機関が参加する総費用4300万ドルの「MetaHIT」だ。これらはいずれも、人間の消化管内にいる微生物が私たちの健康とどう関係しているかを解明しようとしている。

腸内細菌叢の構成はその人の一生を通じてダイナミックに変わる。食事の変化や服薬、その他の環境要因によって、体内の生態系は激変しうる。だがこれらの細菌はただの居候ではない。食事に含まれるタンパク質と多糖類を分解することで消化を助けてくれる。また、必要だが人体では作れないアミノ酸とミネラルを合成してくれるし、免疫系と相互作用することで私たちを病原体から守っている(40ページ、J. アッカーマン「究極のソーシャルネット」)。

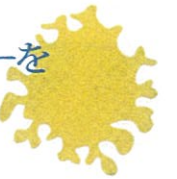
腸内細菌叢の多様性は健康全般のよい指標となるようだ。この多様性は加齢とともに低下するほか、細菌叢の多様性が乏しい人は通常よりも太りやすいだけでなく、体重を少し減らすのにも苦労する。だから、これらの微生物が私たちの心にも干渉しているのは、少しも不思議ではない。

### 腸と脳のコネクション

とても怖い目にあってお腹が痛くなった経験のある人なら、脳と胃腸の緊密なつながりをよくご存じだろう。直観的・感覚的な反応を英語では「gut feelings」(内臓が感じ取るような感覚、第六感)と表現するし、大胆なことをするには「腹を据える」必要があるという。だが、こうした反応が単にお腹の肉から発しているのではないことは、あまり知られていない。

腸の内壁には数億個のニューロンからなる「腸管神経系」が埋め込まれている。この数は脳にあるニューロンの1/1000に相当し、腸の機能を制御しているこの神経網は俗に「第2の脳」といわれている。

## 腸内細菌の混合体の中から病気を示すマーカーを簡単に検出できるようになるかもしれない



腸管神経系は脳による指令なしに、腸とそこにすむ微生物から送られてくる情報を処理している。腸のニューロンは迷走神経を介して脳と連絡している。迷走神経は脳の基部から胸部と腹部に伸びている神経で、そこから分岐した神経線維が腸につながっている。

腸内細菌と私たちの心のつながりを示す最も明確な例は、不安とストレスの感じ方に見られる。例えば九州大学の須藤信行(医学研究院臨床医学部門教授)らは2004年の研究で、微生物が脳のストレス応答に関与しているのではないかとみて調べた。

彼らは以前の研究で、腸内細菌が免疫系の初期の発達に影響することを示していた。そうした時期には、影響を受けた免疫系が神経系と広く相互作用する。詳しく調べるため、須藤らは生まれたてのマウスを特殊な環境下で育て、消化管に微生物がすみつかないようにした。その後、ストレスを誘発する状況にこのマウスを置いた。マウスを拘束して自由には動けなくしたのだ。

この無菌マウスは通常のマウスに比べ、ストレスホルモンの血中濃度が高まったほか、記憶と学習に重要な脳の海馬という領域で脳由来神経栄養因子(BDNF)の遺伝子の発現が低下した。脳に新たなニューロンが生じると、それらの新生細胞は軸索と樹状突起を伸ばして既存の神経網を探り当て、そこに結合する。この過程で十分なBDNFにさらされたニューロンは生き延びて他のニューロンと接続するが、BDNFを得られなかったニューロンは衰えて消えていく。須藤の実験は腸内細菌が記憶と学習の神経網の成長に影響し、さらにはマウスのストレス対処能力を左右しうることを示している。

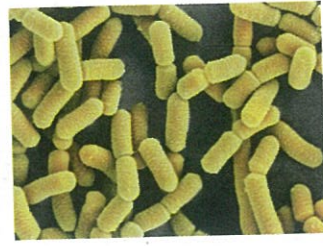
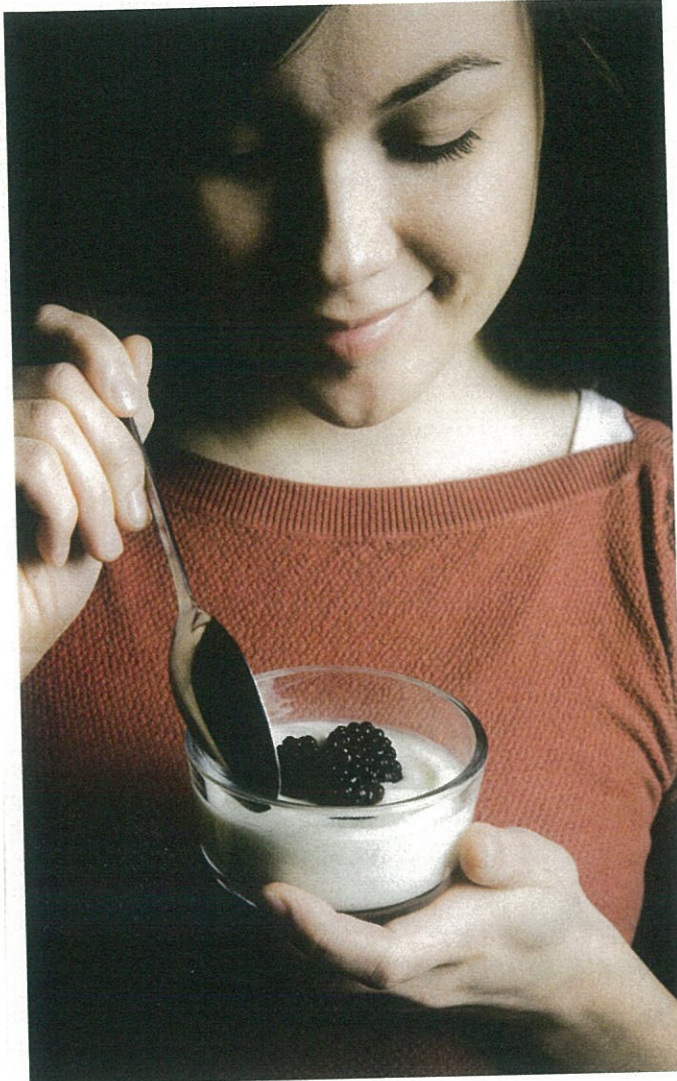
微生物がそうした変化をもたらして

いる可能性を確かめるため、須藤らはこの無菌マウスにビフィドバクテリウム・インファンティス(*Bifidobacterium infantis*)というビフィズス菌の一種を与えた。ヒトでも齧歯(げっし)類でも腸内細菌叢に最もよく見られる菌で、最も早い段階で消化管にすみつく菌でもある。この菌を新たに獲得したマウスはストレス応答が沈静化し、通常のマウスと同程度になった。

最近、マクマスター大学(カナダ)脳身体研究所のビエネンストック(John Bienenstock)とフォスター(Jane Foster)はこの考え方に基づく研究を行い、2011年に一連の論文を発表した。ある実験では、不安を高め脳でのBDNF遺伝子の発現を抑えることが知られている寄生体をマウスに感染させた。その後、ビフィドバクテリウム・ロングム(*Bifidobacterium longum*, 誕生後間もなく消化管にすみつく別のビフィズス菌)をこのマウスに導入したところ、寄生体の効果が



**敏感なころ** 生まれて間もないころは特に、消化管に微生物がすみつくことによって行動が強く影響を受けるようだ。それらには、よい影響もあれば悪い影響もある。



有益な細菌 乳酸菌 (上の写真) などいくつかの有益な微生物はヨーグルトに添加されている。消化を助けるほか、気分も変えてくれるようだ。

化管の内部および周辺環境によるようだ。

例えばビエネンストックとフォスターらは最近、無菌マウスと通常のマウスの行動を比較した。無菌マウスは対照群よりも不安が少なかった。彼らはまた、この結果に整合する脳の変化も見いだした。つまり、この無菌マウスではBDNF遺伝子の発現がより盛んであるほか、海馬のニューロンに神経伝達物質セロトニンの受容体が少なく、情動を処理する脳領域である扁桃体のニューロンではグルタミン酸の受容体が少なかった。セロトニンは気分を左右している。グルタミン酸はBDNFと同様、学習と記憶に不可欠であり、腸内細菌は気分だけでなく認知的な処理にもいくらか影響しているのではないと思われる。

だが、成体の無菌マウスに細菌を導入したところ、行動に変化は生じなかった。この発見は微生物が効果を発揮するのが、宿主の発達過程のうち、ある時期に限られていることをうかがわせる。また、別の細菌を使った実験では、もう1つの重要な神経伝達物質であるGABA (γアミノ酪酸) に関する遺伝子の発現が脳の全域で変化した。この物質の受容体は、広く使われてい

るバリウムなどの抗不安薬が作用する標的だ。

より詳しく調べるため、ビエネンストックらはマウスの腸管神経系の主要部を構成している腸筋層間神経叢を切開した。微小電極を個別のニューロンにつなぎ、様々な細菌に対する反応を記録した。この結果、いくつかのビフィズス菌類と乳酸菌類 (これもヒトの消化管に最も広く見られる細菌) がこれらのニューロンの発火を抑え、腹部の痛みに対するマウスの反応が収まることわかった。

こうした神経的な変化が迷走神経を通じて脳に伝わっているのではないかとビエネンストックらは考えている。実際、マウスの迷走神経を切断すると、微生物の効果は消えた。また、もう1つの伝達経路候補を示す予備的な研究結果が、2011年12月にパリで開かれたシンポジウムで発表された。一部の腸内細菌は、血液脳関門の透過性を高める短鎖脂肪酸を作り出しているという。血中のどの物質が脳内に入れるかを、これらの分子が変化させているのかもしれない。

このようにマウスでは腸内細菌と脳の働きに強い関連が見られるが、同種の実験をヒトで行った例はなく、マウスよりも複雑な生物でこれらの侵入者がどんな働きをしているのか、多くの未解決問題が残っている。「マウスでの発見は興味深い、どこまでヒトに一般化できるかとなると、さらに詳しい研究が必要だ」とナイトはいう。「微生物が多く組織の遺伝子発現に影響を与えていることがわかっており、脳が例外だったらむしろ驚きだ」。

だが、カリフォルニア大学ロサンゼルス校医科大学院の神経消化器病学者メイヤー (Emeran Mayer) はもっと慎重な見方をする。人間の赤ん坊を無菌環境で育てる実験はできないし、ヒトの神経系はネズミほど単純でもない。「マウスにおける腸内細菌の効果がこ

れだけはっきりしているのだから、一部はヒトでも、特に発達の初期段階では起こっているだろうと期待したくなるだろう。しかし齧歯類とヒトの脳には大きな違いがある。齧歯類には私たちのような大きな前頭皮質はない」。

### 脳とプロバイオティクス

人間の胃腸内の生態系と脳のつながりを支持する証拠がポツポツと始めている。一例は幼児の研究から得られたものだ。疝痛(激しい発作性の腹痛)に苦しんでいる赤ん坊は、同年齢の通常の幼児に比べて、腸内細菌叢の多様性が低く、後にストレスに弱くなりやすいようだ。このほか、プロバイオティック補助食品の臨床試験から得られたデータもある。プロバイオティック補助食品はヨーグルトに添加されているような微生物の錠剤や培養物で、消化を助けると考えられている。

2011年、プロバイオティック補助食品の抗不安効果を調べた小規模臨床試験の結果をフランスの研究チームが発表した。66人の患者にプラセボ(偽薬)または代表的な2種の腸内細菌であるラクトバチルス・ヘルベチカス (*Lactobacillus helveticus*) とビフィドバクテリウム・ロングムを含むプロバイオティック製剤のいずれかを1カ月にわたって与えた。また、試験開始と終了時に、標準的なチェックリストに沿って被験者の不安と抑うつを評価した。1カ月の試験を終えた段階で、プロバイオティック製剤を摂取していたグループは心理的抑うつを軽減した(被験者の自己申告に基づく計測値)。

これらの発見は他の研究者による別の観察事例と整合している。メイヤーとカリフォルニア大学の同僚ティリシュ (Kirsten Tillisch) は45人の健康な女性被験者を対象にプロバイオティック製剤を1カ月摂取することの効果を実験した(論文は近く出版予定)。

## マウスではストレス性皮膚炎が微生物によって緩和した腸と脳、皮膚の間に関連があることをうかがわせる

彼らは被験者を3つのグループに分けた。プロバイオティック乳製品を摂取した13人と、牛乳など微生物発酵していない乳製品を摂取したグループ、これらを何も与えられなかったグループだ。各女性の脳画像を撮影した結果、プロバイオティック乳製品を与えられた被験者は他の2つの対照群と比べ、安静時脳活動(特に何も考えていないときの脳の発火パターン)がかなり弱いほか、感情的な表情の顔写真を見たときに扁桃体を含む覚醒ネットワークに生じる反応も弱いことがわかった。

「プロバイオティック製剤の恒常的な摂取や抗生物質による腸内細菌の減少が、人間の脳の構造と機能を変えうるのかどうか。それを突き止めるため、いくつかの研究を実施または計画中だ」とメイヤーはいう。

最終的には、腸と脳のコネクションという考え方は単純化のしすぎであることが判明しそうだ。微生物が宿主の心理全般に及ぼす影響を完全に理解するには、体内の他の器官やシステムの間で交わされている会話や、それぞれの器官に付随する微生物コミュニティも考慮に入れる必要があるだろう。

例えば痤瘡(ニキビ)は昔から不安

と抑うつに関連づけられ、1930年代に皮膚病学者のストークス (John Stokes) とピルズベリー (Donald Pillsbury) はこの関連を説明づける「腸・脳・皮膚軸」仮説を提唱した。感情の状態が腸内細菌叢を変え、それによって腸管の透過性が高まり、皮膚の炎症につながるという仮説だ。彼らはまた、プロバイオティック療法を推奨した。乳製品によく添加されている乳酸菌の一種ラクトバチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*) を含む調整乳を摂取する方法だ。最近、この考え方を裏づける証拠をビエネンストックのグループが発見した。ストレスによって生じた皮膚炎を乳酸菌が緩和し、通常の発毛が回復することを、マウスで示したのだ。

皮膚にすみついている細菌が腸内細菌と信号を交換して人間の行動に影響を及ぼすことがあるのかどうかについては、まだわかっていない。「消化管以外のどこかにいる細菌が関与していると考えるのは、あなたがち不合理ではない」とビエネンストックはいう。「健康を増進する微生物軟膏のようなものができるのではないか。その可能性を思うとワクワクする」。(編集部 訳)

著者 Moheb Constandi

神経生物学者から転じたサイエンスライターで、英国を拠点に活動している。Guardian紙が運営するブログNeurophilosophy (<http://www.guardian.co.uk/science/neurophilosophy>) を執筆。

原題名 Microbes on Your Mind (SCIENTIFIC AMERICAN MIND July/August 2012)

もっと知るには…

THE SECOND BRAIN: A GROUNDBREAKING NEW UNDERSTANDING OF NERVOUS DISORDERS OF THE STOMACH AND INTESTINE. Michael Gershon. Harper Perennial, 1999.  
GUT FEELINGS: THE EMERGING BIOLOGY OF GUT-BRAIN COMMUNICATION. Emeran Mayer in *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 12, No. 8, pages 453-466; August 2011.  
REGULATION OF THE STRESS RESPONSE BY THE GUT MICROBIOTA: IMPLICATIONS FOR PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY. T. G. Dinan and J. F. Cryan in *Psychoneuroendocrinology*. Published online April 4, 2012.