



シリーズ 腸内細菌叢 9

腸内細菌叢に影響を及ぼす因子

Factors influencing the gut microbiota structure

あん どう あきら
安 藤 朗
Akira ANDOH

はじめに

“Death sits in the bowels”, “Bad digestion is the root of all evil”とは古代ギリシャの Hippocrates (ヒポクラテス) の言葉である。この言葉が示すように腸と健康のかかわりは古代から認識されてきた。一方、ロシアのノーベル賞学者 Metchnikov (メチニコフ) は、長寿者が多いブルガリア旅行中の見聞からヨーグルト (乳酸菌) が長寿に有用であると唱え、現在のプロバイオティクスにつながる概念を 20 世紀初頭に提唱した。最近の研究によると、ヒトの消化管には約 1,000 種、100 兆個の細菌が存在し、腸内細菌の持つ総遺伝子数はヒトの持つ遺伝子の 100 倍以上にのぼることが明らかになっている。このような背景から、腸内細菌叢全体を一つの臓器としてとらえる考え方が広まり、Lederberg はわれわれのからだをヒト (真核生物) と細菌 (原核生物) からなる超生命体 (superorganism) と呼んだ¹⁾。近年の解析技術の進歩から、これまで予想されていなかった腸内細菌と疾患の関連や腸内細菌の新たな機能が次々と明らかにされている。本稿では、腸内細菌叢の成立とその構成に影響する因子について解説する。

I. ヒトはなぜ腸内細菌を必要としたのか？

ヒトは腸内細菌の存在のために、複雑な免疫装置とその調節機構を発達させてきた^{2,3)}。腸内細菌のいない無菌マウスでは、パイエル板や腸間膜リンパ節が未発達で、脾臓を含めた全身のリンパ装置の発達も悪いことが知られている。無菌マウスでは、小

腸のパネート細胞からの抗菌ペプチドの産生も低下する。さらに、腸管粘膜固有層の IgA 産生形質細胞や上皮間リンパ球の数が著減する。腸内細菌叢は、粘膜および全身の免疫システムの構築に重要な役割を果たしていると考えられている。それでは、ヒトが複雑な免疫調節機構を発達させてまで腸内細菌叢を備えている理由は何なのであろうか？

エネルギーホメオスタシスの維持は生命にとって最も重要なものであるが、最近の研究から食物からのエネルギー摂取において腸内細菌が重要な役割を果たしていることが明らかになった⁴⁾。例えば腸内細菌がいない無菌マウスに高脂肪、高カロリーの餌を与えても体重の増加がみられないが、腸内細菌を成立させると急速な体重増加がみられる⁴⁾。腸内細菌は、ヒトが進化の段階で獲得できなかった食物からのエネルギー摂取にかかわる酵素を備えており、ヒトは腸内細菌の作用を利用して食物からエネルギーを獲得している。

ヒトの腸管上皮には、食物繊維 (植物性多糖類) を消化する酵素は数えるくらいしか備わっていない。一方、嫌気性菌を中心とする腸内細菌は、これらの酵素を豊富に備えており、発酵を通して食物繊維を単糖類と短鎖脂肪酸 (酢酸、プロピオン酸、酪酸) に分解する。短鎖脂肪酸は、上皮細胞の増殖や粘液分泌機能、水やミネラルの吸収のためのエネルギーとして利用される。酢酸は、脂肪合成の材料として、プロピオン酸は肝における糖新生の材料として用いられる。酪酸は、大腸で主要な栄養素として消費されるが、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害して遺伝子の発現を調節している。この短鎖脂肪酸の吸収は主に自然拡散によるが、同時に L 細胞に発現する 2 つの短鎖脂肪酸受容体 GPR41、GPR43 を活性化す

る^{5,6)}。GPR41は主にプロピオン酸と酪酸により、GPR43は酢酸とプロピオン酸により活性化される。GPR41刺激によりL細胞からのPeptide YYやGLP-1などの消化管ホルモンが分泌される。Peptide YYは腸管運動を抑制して短鎖脂肪酸の通過時間を延長し吸収を促進する。

II. ヒトの腸内細菌叢

1957年、ドイツのヘーネルにより成人の腸内では嫌気性菌が優性であることが示され、その後16S rRNAを標的とした解析法からヒトの消化管には 10^{14} 個に及ぶ細菌が存在することが明らかにされた⁷⁾。約500から1000種類の細菌が住み着くが、うち30～40種類で全体の大半を占めていると推計されている。培養法を用いた報告から、ヒトの唾液には1ml当たり 10^8 個の細菌が存在するが、胃内では胃酸の存在により内容1g当たり 10^1 個に激減する。上部小腸(十二指腸、空腸)には胆汁や膵液が分泌され、これらが第2のバリアとなって十二指腸には腸内容1g当たり 10^3 個程度、空腸には 10^4 個程度の細菌が住み着いている。しかし、回腸に達すると細菌数の爆発的増加が観察され、腸内容1g当たり 10^7 から 10^8 個、大腸では 10^{11} から 10^{12} 個の細菌が存在する⁷⁾。ヒトの便の半分以上が細菌もしくはその死骸からなる。

ヒト腸内細菌の99%以上が、ファミキユテス、バクテロイデス、アクチノバクテリア、プロテオバ

クテリアの4つの門に属する⁸⁾。最も優勢なファミキユテス門は大腸粘膜付着菌の60%を占め、バクテロイデス門は20%を占める。大腸菌などのエンテロバクテリア科の細菌はプロテオバクテリア門のなかの少数派である。腸内細菌は、好気性菌と嫌気性菌(酸素があってもなくても生きていける通性嫌気性菌と酸素があると生きていけない偏性嫌気性菌)に細分される。嫌気性菌は、酸素の還元によって生じたスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルなどを消去する酵素を備えていないため、これらによるDNA損傷、蛋白損傷により好気性生存が不可能となる。

ヒトは空気を嚥下するため胃、上部小腸は嫌気度が低く、偏性嫌気性菌にとって生育しにくい環境にある。胃では乳酸桿菌、ペイロネア属(ファミキユテス門)、ヘリコバクター(プロテオバクテリア門)などがみられる(図1)。小腸では、通性嫌気性菌を含めたバチルス属(ファミキユテス門)、レンサ球菌、乳酸桿菌、アクチノバクテリア門などを認める。回腸末端では嫌気度があがるため偏性嫌気性菌の比率が上昇する。大腸は偏性嫌気性菌が主となり、ルミノコッカス属などが含まれるラクノスピラ科(ファミキユテス門)、バクテロイデス門などの細菌が検出される(図1)。遠位大腸では嫌気度が低下するため、再びバチルス属などの通性嫌気性菌がわずかに検出される。

杯細胞が分泌するムチンから構成される粘液層は、外来抗原と上皮細胞の直接の接触を防いでいる。

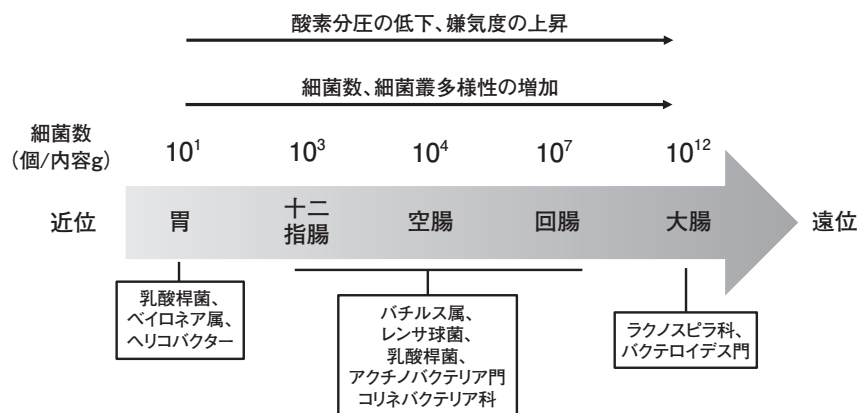


図1 ヒト消化管に沿った細菌数、構成菌の変化

上部消化管には酸素が存在するため通性嫌気性菌が検出されるが量的には少ない。遠位回腸から爆発的に細菌数、特に偏性嫌気性菌が増加する。
文献7より改変引用

大腸の粘液層は、密に重合したムチンからなる内層と一部が分解され重合度が低下した外層からなるが、腸内細菌は外層までは到達できるが内層へは到達できない(図2)。腸型ムチン MUC2 遺伝子欠損マウスでは慢性腸炎が発症することからもその重要性が示唆される⁹⁾。Swidsinski らの報告では、粘液層管腔側にはバクテロイデス、ビフィズス菌、レンサ球菌、エンテロバクタ、クロストリジウム、乳酸桿菌、ルミノコッカスなどの多彩な細菌が検出されたが、上皮表層(粘液層深部)ではクロストリジウム、乳酸桿菌、エンテロコッカスなどがわずかに検出されたにすぎなかった¹⁰⁾。

Ⅲ. ヒト腸内細菌叢の成立から老化まで

ヒトは母体内ではほぼ無菌状態の胎児として保たれているが、母体の産道を経て出生する瞬間に細菌の洗礼を受ける。出生後1~2日にみられるヒトの胎便にはほとんど細菌はみられない¹¹⁾。ところが、大腸菌、腸球菌、ブドウ球菌、クロストリジウムが

24時間以内に腸内で増殖を開始し、生後3-4日になると乳酸桿菌、ビフィズス菌が増殖を開始する。ただ、これらの腸内フローラが帝王切開で生まれた乳児にも同様に観察されることから、その由来は産道ではなく器具や母親、看護師さんの手などを経て経口的に腸内に住み着くと考えられている¹¹⁾。出生直後から離乳期に至る時期は、獲得免疫や免疫寛容の成立にとって重要な時期で、この時期に住み着いた腸内細菌が個体の免疫システムとの相互作用を介してさまざまな選択と排除のプロセスを経て、各個人の腸内細菌叢のコアが決定されると考えられている^{12,13)}。食物と同時に入ってきた外来菌とくに病原菌は、その菌数が少ない場合、常在している腸内フローラを構成する細菌により排除される。しかし、多くの場合、腸内フローラを理想的な状態に保つのは困難で、さまざまな病態で腸内フローラの混乱が報告されている。

乳児期の環境が腸内細菌叢の成立に大きく影響することは、マウスを使った研究でも示されている¹⁴⁾。遺伝的背景の異なるマウスの腸内細菌叢は異なり、

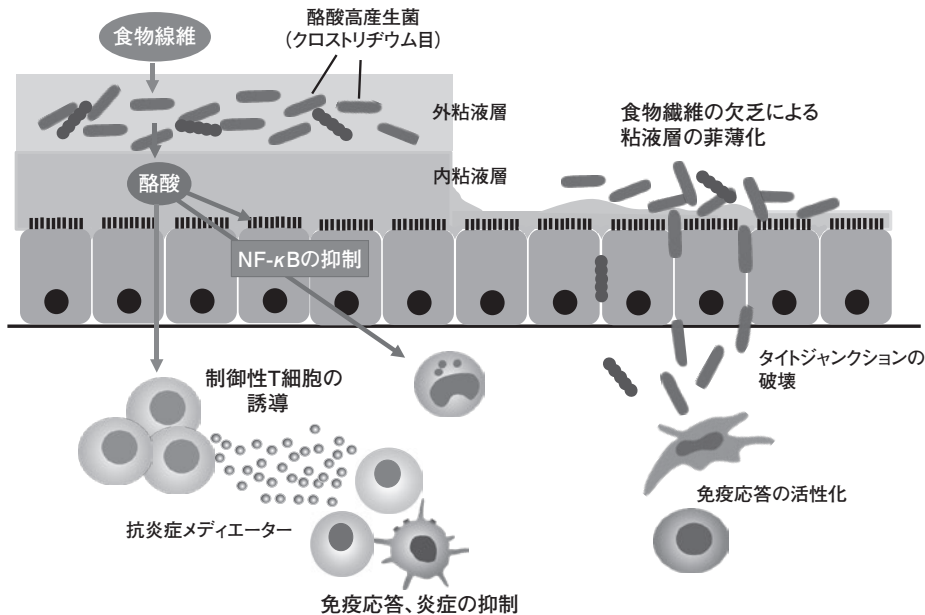


図2 粘液層の構造

大腸の粘液層は、密に重合したムチンからなる内層と一部が分解され重合度が低下した外層からなる。腸内細菌は外層までは到達できるが内層へは到達できない。粘液層管腔側にはバクテロイデス、ビフィズス菌、レンサ球菌、エンテロバクタ、クロストリジウム、乳酸桿菌、ルミノコッカスなどの多彩な細菌が検出される。食物繊維の存在は酪酸産生につながり、酪酸は上皮細胞のエネルギーとして利用され、制御性T細胞の誘導、NF-κBの抑制から抗炎症作用を発揮する。一方、食物繊維の欠乏は粘液層の菲薄化から抗原の侵入にいたり炎症へとつながる。(著者作成)

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

生後8週まで不安定でその後安定化する。生後8週までにマウスを異なる種類のマウス（遺伝的背景の異なるマウス）のもとに移すと腸内細菌叢の変化が起こるが、8週を越えてから移しても変化が生じない。さらに、マウス胎児を外科的に遺伝的背景の異なる母親の子宮に移植して出産させると、生まれたマウスの腸内細菌叢は出産した母親のパターンとなることが示された。これらのことから、腸内細菌叢は、離乳期以後に安定化すると各個体に特有のパターンを保持するが、腸内細菌叢の決定には離乳期頃までの環境因子が深く関与していることが証明された。とくに、生後直後から免疫の成立する離乳期までの環境因子は腸内細菌叢の成立に重要な影響を及ぼす。環境因子の影響については、生活をともにしている親子間でそのパターンが類似していることから裏付けられる¹⁵⁾。

乳児型のビフィズス菌が優性となって乳児の腸内フローラは安定するが、離乳期になると腸内フローラに変化が起こる。ビフィズス菌は乳児型から成人型に変わり、バクテロイデス属、ユーバクテリウム属、嫌気性レンサ球菌などの嫌気性菌が優性になる。離乳期以後腸内フローラは安定するが、中高年を過ぎる頃よりビフィズス菌の減少と *Clostridium perfringens* (ウェルシュ菌) の増加に特徴づけられる変化がおこる。ウェルシュ菌は腐敗菌の一つで、タンパク質を腐敗させてアンモニア、アミン、フェノール、インドールなどの有害物質を生成する。これらの有害物質には発がん物質も含まれ、そのほとんどは肝臓で分解されるが、肝臓の処理量を上回ると全身に影響を及ぼす。このビフィズス菌の減少とウェルシュ菌の増加を腸内の老化と考えることができる。

腸内細菌叢は安定で各個人に特有のパターンをとることが示唆されてきた。さまざまな環境因子（食事や抗生物質など）が影響するため種、属レベルでの変化はあるが、少なくとも門レベルでの安定性は最近の研究でも確認されている¹⁶⁾。一方、一卵性双生児（遺伝的に一致）と二卵性双生児（遺伝的に不一致）の相似性に有意な差がなかったことから、腸内細菌叢の形成に遺伝的因子の関与の可能性は低いことが明らかになりつつある。腸内細菌叢は、離乳期以後に安定化すると各個体に特有のパターンを保持するが、腸内細菌叢の決定には離乳期頃までの環境因子が深く関与している。とくに、生後直後か

ら免疫の成立する離乳期までの環境因子は腸内細菌叢の成立に重要な影響を及ぼす。環境因子の影響については、乳児期の生活をともにしている親子間でそのパターンが類似していることから裏付けられる¹⁵⁾。

IV. プロバイオティクス（乳酸桿菌とビフィズス菌）の作用について

乳酸桿菌とビフィズス菌には異なった性格がある。ファーミキュテス門に属する乳酸桿菌は、腸内の糖類を代謝して乳酸を産生することにより自身の生存に必要なATPを得ている。一方、アクチノバクテリア門のビフィズス菌はフルクトース6リン酸経路によりブドウ糖を代謝して、酢酸と乳酸を3:2の比で産生する。ヒトの上部消化管には嚥下により流入する空気由来するわずかな酸素が存在する。乳酸桿菌は通性嫌気性菌であるため酸素分圧の高い上部消化管の小腸でも生育可能であるが、ビフィズス菌は偏性嫌気性菌であるため嫌気度の高い大腸で生菌数が高い。

これらに由来する乳酸は遠位小腸から大腸に存在する他の細菌により代謝され酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸に誘導される。さらに、食物繊維の嫌気性菌による発酵により短鎖脂肪酸が誘導される。これらの有機酸の濃度の上昇により近位大腸の管腔内pHは5~6となるが、有機酸はすみやかに吸収され下行結腸から遠位大腸のpHは6~7に上昇する。

有機酸は解離型と非解離型として存在するが、解離型と非解離型の割合が1:1の時のpHを酸解離定数(pKa)と呼ぶ。非解離型の有機酸は有害菌（悪玉菌）の細胞内に侵入し解離して、細胞内のpHを下げることにより有害菌の代謝を阻害する^{17,18)}。有害菌はこれに抵抗してプロトンポンプを介して細胞内のpHを正常に戻そうとするが、これには多大なエネルギーを必要とするため増殖できず死滅する¹⁹⁾。一般的にpKa値が高い有機酸ほど抗菌作用が強く、また、乳酸桿菌やビフィズス菌は耐酸性が強い。乳酸(pKa=3.83)と酢酸(pKa=4.76)が共存すると、pKaの高い酢酸は非解離型となり有害菌の増殖を抑制する。乳酸や酪酸(pKa=4.82)も抗菌活性を示す。腸内pHの局所的な低下は、ウェルシュ菌などの有

害菌(悪玉菌)の増殖を抑制し、結果として乳酸菌(善玉菌)が悪玉菌を数的に凌駕する。

V. 食物繊維について

最近の国際的な流れとして、食物繊維を従来の難消化性多糖類とリグニン(植物は大きくセルロース、ヘミセルロース、リグニンの3つの成分で構成され、ヘミセルロースがセルロースの周りを取り囲み、リグニンが接着剤のような働きでその隙間を埋めている)に限定せず、低分子のオリゴ糖類(重合度3以上)やレジスタントスターチ(難消化デンプン)も含む広い定義が一般的になりつつある。プレバイオティクスは“ヒトの消化管内で消化吸收されずに宿主のもつ腸内細菌叢のうち、有益とされる細菌叢の成長や活動度を選択的に刺激する因子”と定義される。食物繊維は、主に植物性食品の細胞壁に由来する非水溶性の多糖類と、細胞壁以外の構造物に由来する水溶性を示すものに分けられる。大腸内の嫌気性菌によって、食物繊維はさまざまな程度に発酵を受ける。セルロースは発酵に対して抵抗性だが、水溶性のゲアガムやペクチンは完全に発酵を受ける。水溶性でもサイリウムなどは部分的にしか発酵されない。

VI. 胃酸の役割

脊椎動物の胃の役割については、ペプシノーゲンとHClによる消化の面から説明されることが多い。一方、ヒトの健康に腸内細菌が深く関わっていることが明らかになるにつれ、胃(胃酸)が消化管への病原菌の侵入を防ぐバリアとして重要な役割をはたしていることが明らかになった²⁰⁾。口腔内には、嫌気性菌を含めた多数の細菌が定着しているが、胃酸の存在により胃では極端にその数が減少する¹¹⁾。胃酸が外来細菌の侵入を強く阻止するため、上部消化管における細菌の増殖は強く抑制されている。通常、十二指腸、空腸は無菌か、腸内溶液1ccあたり細菌(*Lactobacillus*属、*Enterococcus*属、*Streptococcus*属などの通性嫌気性菌が主体)が 10^4 CFU(colony-forming unit)程度認められる。空気の嚥下により酸素が存在するため偏性嫌気性菌は認められない。遠位回腸は、近位小腸と大腸の中間的な特徴をしめす。

胃液のバリアとしての役割は、草食動物に比べ腐敗した餌を食する機会のある肉食動物や雑食動物の胃内pHがより低いことから示唆されている。ヒトの胃内はpH 1.5といった強酸性を示すが、これは他の脊椎動物と比べても特に低いグループに分類される²⁰⁾。つまり、ヒトは外部からの病原菌の侵入に対して特に強固なバリアを発達させていることになる。その理由の一つは、病原菌の容易な感染を防ぐだけでなく、高度に発達した腸内細菌叢の外来菌による攪乱を防ぐためとも考えられている。ただ、強酸によるバリアは生体にとって有用な細菌に対してもその侵入を阻止してしまうという不利益ももたらす。また、この胃酸によるバリアを保つために、強酸を産生、分泌しながら、この強酸から自身の組織を守るというプロセスに対してヒトは莫大なエネルギーを費やしている。胃酸の重要性は、胃酸の分泌が不十分な乳児期(pH>4)や胃酸分泌が低下する老年期には腸管感染症の頻度が高いことから説明される²⁰⁾。

VII. 胃酸分泌抑制剤の影響から見た胃酸バリアの効果

胃酸の存在がどれくらい腸内細菌叢に影響しているかを直接示した報告はない。ただ、胃酸の影響は、胃酸分泌の強力な抑制剤であるプロトンポンプ阻害剤(PPI)を内服している患者の腸内細菌叢の解析として報告されている。Imhannらは、後ろ向きに211人のPPI内服者と約1,600人の非内服者の糞便細菌叢を次世代シーケンサーで解析比較した²¹⁾。その結果PPI内服者では、細菌叢全体の多様性の有意な低下と構成の変化を認めた。構成の変化としては、PPI内服者では、*Streptococcaceae*科、*Enterococcaceae*科、*Micrococcaceae*科の有意な増加と*Bifidobacteriaceae*科や*Ruminococcaceae*科の有意な減少を認めた。同様の後ろ向き研究がJacksonらからも報告されている²²⁾。224人のPPI処方歴のある患者と704人の処方歴のない患者の腸内細菌叢を次世代シーケンサーで解析した。PPI内服歴のある患者では、腸内細菌叢の多様性と均一性が有意に低下していた。また、構成菌の変化としては、PPI内服患者において、*Streptococcus*属(*Streptococcaceae*科)、*Lactobacillus*属、*Rothia*属(*Micrococcaceae*科)

の有意な増加と *Ruminococcaceae* 科 (*Ruminococcus* 属) の有意な減少を認めた。一方、Freedberg らは、前向きに 12 人の健常人に PPI (オメプラゾール 40mg/日) を 4 週間投与してその前後における腸内細菌叢の変化を検討した²³⁾。その結果によると、4 週間の PPI 内服は腸内細菌叢の多様性には影響しなかったが *Streptococcaceae* 科、*Enterococcaceae* 科、*Micrococcaceae* 科、*Staphylococcaceae* 科の有意な増加をもたらした。

現在、わが国では PPI よりさらに強力な胃酸分泌抑制作用を持つカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) が処方可能である。われわれは、ヘリコバクター陰性の健常人に、PPI としてランソプラゾール 30mg/日、P-CAB としてボノプラザン 20mg/日 を 4 週間投与して投与前後の腸内細菌叢の変化を検討した²⁴⁾。その結果、**図 3** に示すように、PPI と P-CAB は同様の腸内細菌の構成の変化をもたらした。ただ、PPI に比較して P-CAB はより強い腸内細菌叢の構成の変化を誘導した。両薬剤とも *Bacteroidetes* 門と *Streptococcus* 属の有意な増加 (PPI 7 倍、P-CAB 20 倍) を誘導したが、さらに、P-CAB は *Actinomyces* 属と *Rothia* 属の有意な増加と *Blautia* 属と *Coprococcus* 属の有意な減少を誘導した。

これらのように胃酸分泌抑制剤による胃酸バリアの破壊が便中腸内細菌叢の構成に影響することが明らかとなった。その特徴は、*Streptococcus* 属、*Actinomyces* 属、*Rothia* 属細菌などの口腔内常在菌の有意な増加と *Blautia* 属や *Coprococcus* 属などの偏性嫌気性菌の減少である。PPI と P-CAB が同様の傾向の変化をもたらしたこと、さらにその変化はより P-CAB で顕著であったことから、胃酸の存在が口腔という外界に近い環境から消化管への外来菌の侵入を防御して腸内細菌叢の安定性に寄与していると考えられる。

VIII. 胃酸分泌抑制と腸管感染症

胃酸のバリア機能の破綻により腸管感染症のリスクが高まるとする報告がある。例えば Bavishi らのレビューによると PPI 内服によりサルモネラ腸炎やキャンピロバクター腸炎のリスクがそれぞれ 4.2-8.3 倍、3.5-11.7 倍上昇するとされる²⁵⁾。

胃酸分泌抑制と関連して最も注目されているのは、*Clostridioides (Clostridium) difficile* (CD) 腸炎である^{26,27)}。PPI は抗生剤と同程度に CD 腸炎発症のリスクをあげると報告されている²⁶⁾。健常人の腸内

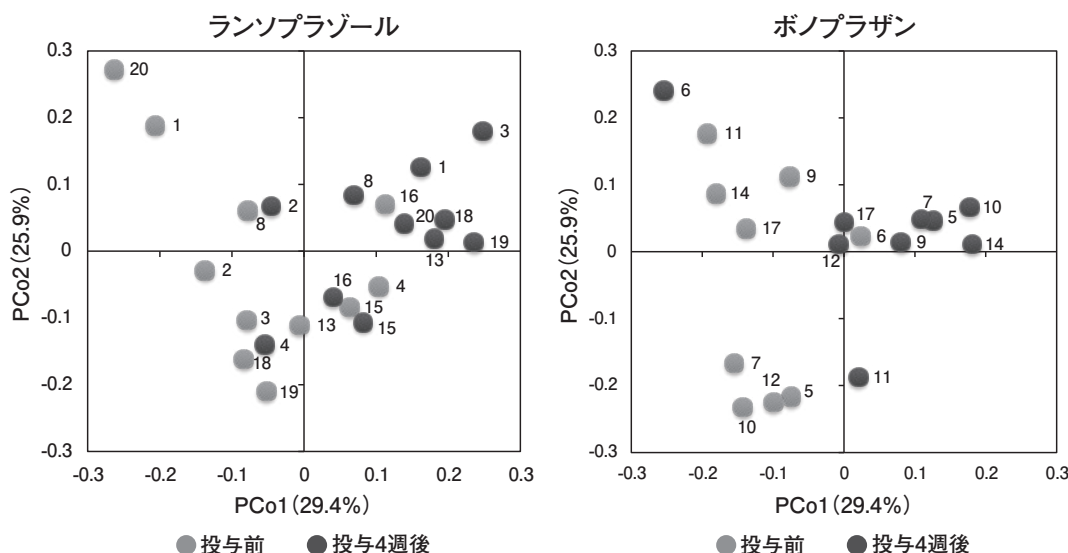


図 3 胃酸分泌抑制剤の腸内細菌叢への影響

健常人にランソプラゾール 30mg/日とボノプラザン 20mg/日 を 4 週間投与し、その前後の腸内細菌叢を次世代シーケンサーで解析した。各数字は同一被験者を表す。腸内細菌叢の構成が似ているほど座標の中の同じポイントに位置する。どちらの薬剤も投与前は多くが x 軸の陰性側に位置しているが、4 週後は多くが x 軸陽性側に移動している。
(文献 24 より引用)

(図 3 は巻末にカラーで掲載しています)

細菌叢は CD 感染に対して抵抗を示すが²⁸⁾、PPI でもたらされる腸内細菌叢の変化が CD 感染につながると考えられている。前述した PPI 内服によりもたらされる腸内細菌叢の変化、例えば多様性の低下や *Bifidobacterium* 属や *Ruminococcus* 属の減少、*Streptococcus* 属や *Enterococcus* 属の増加はいずれも CD 腸炎との関連が報告されている腸内細菌叢の変化である²¹⁾。また、*Blautia* 属や *Coprococcus* 属の細菌が CD 感染の成立に抑制的に作用していることが報告されていることから²⁹⁾、われわれが P-CAB の効果として報告したこれらの細菌の減少は CD 感染の成立に有利な環境を提供することになる。

おわりに

腸内細菌の成立とその構成に影響する因子について解説した。特に、胃酸分泌抑制剤が広く臨床の場で投与されているが、その功罪についての認識を新たにする時期にあるのかもしれない。今後、広くこのような知識を持つ臨床家が増えることを期待している。

文 献

- Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000 ; 288 : 287-293
- 本田賢也. 腸内フローラに関して何がわかってきたのか. *実験医学*. 2011 ; 29 : 2932-2936
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 ; 157 : 121-141
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007 ; 104 : 979-984
- Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem*. 2003 ; 278 : 11312-11319
- Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*. 2003 ; 278 : 25481-25489
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010 ; 90 : 859-904
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008 ; 134 : 577-594
- Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, et al. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS medicine*. 2008 ; 5 : e54
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005 ; 11 : 1131-1140
- 光岡知足. 腸内細菌の話. 岩波新書. 1978
- Magiorakos AP, Suetens C, Boyd L, et al. National hand hygiene campaigns in Europe, 2000-2009. *Euro Surveill*. 2009 ; 14
- Basu AP, George SM, Udpa G, et al. Spotting the wolf in sheep's clothing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010 ; 95 : 105-111
- Friswell MK, Gika H, Stratford IJ, et al. Site and strain-specific variation in gut microbiota profiles and metabolism in experimental mice. *PLoS One*. 2010 ; 5 : e8584
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 ; 457 : 480-484
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 ; 444 : 1022-1023
- Booth IR. Regulation of cytoplasmic pH in bacteria. *Microbiological reviews*. 1985 ; 49 : 359-378
- Cherrington CA, Hinton M, Mead GC, et al. Organic acids: chemistry, antibacterial activity and practical applications. *Advances in microbial physiology*. 1991 ; 32 : 87-108
- 斉藤忠夫. プロバイオティクスの効能と作用機序. *医科プロバイオティクス学*. 東京 : シナジー ; 2009 : 131-150
- Beasley DE, Koltz AM, Lambert JE, et al. The Evolution of Stomach Acidity and Its Relevance to the Human Microbiome. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0134116
- Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016 ; 65 : 740-748
- Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016 ; 65 : 749-756
- Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2015 ; 149 : 883-885 e889
- Otsuka T, Sugimoto M, Inoue R, et al. Influence of potassium-competitive acid blocker on the gut microbiome of *Helicobacter pylori*-negative healthy individuals. *Gut*. 2016
- Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 ; 34 : 1269-1281
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 ; 107

- : 1011-1019
- 27) Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 ; **107** : 1001-1010
- 28) Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology.* 2014 ; **146** : 1547-1553
- 29) Stein RR, Bucci V, Toussaint NC, et al. Ecological modeling from time-series inference: insight into dynamics and stability of intestinal microbiota. *PLoS Comput Biol.* 2013 ; **9** : e1003388