



シリーズ 腸内細菌叢「入門から臨床まで」

腸内細菌叢ってなに？初心者のための全体像（前編）

Understanding the Gut Microbiota: An Introduction for Beginners

にし だ あつ し
西 田 淳 史
Atsushi NISHIDA

要旨

腸内細菌叢は、ヒトの健康維持において極めて重要な役割を果たしており、近年の研究によってさまざまな生理機能を有していることが明らかになってきている。本稿では、腸内細菌叢の研究の歴史を概観し、最新の解析技術がどのように発展してきたかを示す。また、腸内細菌の分類とその生態、消化管内での分布、さらには腸内細菌と全身の臓器との相互作用について述べる。特に、腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）が多く疾患と関連することが明らかになり、新たな治療戦略の可能性が示唆されている。さらに、糞便微生物移植（FMT）の臨床応用についても触れ、その有効性と今後の展望について説明する。

はじめに

腸内細菌叢は、単にヒトの消化管内に存在するのではなく、消化や免疫調節、代謝機能など多岐にわたる生理作用を担っている。近年、次世代シーケンサー（NGS）の技術革新により、腸内細菌叢の構成や機能に関する研究が急速に進展している。これにより、腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）が炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease; IBD）や代謝疾患、神経疾患などの多くの疾患と関連することが明らかになってきた。その生理機能が明らかになるにしたがい、腸内細菌叢をターゲットとした治療も開発が進んできている。特に、糞便微生物移植（fecal microbiota transplantation; FMT）は、dysbiosis を是正する治療法として注目されており、再発性 *Clostridioides difficile* 感染症（*Clostridioides difficile* infection; CDI）に対して極めて高い治療効果を示し、臨床応用され始めている。しかしながら、他の疾患に対する FMT は臨床研究レベルであると

も指摘されている。また、生菌を使用したプロバイオティクスについてもさまざまな疾患で利用されているものの、治療薬にまでには至っていないのが現状である。本総論では、腸内細菌叢の研究の歴史から最新の解析技術、分類体系、腸内細菌と健康・疾患の関連性について概説し、FMT の臨床応用の現状と課題についても言及する。

I. 腸内細菌叢とdysbiosis

1. 腸内細菌叢の研究

1681 年、Antonie van Leeuwenhoek は自身の水様性の便を顕微鏡で観察し、「1,000 以上の生きた微小動物（animalcules）」が存在することを報告した。その 2 年後には、同様の微生物が自身の菌にも生息していることを発見している。彼の観察結果は広く知られるようになったが、これらの微生物の役割についての研究が本格的に進展するのは 19 世紀半ばになってからである。19 世紀後半に入ると、腸内細菌の存在を裏付ける科学的報告が相次いだ。1867 年、

イギリスの Lionel Smith Beale は、人間の胃や腸管、さらには便の中に微生物が存在することを確認した。1869 年には、ドイツの植物学者 Ernst Hallier が、健康な成人の便に大量の細菌が含まれていることを明らかにした¹⁾。また、1879 年にアメリカ陸軍の外科医 J.J. Woodward が、通常の人便の大部分が無数の微生物によって構成されていることを報告した¹⁾。その後、19 世紀末、Pasteur や Koch らが純粋培養技術を確立し、大腸菌やビフィズス菌などの性質が研究されるようになった。しかしながら、細菌の多くは培養困難であり、臨床研究に腸内細菌叢を対象とすることが困難であった²⁾。

このような状況を一変させたのが、次世代シーケンサー (NGS) の開発による大量かつ高速の DNA 塩基配列解析法の確立である。腸内細菌叢をメタゲノム解析することによって、腸内細菌叢研究が飛躍的に発展してきた。メタゲノム解析とは、環境中の微生物群全体のゲノムを網羅的に解析する手法であり、培養を必要とせずに微生物の遺伝子情報を取得できる点が特徴である。NGS を用いた腸内細菌叢構造の解析で最も多用されるのは、16S アンプリコン解析だが、遺伝子機能やゲノム全体の情報を得ることはできない。それに対して、Whole genome shotgun sequence を用いたメタゲノム解析では、遺伝子機能やゲノム情報を得ることはできるが、デー

タベースに強く依存する。近年、それぞれの解析方法の弱点を克服するための解析手法や増殖速度など、新規情報を得る技術が台頭してきており、未知の微生物生態系を包括的に解明するための解析技術が続いている。

2. 細菌の分類と 2021 年における学術的整理と統一 (表 1)

細菌の分類は、微生物学において極めて重要な役割を果たしている。適切な分類が行われることにより、細菌の同定や性状 (性質および状態) の推定が可能となる。この分類体系は、細菌の特性を基にした階層構造を形成しており、分類学的視点から細菌の相互関係を明確にする。

細菌の分類は、共通の性状を有する細菌をグループ化することによって行われる。分類の基準となる性状には、細胞の形態、細胞壁の構造、グラム染色性、増殖特性、代謝機能、DNA 塩基配列などが含まれる。これらの特徴を基に、培養可能な特定の菌株 (strain) が分類され、最も基本的な分類単位である「種 (species)」が定義される。複数の共通性を持つ種が集まり「属 (genus)」を形成し、さらに上位の分類階級として「科 (family)」、「目 (order)」、「綱 (class)」、「門 (phylum)」が存在することとなっていた。

しかしながら、原核生物の分類において、2021 年

表 1 細菌の分類と名称

階層		接尾語	大腸菌	ヒト
ドメイン	Domain		Bacteria	Eukaryota (真核生物)
門	Phylum	-ota	Pseudomonadota	Chordata (脊椎動物門)
綱	Class	-ia	Gammaproteobacteria	Mammalia (哺乳綱)
目	Order	-ales	Enterobacterales	Primate (霊長目)
科	Family	-aceae	Enterobacteriaceae	Hominidae (ヒト科)
属	Genus		<i>Escherichia</i>	<i>Homo</i> (ヒト属)
種	Species		<i>Escherichia coli</i>	<i>Homo sapiens</i> (ホモサピエンス種)

細胞核を持たない原核生物 (Procaryotae) は、細菌 (Bacteria) と古細菌 (Archaea) の二つのドメイン (Domain) に分けられる。さらに、ドメイン>門>綱>目>科>属>種に細分化される。例えば、大腸菌は、Bacteria > Pseudomonadota > Gammaproteobacteria > Enterobacterales > Enterobacteriaceae > *Escherichia* > *Escherichia coli* となる。ヒトは真核生物 (Eukaryota) > 脊椎動物門 (Chordata) > 哺乳綱 (Mammalia) > 霊長目 (Primate) > ヒト科 (Hominidae) > ヒト属 (*Homo*) > ホモサピエンス種 (*Homo sapiens*) のようになる。

著者作成

に「門 (phylum)」の名称が大きく改訂された。原核生物の学名は、国際原核生物命名規約 (International Code of Nomenclature of Prokaryotes; ICNP) に則って命名される。ICNP には細かい命名ルールが定められているが、実は、これまで分類学上の正式なランクとして認められていたのは「種 (species)」から「綱 (class)」までであった。そのため、「門 (phylum)」というランクは ICNP の対象外であり、従来使用されていた Firmicutes 門、Proteobacteria 門、Actinobacteria 門といった名称は、正式な学名とはされていなかった。この状況が変わったのは、国際原核生物分類命名委員会 (International Committee on Systematics of Prokaryotes; ICSP) が「門 (phylum)」を ICNP に正式に含めることを決定したためである³⁾。あわせて、各門の名称を統一するための新たな命名ルールも導入され、基準属 (最初に提唱された属) の名称を基に「-ota」という語尾を付ける形式が採用された。この命名規則は、例えば「綱 (class)」が「-ia」、「目 (order)」が「-ales」、「科 (family)」が「-aceae」となるのと同様のものである。

この変更により、42 の門が新たな命名ルールに基づいて正式な学名として認められた⁴⁾。つまり、今回の変更は、分類そのものが見直されたわけではなく、既存の名称を新たなルールに則って統一したということになる。例えば、これまで Firmicutes 門とされていた *Bacillus* 属などを含む門は Bacillota 門に、Proteobacteria 門とされていた大腸菌や *Pseudomonas* 属を含む門は Pseudomonadota 門に、Actinobacteria 門とされていた *Streptomyces* 属を含む放線菌の門は Actinomycetota 門に変更された。

細菌の学名は、「二名法 (binomial nomenclature)」に基づいて命名される。この命名法では、「属名」と「種形容語 (species epithet)」を組み合わせることにより、細菌の分類上の位置を明示する。学名はラテン語で表記され、イタリック体 (斜字体) を用いることが推奨されている。また、属名の最初の文字は大文字とすることが定められている。例えば、大腸菌は、門レベルでは Pseudomonadota 門、属レベルでは *Escherichia* となり、種レベルでは *Escherichia coli* となる。

本稿では、初出の際に「旧名称 (新名称)」とし、

以降は新名称で記載することとする。

3. ヒトの腸内細菌叢

2012 年にヒトマイクロバイオーームプロジェクト (HMP) の最初の研究成果が発表されて以来、私たちの体内に存在する細胞の数が、腸内に生息する細菌の数を大きく下回るという事実が明らかになった⁵⁾。この発見は、科学界のみならず一般の関心をも引きつけ、腸内細菌の役割に対する認識を大きく変えるきっかけとなった。現在、ヒトの腸内細菌数は 10^{13} ~ 10^{14} 個、約 1,000 種類と推定されている。さらに、腸内マイクロバイオーームが持つ遺伝子の総数は、人間のゲノムが持つ約 2 万個の遺伝子をはるかに超え、200 万 ~ 2,000 万個に達すると推定されている^{6,7)}。

消化管内の細菌数は、消化管の口側から肛門側にかけて徐々に増加する。健康人の場合、口腔内や唾液内には、何百万もの微生物が存在しており、それらは毎日食物と一緒に飲み込まれる。しかし、これらの微生物叢は、胃内の酸性度、十二指腸より肛門側の胆汁酸、消化酵素、抗菌タンパク質などに影響されている。さらに、腸管内の pH、酸素濃度などの化学的な環境要因、粘液、胆汁、抗体などの生体産生物質による要因、腸管自体の構造、蠕動運動や腸管内の通過時間などの物理的要因が微生物叢形成に影響を与えている。これらのさまざまな要因が腸管の各部位で影響するため、口腔から肛門までの微生物叢は、その種類や数が一定ではなく勾配が生じている。

胃や十二指腸近位部は、強い酸性環境や胆汁、膵酵素の影響を受けるため、細菌にとって極めて厳しい環境であり、ごく一部の細菌のみがこの条件に耐え、生存・増殖することができる。胃内には 1g あたり約 10^1 個の細菌しか存在しないが、十二指腸では 10^3 /g、空腸では 10^4 /g、回腸では 10^7 /g と徐々に増加し、大腸では 10^{12} /g に達する。ヒト腸内の細菌の大部分は偏性嫌気性菌であり、主に Bacteroidetes (Bacteroidota) 門、Firmicutes (Bacillota) 門、Proteobacteria (Pseudomonadota) 門、Actinobacteria (Actinomycetota) 門に分類される⁸⁾。その他の細菌は健康な腸内では 1% 未満の割合で存在し、Verrucomicrobia (Verrucomicrobiota) 門、Actinomycetota 門、Fusobacteria (Fusobacteriota) 門などに属する^{8,9)} (図 1)。

小腸遠位部や大腸の粘膜に付着する細菌は、Bacteroidota 門および Bacillota 門に属するものが優勢だが、その比率は部位によって異なる。生検サンプルから分離された粘膜付着細菌の解析では、胃や十二指腸などの消化管上部では、*Lactobacillus* (Bacillota 門)、*Veillonella* (Bacillota 門)、*Helicobacter* (Pseudomonadota 門) が豊富に存在する。一方、十二指腸、空腸、回腸では、Bacilli (Bacillota 門)、Streptococcaceae (Bacillota 門)、Actinomycinaeae (Actinomycetota 門)、Corynebacteriaceae (Actinomycetota 門) が多く、大腸では Lachnospiraceae (Bacillota 門) および Bacteroidota 門の細菌の割合が増加する⁸⁻¹⁰⁾。これらの腸内細菌叢の構成の違いは、消化管の嫌気度が影響している。胃や上部小腸では嫌気度が低く、偏性嫌気性菌が生育しにくい環境であり、小腸は偏性嫌気性菌を含めた Bacilli などが存在する。回腸末端から嫌気度が上がり、偏性嫌気性菌の比率が上昇し、大腸は偏性嫌気性菌が主体となる⁹⁾ (図 1)。

また、ヒト腸内細菌叢は、腸管内に単に存在しているのではなく、食物の発酵、病原微生物からの防御、免疫応答、一次胆汁酸から二次胆汁酸への変換やビタミン生成などのさまざまな機能を有しており、ヒトと共生関係にある^{11,12)}。例えば、Bacillota 門と Bacteroidota 門は *Bifidobacterium* 属などと協調し、

食物由来の食物繊維を嫌気的に発酵させることで短鎖脂肪酸 (Short-chain fatty acid; SCFA) を産生する。SCFA である酪酸とプロピオン酸は腸管上皮細胞のエネルギー源となり、酪酸は抗炎症性作用を有する制御性 T 細胞の誘導に関わっており、腸管の恒常性維持に寄与している^{11,12)}。このように腸内細菌叢は、免疫機能や代謝機能を介して、ヒトの健康を維持する上で重要な役割を果たしていると考えられている^{11,13)}。

II. 腸内細菌叢と他臓器との相関

上記のように、腸内細菌が持つ遺伝情報の規模が明らかになり、腸内細菌叢が生体の恒常性維持に必要不可欠であることが分かってきた。このため、腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) がさまざまな疾患で報告されるようになってきた。IBD、機能性ディスぺプシア、便秘症などの消化管疾患や、免疫関連疾患、代謝性疾患、がん・腫瘍、精神・神経疾患、腎・心・血管系疾患や婦人科疾患などとの関連が報告されている。これに伴って、各臓器と腸内細菌叢が相互に密接に影響を及ぼしあっているという概念が広く知られるようになってきている。

例えば、脳と腸とは、体液性因子や自律神経系の作用を介して双方向的な情報交換を行っており、“Gut-Brain axis：腸脳相関”あるいは、“腸内細菌—

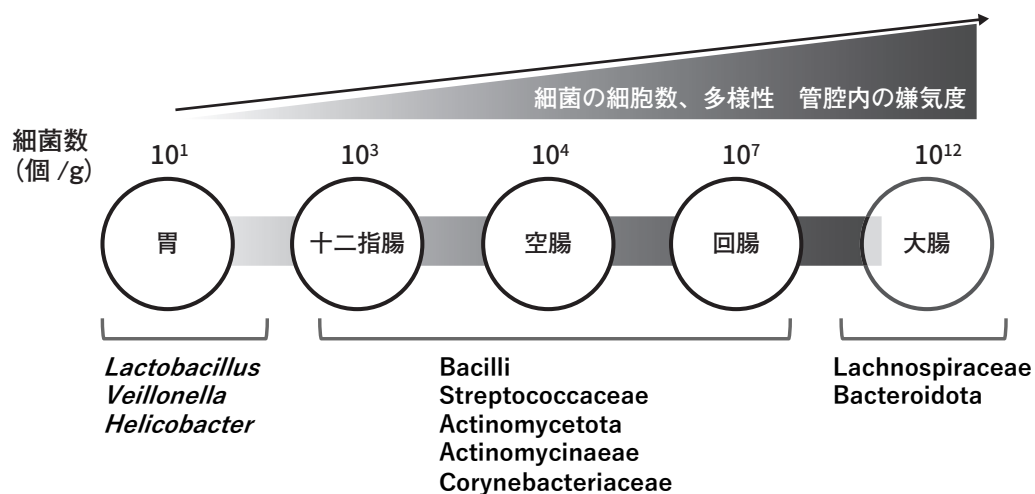


図 1 腸管各部位の細菌数および構成の変化

腸内細菌叢はその数および構成は均一ではない。消化管の各部位で嫌気度を含めた環境がそれぞれ異なるため、細胞数とその構成は変化する。

文献 9) を参考に作成

腸―脳相関”などと呼ぶことが提唱されている。疾患としては、過敏性腸症候群、パーキンソン病、多発性硬化症、自閉症関連疾患などが知られている。過敏性腸症候群においては、研究により一貫性がない点があるものの、Bacillota/Bacteroidota 比上昇、*Ruminococcus torques* 増加、*Roseburia* 増加、*Blautia* 増加、*Veillonella* 増加、*Gammaproteobacteria* 増加、*Bifidobacterium* 減少、*Clostridiales* 減少などがみられる¹⁴⁾。また、パーキンソン病では、多くの報告で *Lactobacillaceae* 増加、*Verrucomicrobiaceae* 増加、*Prevotellaceae* 減少、*Lachnospiraceae* 増加が報告されている¹⁵⁾。

慢性腎臓病においても、腸内細菌叢との双方向性の関連が示唆されており、“腸腎相関”が存在することが明らかとなっている。腸内細菌叢の変化としては、*Lactobacillus*、*Prevotella*、*Bifidobacteria* の減少、*Brachy bacterium*、*Catenibacterium*、*Enterobacteriaceae* 増加などが報告されている^{16,17)}。慢性腎臓病患者では便秘の有病率が高いため、腎不全の進行に伴う体内への尿毒症物質の蓄積や代謝性アシドーシスやキレート剤などが使用される治療薬が腸管に及ぼす影響、腸管機能低下や食物繊維の摂取不足などが腸内細菌叢の変化の原因として考えられている。

心疾患にも dysbiosis が存在することが報告されている。健常人に比べて冠動脈疾患患者の糞便中では、*Lactobacillales* 目が多く、*Bacteroidota* 門が少ないことが報告されている。さらに、糞便中の *Bacteroides vulgatus* と *Bacteroides dorei* が減少している冠動脈疾患患者では、LPS 活性が高くなっており、炎症促進に働き動脈硬化が促進されている可能性が示唆されている¹⁸⁾。

このように、腸内細菌叢は単に消化管にとどまらず、脳、腎臓、心血管系をはじめとする多臓器と密接に相互作用し、そのバランスの乱れ (dysbiosis) がさまざまな疾患の発症や進行に関与していることが明らかになっている。特に、腸脳相関、腸腎相関などの概念が確立され、腸内細菌叢の変化が神経疾患や慢性腎臓病、心疾患と関連することが示唆されている。今後、腸内細菌叢の調節を通じた疾患の予防や治療の可能性がさらに研究されることで、新たな治療戦略の開発につながることが期待されている。

(前編終わり、後編に続く)

文 献

- 1) Köhler M, Köhler W, Zentralblatt für Bakteriologie-100 years ago: Victor Babeş and enzootic haemoglobinuria of cattle. *Int J Med Microbiol.* 2003; **293**(4): 233-239.
- 2) Amann, RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev* 1995, **59**(1): 143-169.
- 3) Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2021; **71**(10).
- 4) Oren A, Arahal DR, Rosselló-Móra R, et al. Emendation of Rules 5b, 8, 15 and 22 of the International Code of Nomenclature of Prokaryotes to include the rank of phylum. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2021; **71**(6).
- 5) The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe.* 2014; **16**(3): 276-289.
- 6) Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* 2016; **164**(3): 337-340.
- 7) Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018; **24**(4): 392-400.
- 8) Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013; **11**(4): 227-238.
- 9) ASekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; **90**(3): 859-904.
- 10) Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; **104**(34): 13780-13785.
- 11) Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology.* 2018; **11**(1): 1-10.
- 12) Andoh A, Nishida A. Alteration of the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2023; **104**(1): 16-23.
- 13) Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology.* 2015; **31**(1): 69-75.
- 14) Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016; **2**(1): 16014.
- 15) Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2015; **10**(11): e0142164.
- 16) Yang T, Richards EM, Pepine CJ, et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; **14**(7):

- 442-456.
- 17) Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013; **83**(2): 308-315.
- 18) Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016; **23**(8): 908-921.