



食文化と腸内細菌 —米食文化と*Prevotella*属—

中島裕也^{1,2)}：入江潤一郎^{2,3)}：伊藤裕^{2,3)}

はじめに

“食習慣は腸内細菌を介してヒトの健康に大きな影響を与えている”、このような思想は歴史が古く、ロシアの生物学者 Metchnikoff は 1907 年に著書「The Prolongation of Life」^{1,2)} で、ブルガリアに長寿者が多い事に着目し、ヨーグルトに含まれる *Lactobacillus bulgaricus* を摂取する事が、消化器疾患や腎障害、皮膚疾患の予防に有効であると提唱していた。同様の考え方はこれまでも多くなされてきていたが、腸内細菌は培養困難な菌が多くを占め全容が把握しにくいこと、また無菌動物を用いた検証実験が技術的に容易でないことなどから、食習慣の違いが腸内細菌に与える影響、および腸内細菌が宿主へ与える影響を明らかにすることは困難であった。しかし近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査技術の進歩などにより、腸内細菌叢の菌叢組成や機能解析が臨床レベルでも可能となり、また無菌動物の飼育技術も向上したことと合わせて、腸内細菌叢が宿主の病態をさまざまに修飾していることが明らかになってきた。患者およびモデル動物の検討から、肥満症や糖尿病、喘息などのアレルギー疾患の病態に腸内細菌が密接に関与していることが示されている。特に Bacteroidetes 門 *Prevotella* 属の細菌は食物繊維の摂取習慣との関連が報告され、また宿主の糖エネルギー代謝などに関連することから、生活習慣病の治療標的として注目を集めている。そこで本稿では、*Prevotella* 属の細菌に対して食習慣、特に米食が与える影響、および *Prevotella* 属が細菌と糖代謝異常症を含めた疾患の関連について概説する。

I. 腸内細菌の分類と *Prevotella* 属

腸内細菌はヒト一人あたりその数、1,000 種類以上、100 兆個存在しており、その多様性から「腸内細菌叢」もしくは「腸内フローラ」と呼ばれている。生物分類学的にはヒトが動物界に属しているのに対し細菌は真性細菌界に属し、さらに門・綱・目・科・属・種といった分類で細分化されている。ヒトの腸内細菌叢では門レベルにおいて主に 4 門で占められており、Firmicutes 門および Bacteroidetes 門が優勢で、続いて Actinobacteria 門、Proteobacteria 門と続く³⁾。ヒトの腸内細菌において約 90% は 2 つの門、Firmicutes 門と Bacteroidetes 門で占められる^{4,5)}。本稿で取り上げる *Prevotella* 属は *Bacteroides* 属とともに Bacteroidetes 門を占める主要な属であり、*Prevotella* 属には属する細菌種として *Prevotella copri*、*Prevotella stercorea*、*Prevotella intermedia*、*Prevotella nigrescens* などがあり、ヒトにおいて口腔から腸管まで消化管全体に広く分布している常在細菌である。*Prevotella* 属の多くは炭水化物の分解能が高い特徴を持つことが知られているが、一部の種は歯周病や膣炎といった感染性疾患の原因菌である。

II. ヒト腸内細菌叢と食習慣・米食

ヒトの腸内細菌叢の検討が遺伝学的手法を用いて多くの民族で行われ、欧州、米国、アジアの住民の腸内細菌叢は Bacteroidetes 門の *Bacteroides* 属、または *Prevotella* 属、または Firmicutes 門の *Ruminococcus* 属のいずれかが優勢となる 3 つのパターンに大別可能であることが報告された⁶⁾。特に米国や欧

1) 医療法人社団 いちよう坂クリニック

2) 慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科

3) 日本医療研究開発機構 (AMED)-CREST

州では *Bacteroides* 属が豊富であり、一方でアフリカや南米、アジアの一部の国では *Prevotella* 属の特に *Prevotella copri* が豊富な事で知られている⁷⁾。腸内細菌叢と食習慣の検討では、脂質やタンパク質の摂取が多い場合 *Bacteroides* 属の細菌が多くを占め、糖質や食物繊維の摂取が多い場合 *Prevotella* 属が多くを占めることも報告されており、長期的な食習慣が腸内細菌のパターンに大きく影響していると考えられている⁸⁾。さらにアジア人についての詳細な検討により、アジア人の中でも *Prevotella* 属がメイン

となるタイプ (Pタイプ) と *Bacteroides* 属または *Bifidobacterium* 属がメインのタイプ (BBタイプ) に分類することも提唱されている (図1 (a) (b))⁹⁾。中山らは、中国、日本、台湾、タイ、インドネシアの都市部および農村部の都市に住む健康な小児の腸内細菌叢を調査し、日本や中国、台湾など東アジアではBBタイプが多く、タイやインドネシアなどの東南アジアにPタイプは多いことを明らかにした (図1 (c))。日本人は *Bifidobacterium* 属を多く有しており、BBタイプが多かった。本研究の食事調

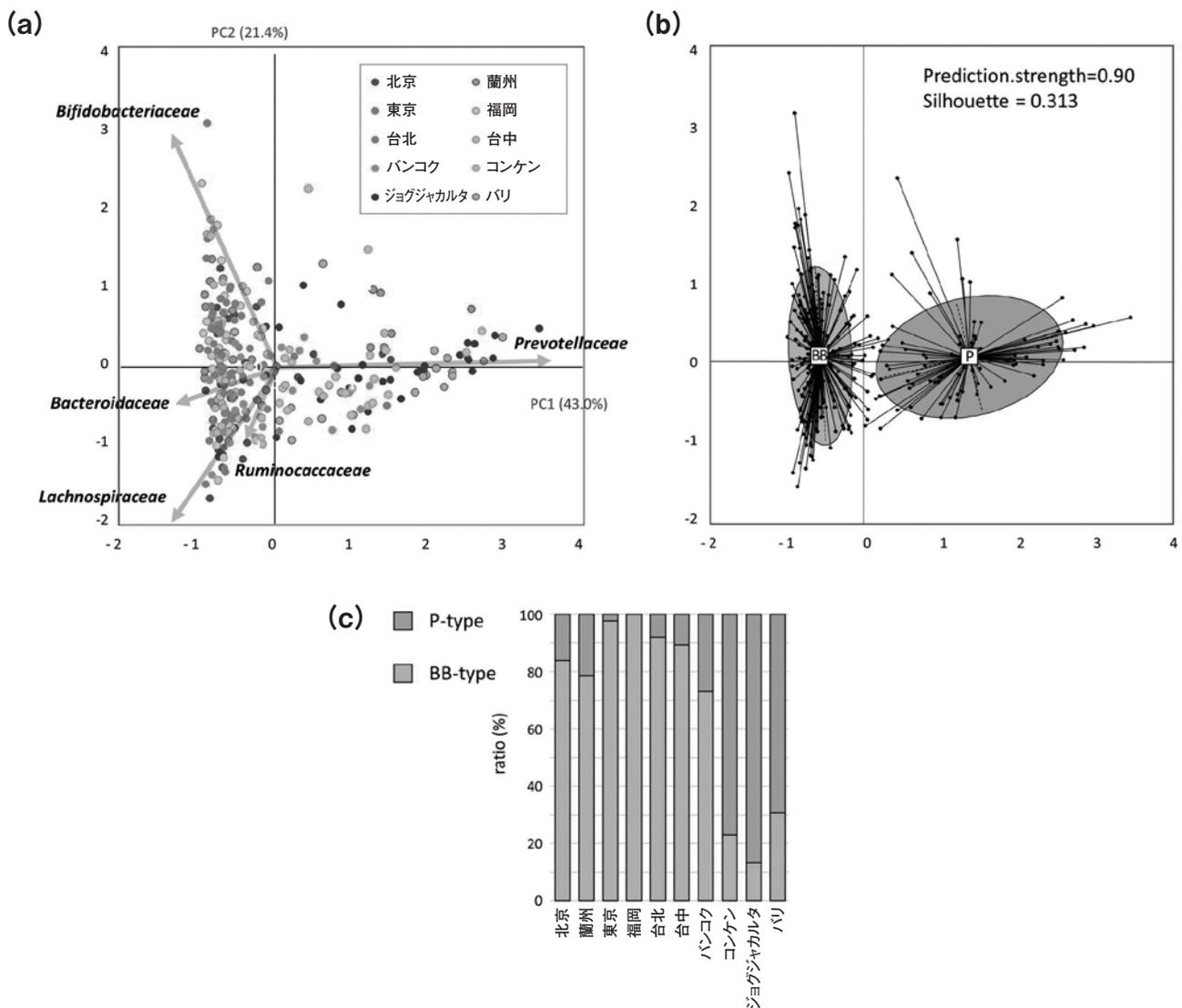


図1 アジアにおける腸内細菌叢のタイプ

- (a) 303人のアジアの子供の腸内細菌叢のUniFrac解析。5つの代表的な科による偏在を認める。
 (b) Calinski-Harabasz Indexを用いて分類した結果PタイプとBBタイプの2つのクラスターに分類される。
 (c) 各都市のPタイプとBBタイプの子供の比率。東京や福岡はBBタイプが多く占めるのに対し、タイの地方都市やインドネシアではPタイプが多い。

(文献9)より引用)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

査から、タイとインドネシアでは米の摂取が多く、米の摂取頻度はPタイプと強い相関を認めた。米の長期的な摂取が *Prevotella* 属を増加させていると考えられているが、日本人では一致を見ないことについて、米においてもインデカ種やジャポニカ種などのイネの品種の違い、*Prevotella* 属が大豆、卵、鶏、サツマイモ等の摂取にも影響を受けることなどが理由として推察されている。実際、米を主には摂取しない欧米においても、菜食主義者では *Prevotella* 属が多く、また *Prevotella/Bacteroides* 比が高い事が報告されている^{10,11)}。また興味深い事に、中国の遊牧民の研究から、都市化の程度と共に *Prevotella* 属は減少し、逆に *Bacteroides* 属や *Ruminococcus* 属が増加することも報告されている¹²⁾。

Prevotella 属の多寡には、環境変化や食習慣の欧米化に伴う食物繊維摂取量などが影響していると考えられる。

Ⅲ. *Prevotella* 属と糖尿病

Prevotella 属は多糖類やセルロース、キシランなどさまざまな炭水化物を分解し、短鎖脂肪酸を合成する酵素を多く有する事が知られており¹³⁾、プロピオン酸など短鎖脂肪酸の腸管内産生との相関が報告されている¹⁴⁾。短鎖脂肪酸は腸管ホルモン分泌を促進し、また脂肪細胞の肥大化を抑制することがモデル動物およびヒトで最近示され、肥満糖尿病の治療戦略として注目されている^{14,15)}。実際に、食物繊維が豊富な大麦全粒パンと、通常的小麦パンの摂取後の血糖応答を健常者で比較した試験が行われている

が、大麦パンにより血糖上昇が抑制された群では、抑制されなかった群に比較して、*Prevotella/Bacteroides* 比が有意に上昇していたことが報告されている¹⁶⁾。また、われわれは腸管腔内の胆汁酸組成の変化が、やはり腸管ホルモン分泌を促進し、糖尿病を改善する事を報告しているが¹⁷⁾、*Prevotella copri* が腸管腔内の胆汁酸代謝を変化させ、FXRを介して耐糖能を改善する可能性が最近報告されており、*Prevotella copri* は腸内環境にさまざまな変化を与えていると考えられる¹⁸⁾。

一方で、インスリン抵抗性を有する非糖尿病患者では *Prevotella copri* が多く、インスリン抵抗性と相関を示し、その機序としてバリン・ロイシン・イソロイシンなどの分枝鎖アミノ酸 (BCAA) の産生亢進が認められることも報告されている¹⁹⁾。

このように結果の一致を見ない理由として、まず *Prevotella copri* 自体の多様性が挙げられる。*Prevotella copri* には、さらに4つの系統群が存在し、より多くの種類の *Prevotella copri* を有するヒトは非先進国に多いとの報告がある。*Prevotella copri* においても量のみならず系統群も重要である可能性がある (図2)⁷⁾。

また、*Prevotella copri* が代謝する腸管内容物の量にも影響を受けている可能性が指摘されている。マウスに対して生菌 *Prevotella copri* と殺菌後の *Prevotella copri* を投与して耐糖能を比較した場合、食物繊維を含む標準飼料の投与下であれば、生菌 *Prevotella copri* は耐糖能を改善するものの、食物繊維含有量の少ない高脂肪飼料投与下では耐糖能の改善は認められない (図3 A, B, C)¹⁶⁾。この結果から、*Pre-*

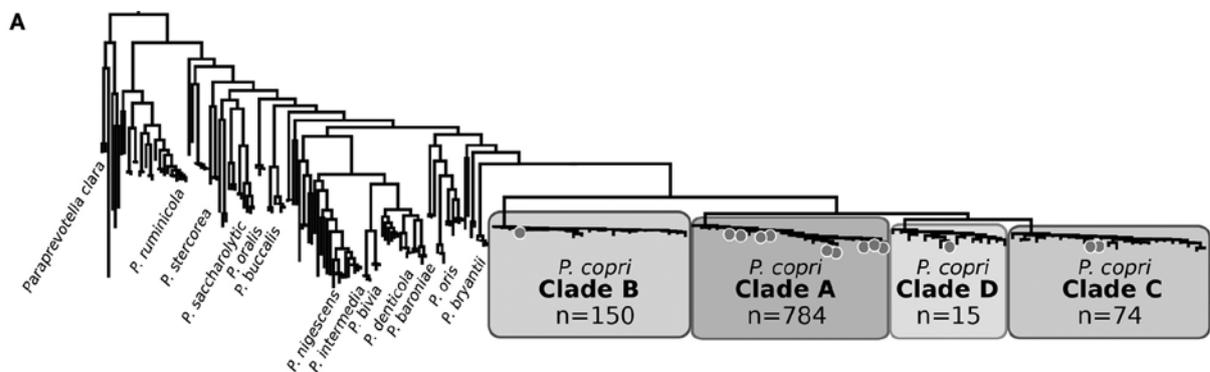


図2 *Prevotella* 属の系統樹と *Prevotella copri* の系統群

Prevotella 属には多くの種が含まれるが代表的な種である *Prevotella copri* にはさらに4つの系統群 (Clade) が存在する。
(文献7)より引用)

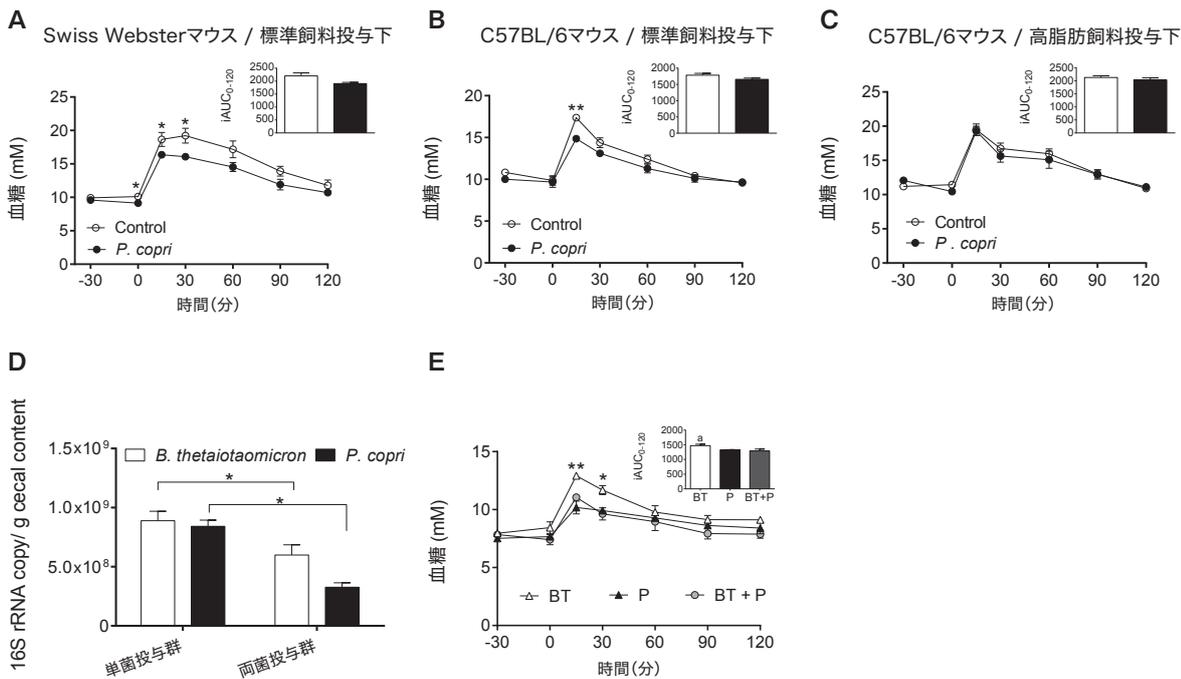


図3 *Prevotella copri* 投与による宿主への影響

A B 標準飼料を投与した2系統のマウスSW (A), C57BL/6 (B)において*Prevotella copri*生菌経口投与群は減菌投与群 (Control)に比べ耐糖能は良好であった。
C 高脂肪低繊維食を投与されたC57/BL6マウスでは、*Prevotella copri*の経口投与による耐糖能の改善は認められなかった。
D 無菌マウスに対して、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Prevotella copri*をそれぞれ、または両方を経口投与すると、それぞれ単独で投与されたマウスに比較して、2種類を同時に投与されたマウスでは、腸管内の生着数は両者とも抑制された。
E *Bacteroides thetaiotaomicron* (BT)を単独で投与された無菌マウスは、*Prevotella copri* (P)単独投与マウスより耐糖能が悪く、BTに*Prevotella Copri*を同時に投与されたマウスの耐糖能はBT単独投与群より良好であった。(文献16)より引用

*Prevotella copri*が糖代謝を改善するためには、食物繊維の存在が重要であることが示されている¹⁶⁾。さらに同報告では、無菌マウスに*Bacteroides thetaiotaomicron*を投与することで耐糖能障害を誘発するモデルにおいて、同時に*Prevotella copri*を投与する事で、*Bacteroides thetaiotaomicron*の腸管内の増殖を抑制し、耐糖能の悪化を予防する事も明らかにしており(図3 D, E)¹⁶⁾、*Prevotella copri*は腸内細菌叢全体の組成や機能に影響を与えていると考えられる。

おわりに

*Prevotella*属は米食や食物繊維摂取と密接な関係が示されており、米食や菜食文化、都市化や欧米化のマーカーとなりうる。一方、*Prevotella*属は多種多様な種の集団であり、属全体としていわゆる「善玉菌」や「悪玉菌」といった分類は不可能であり、先述のPタイプの腸内細菌叢が一概に疾患の予防や治療に有益であるとするものではない。宿主の食

事内容に応じ腸内細菌そのものの作用が変化する事を踏まえると、*Prevotella*属を単純に増加させる事が重要なのではなく、食習慣を修正することで「善玉菌」として働かせる環境を整える事が重要と言える。これには米食に代表される食物に含まれる食物繊維の摂取を増やし、動物性脂質の摂取を控えるという、日本食が基盤とする食習慣を維持することが重要と言える。*Prevotella*属を指標にした、日本食の再評価が期待される。

文献

- 1) Metchnikoff II. 1907. The prolongation of life. Optimistic Studies. Springer Pub. Co. New York.
- 2) Metchnikoff II. 著, 平野威馬雄 訳, 日本ビフィズス菌センター編. 2006. 長寿の研究. 楽観論者のエッセイ. 幸書房.
- 3) A. Woting, M. Blaut. The intestinal microbiota in metabolic disease. Nutrients, 2016; 8(4): 202.
- 4) Gomes, AC, Bueno, AA, de Souza, RGM, et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. Nutr J 2014; 13: 60.

- 5) Senghor, B, Sokhna, C, Ruimy, R, et al. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Hum Microbiome J* 2018; 7-8, 1-9.
- 6) Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, **473** : 174-180, 2011
- 7) A.Tett et al. The *Prevotella copri* Complex Comprises Four Distinct Clades Underrepresented in Westernized Populations. *Cell Host Microbe*. 2019 Nov 13; **26**(5): 666-679. Vol.26, Issue 5, 13 November 2019, P 666-679
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- 8) Wu, GD, Chen, J, Hoffmann, C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; **334**; 105-108.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- 9) Nakayama, J, Watanabe, K, Jiang, J, et al. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. *Sci Rep* 2015; **5**: 8397.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- 10) Ferrocino, I, Di Cagno, R, De Angelis, M, et al. Fecal microbiota in healthy subjects following omnivore, vegetarian and vegan diets: culturable populations and rRNA DGGE profiling. *PLOS ONE* 2015; **10**: e0128669.
- 11) Gutiérrez-Díaz, I, Fernández-Navarro, T, Sánchez, B, et al. Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study. *Food Funct* 2016; **7**: 2347-2356.
- 12) Li, J, Fu, R, Yang, Y, et al. A metagenomic approach to dissect the genetic composition of enterotypes in Han Chinese and two Muslim groups. *Syst Appl Microbiol* 2018; **41**: 1-2.
- 13) Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Sci Rep*. 2017 Jun 1; **7** (1): 2594.
- 14) Chambers, ES, Viardot, A, Psichas, A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2014; **64**: 307913.
- 15) Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature communications*. 2013; **4**: 1829.
- 16) Petia Kovatcheva-Datchary et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metabolism* Vol.22, Issue 6, 1 December 2015, P 971-982
- 17) Morimoto K, Watanabe M, Sugizaki T, Irie J, Itoh H. Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1/3(PC1/3) expression and consequent GLP-1 production in male mice. *Endocrinology*. 2016; **157** (3): 1071-81
- 18) Noémie Péan et al. Dominant gut *Prevotella copri* in gastrectomised non-obese diabetic Goto-Kakizaki rats improves glucose homeostasis through enhanced FXR Signaling *Diabetologia* 16 March 2020
- 19) Pedersen, HK, Gudmundsdottir, V, Nielsen, HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016; **535**: 376.

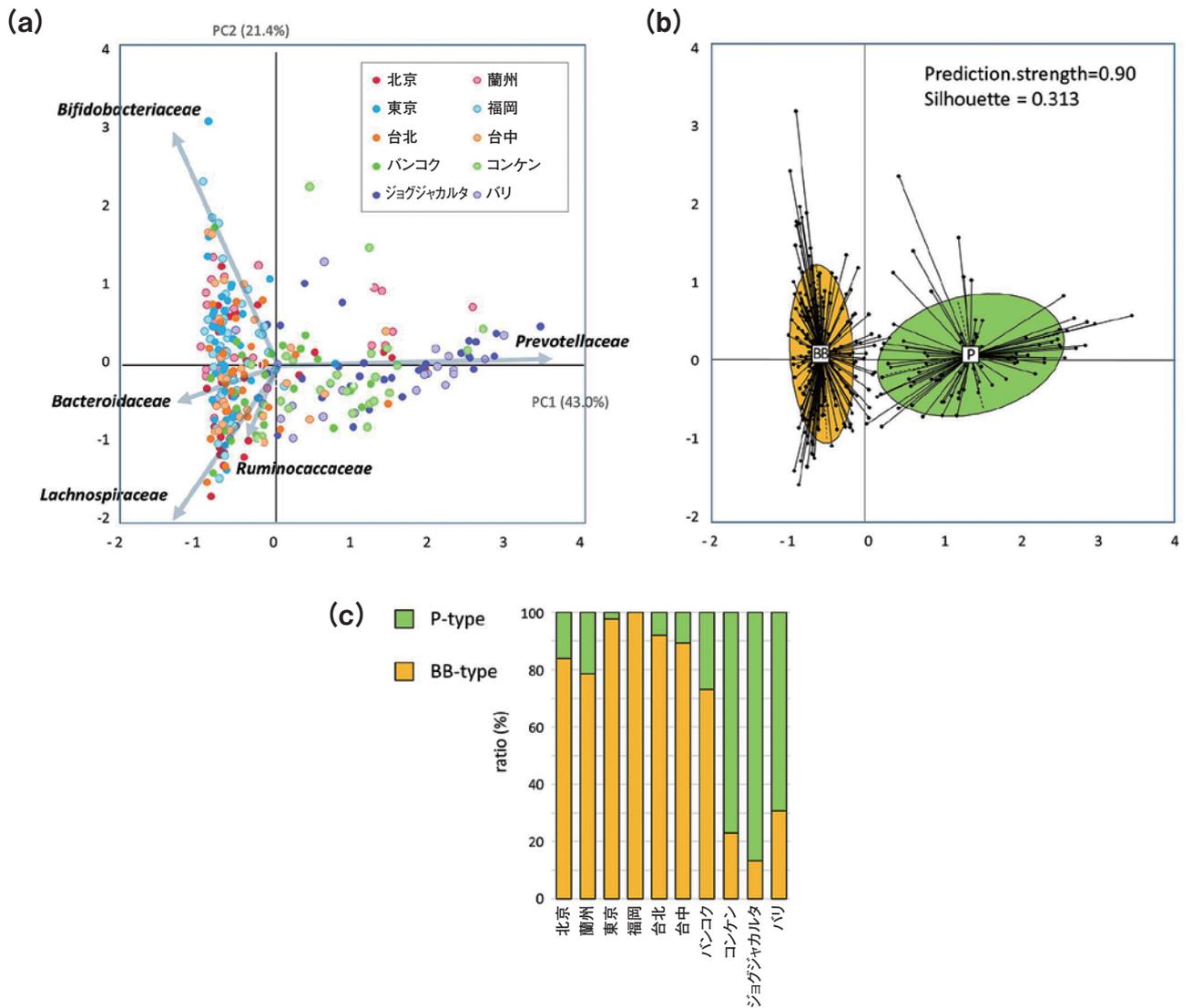


図1 アジアにおける腸内細菌叢のタイプ

- (a) 303人のアジアの子供の腸内細菌叢のUniFrac解析。5つの代表的な科による偏在を認める。
 (b) Calinski-Harabasz Indexを用いて分類した結果PタイプとBBタイプの2つのクラスターに分類される。
 (c) 各都市のPタイプとBBタイプの子供の比率。東京や福岡はBBタイプが多く占めるのに対し、タイの地方都市やインドネシアではPタイプが多い。
 (文献9)より引用)