

# 理化学研究所 ニュース

April 1984

No. 76

## 理研における腸内菌叢の研究のあゆみ

光岡 知足

ヒトや動物の腸内には100兆100種にもおよぶ細菌がすみついている。この細菌群を腸内菌叢と呼んでいる。理研の腸内菌叢の研究は昭和33年から始まった。丁度、いまから25年前、新理研発足のときである。

### 腸内菌叢の培養法の開発

昔から大腸菌 (*Escherichia coli*) は腸内菌叢の代表のように考えられていたが、いまから10数年前、腸内菌叢の培養技術が飛躍的に進歩し、完全な無酸素環境における培養法“プレート・イン・ボトル法”と腸内容に近似した培養基が我々によって開発されて、ヒトや動物の腸内にはそれまで培養できなかった *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, 嫌気性球菌などの偏性嫌気性菌(酸素のあるところでは発育できない細菌)が最優勢に棲息し、糞便の容積

としてほぼその3分の1が生きた細菌によって占められていることが明らかとなった。この腸内菌叢の培養法は、806点のカラー写真を掲載した341頁の著書“光岡知足著、腸内菌の世界—嫌気性菌の分離と同一—、叢文社、昭55”に詳しい解説を付して紹介され、現在、わが国の腸内菌叢の検索法の標準として使われている。

### 腸内菌の戸籍調べから新菌種の分類命名へ

新しく開発された培養法によって、ヒトや動物から分離された菌株の同定を行ってみると、かなりの菌株は、既発表のいずれの菌種にも属さない新菌種であることが明らかとなった。そこで、*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*などの乳酸菌と嫌気性菌全般にわたる分類体系を作るとともに、これまでに、次のような新菌種を発見し、分類・命名した。

*Bifidobacterium thermophilum*

Mitsuoka 1969

*Bifidobacterium pseudolongum*

Mitsuoka 1969

*Bifidobacterium animalis* (Mitsuoka)

Scardovi and Trovatelli 1974

*Bifidobacterium gallinarum* Watabe, Benno, Mitsuoka 1983

*Lactobacillus aviarius* Fujisawa, Shirasaka, Watabe and Mitsuoka 1984

*Bacteroides multiacidus* Mitsuoka, Terada, Watanabe and Uchida 1974

*Bacteroides microfusum* Kaneuchi and Mitsuoka 1978

*Bacteroides veroralis* Watabe, Benno and Mitsuoka 1983

*Bacteroides suis* Benno, Watabe and Mitsuoka 1983

*Bacteroides helcogenes* Benno, Watabe and Mitsuoka 1983

*Bacteroides pyogenes* Benno, Watabe and Mitsuoka 1983

*Clostridium cocleatum* Kaneuchi, Miyazato, Shinjo and Mitsuoka 1979

*Clostridium coccooides* Kaneuchi, Benno and Mitsuoka 1976

*Clostridium spiroforme* Kaneuchi, Miyazato, Shinjo and Mitsuoka 1979

これらの新菌種はすでに国際的にも認められ、さらに、*Bacteroides multiacidus* は、一昨年、イギリスのShahらによって新しい菌属であることが明らかにされ、この菌の発見者の一人、光岡(Mitsuoka)の名を冠して“*Mitsuokella*”と命名することが提案された。菌属名に日本人の名がつけられたのは、赤痢菌の発見者 志賀(Shiga)を冠した赤痢菌属(*Shigella*)に次いで2人目である。

#### 細菌同定機器の自動化

一人のヒトの腸内から分離される菌種は100種類にものぼり、多くの検体中の腸内菌叢を種レベルまで同定するには非常な手間と時間を要する。

当研究室では、分離菌株の生化学的性状検査の多数検体処理の自動化をはかり、同時に270菌株を同定することができる多菌株自動同定装置を開発し、腸内菌叢のパターン認識に偉力を発揮している。

#### 生態学的法則性の発見

理研での研究がはじまった当初より、ヒトや動物の腸内菌叢の多岐にわたる生態学的研究が行われた。消化管の部位別菌叢の特徴、個人差、年齢差、疾病時の菌叢、食餌差、環境差、ストレスの影響、動物種差と系統差などである。これらから得られた膨大なデータの集積から、腸内菌叢のバランスの「老化現象」「疾病時の異常性」「ストレスによる異常性」「食物による変動性」「腸内菌の由来と伝播」「腸内菌の動物種特異性」など生態学的法則を発見し、後で述べる仮説をたてる基礎となった。

#### 無菌動物飼育法の開発

腸内菌叢の宿主における役割を研究するためには、全く細菌をもたない動物、すなわち無菌動物と普通の動物、あるいは無菌動物に既知の腸内菌を投与して棲みつかせたノトバイオートを相互に比較するのが有力な手段となる。当研究室では、ニワトリの無菌飼育装置を開発し、これを用いて腸内菌の定着性についての菌種間相互作用を明らかにした。また、マウスの無菌飼育用ステンレスアイソレーターを開発し、腸内菌の宿主の栄養・免疫・発癌・寿命・代謝・感染などにおける役割についての研究に駆使している。

#### “腸内菌叢と宿主との関係”についての仮説

無菌動物を用いた長期飼育実験によって、無菌動物は普通の動物より1倍半も長生きし、癌の発生も遅れることが発見されて、腸内菌叢が有用というよりは、むしろ有害であると考えられる。そこで、昭和44年、光岡は図のような仮説を発表した。

腸内菌は、絶えず食餌としてとり入れた成分やからだから腸内に分泌または排泄されたものを栄養として繁殖し、様々な物質を作っている。その

中には宿主にとって有益に働くものもあれば、有害物質を作ったり、自発性感染を起こす有害菌もあり、宿主の健康ときわめて密接な関係をもっている。

有益な面としては、ビタミンなどの栄養素を合成したり、食物の消化吸收を助けて宿主の栄養に役立ち、また、外来菌の腸管感染を阻止したり、宿主の免疫機能を高めたりしていれば健康を維持していると考えられる。

しかし、一方、腸内菌のなかには有害なものも多い。宿主の老化、抗生物質やステロイドホルモンの投与、免疫抑制剤の使用、放射線療法、大手術、癌などによってからだの抵抗力が低下したとき、ある種の腸内菌は腸管から組織内に侵入して増殖し、自発性感染を起こし、脳、肝、肺、腎などに膿瘍をつくったり、敗血症や尿路感染など重篤な病気の原因ともなる。

さらに、腸内で毎日生成されている腸内腐敗産物（アンモニア、硫化水素、アミン、フェノール、インドールなど）、細菌毒素、発癌物質などの有害物質は、腸管自体に直接障害を与えるとともに、一部は吸収されて長い間には、肝・心・腎・脳などの各種臓器に障害を与え、発癌、動脈硬化、高血圧、肝臓障害、自己免疫病、免疫力の減退などいわば老化の原因となると推定される。

昭和44年以降の研究は、主としてこの仮説を作業仮説として研究が進められた。

### 発癌と腸内菌叢

腸内菌叢のヒトの発癌との関係を探るため、一つは癌患者からの臨床材料を用いて研究を進め、大腸癌・乳癌・胃癌の患者で、腸内菌叢のパターンが異なることを明らかにした。

また、癌患者と健康人由来の腸内菌の菌体成分について突然変異原性を検索し、12菌種16菌株に突然変異原性が認められ、とくに、前述の *Mitsuokella multiacidus*, *Bifidobacterium longum*, *Peptostreptococcus parvulus*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus faecalis*の活性が強かった。その後、*Streptococcus faecalis*の1菌株について、名古屋大学農学部大澤俊彦らとの共同研究によって、突然変異原性の本態がインドール誘

導体であることが明らかとなった。なお、糞便中の突然変異原の研究は、現在、当研究室の鈴木邦夫研究員が、カナダ・ラドウィグ癌研究所の Bruce 博士のところへ留学し、続行中である。

一方、C3H/He無菌マウスを用い、各種腸内菌を単独または組み合わせて経口投与してノトバイオートを作出し、その雌雄を交配して出産させた仔雄マウスを長期飼育し、12か月齢における肝癌発生率を比較し、腸内菌の種類と肝癌発生との関係を検討した。その結果、無菌マウスでは肝癌発生率が30%、平均腫瘍は0.4と低かったのに対し、普通動物ではそれぞれ75%、1.3とかなり高く、ノトバイオートのうち、ビフィズス菌の一種 *Bifidobacterium longum* では47%、0.8と低いのに対し、*E. coli* では62%、1.5; *E. coli*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium parvutritificum* の組み合わせでは100%、2.8と著しく高い値を示した。しかし、この最も高い発癌率を示した組み合わせに、*Bifidobacterium longum* を加えることによって発癌率は46%、0.7と著しい低下を示した。これらの実験によって、腸内菌のあるものは、単独あるいは他の腸内菌と共同で肝癌発生のプロモーターとして働く一方、ビフィズス菌は、腸内で他の菌によって生成された発癌物質を不活化したり、その生成を抑制したり、あるいは宿主の免疫機構の賦活化などの何らかの機構によって、発癌の抑制に作用している可能性が示唆された。

最近、食餌成分としての食物繊維が重要視されるようになった。当研究室では、コンニャクの成分であるコンニャクマンナンを用いて、C3H/Heマウスの肝癌発生率や腸内菌叢の構成に及ぼす影響を調べたところ、10%コンニャクマンナン添加食を与えたマウスで肝癌発生率が低下し、腸内のビフィズス菌数が増加することが明らかとなった。食物繊維の摂取が腸内菌叢の改善と成人病予防に有効なことを示す成績といえよう。

### 老化と腸内菌叢

ヒトが老化すると腸内菌叢のパターンも悪化し、ビフィズス菌が減少し、大腸内やウェルシュ菌が増加してくる。当研究室では、日本の長寿村として有名な山梨県桐原地区の長寿者を対象に腸内菌

叢の調査をした。その結果、この地区の長寿者の腸内菌叢の老化がそれ程進行していないことが明らかとなった。一方、この地区の長寿者が毎日摂取している食物繊維の量は、都会の人の3～5倍も多いことを考え合わせると、長寿の要因として、食物繊維と腸内菌叢とが重要な意義をもっていることを示唆している。

また、ヨーグルトの保健効果を検討するため、1群90匹の雌マウスを用い、基礎飼料、殺菌発酵乳14%添加飼料または全脂粉乳1.6%添加飼料を与え、寿命および腸内菌叢の構成に及ぼす影響について検討したところ、殺菌発酵乳投与群で他の群に比べて約8%寿命が延び、腸内のピフィズス菌数は常に10倍高いことが明らかとなり、ヨーグルトの摂取が、寿命並びに腸内菌叢のバランスにより効果をもたらすことが、実験動物においても裏付けられた。

#### 栄養と腸内菌叢

栄養の違いによる乳児の腸内菌叢を検索し、人工栄養児では母乳栄養児に比べて*Clostridium paraputrificum*, *C. perfringens*, *Bacteroides vulgatus*, *Lactobacillus acidophilus*, *E. coli*, *C. difficile* の菌数または検出率が高く、逆に、*Bifidobacterium breve* の菌数が低いことが認められた。

パプアニューギニア高地民の主食はサツマイモであり、ほとんど動物性蛋白質を摂取せず、1人1日当たり成人の平均蛋白質摂取量はわずか22gにすぎないが、体格はよいことが栄養学上の謎とされ、腸内菌叢による窒素固定が行われているのではないかという考えがある。当研究室では、一昨年、パプアニューギニアの中央部にあるカルガルビー村の住民10名の新鮮排泄便についての腸内菌叢の検索を行い興味ある知見を得た。パプアニューギニア高地民の腸内菌叢は、日本人のそれとはかなり異なり、*Lactobacillus vitulinus*, *Sarcina ventriculi*, *Eubacterium aerofaciens*, *Streptococcus intermedius* Spiral shaped rodsが菌数、検出率とも高いことが明らかにされた。また、*Bacteroides fragilis* groupはアンモニア利用能が高かった。しかし、窒素固定能の高い菌種はな

お明らかでなく、現在検討中である。

#### 家畜生産と腸内菌叢

家禽・家畜にストレスを加えると発育が抑制される。当研究室では、環境制御装置を用いて温度ストレスを加えながら動物を飼育すると、腸内菌叢が異常となり発育抑制がみられることを明らかにした。現在、この実験系は、発育促進効果のある抗生物質や生菌剤をスクリーニングするための有効な手段とされている。

一方、ブタの結腸から分離した菌株の非蛋白態窒素化合物の利用能を調べた結果、*Bacteroides*, *Clostridium*, *Selenomonas*, *Spirochaetaceae*, *Spirillaceae*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*に属するかなりの菌株が、アンモニア態窒素を窒素源として優先的に利用し菌体蛋白質を合成していることが認められ、ブタを蛋白質を節約し、未利用の非蛋白態窒素で飼育しうる可能性が示唆された。

また、低蛋白飼料および低リジン飼料で飼育したニワトリの盲腸内には、アンモニアを主要窒素源とする細菌が著しく増加することが明らかとなった。

近年、屠殺豚の筋肉、皮下、肝臓等に膿瘍が多発している。この病因を明らかにする目的で、膿瘍よりの細菌分離を行ったところ、*Bacteroides pyogenes*, *B. suis*, *B. helcogenes* に属する菌株が最高頻度に検出され、これらの菌種は、腸内常在菌でもあることから、ブタの膿瘍は、感染に対する抵抗力が減弱したときに発生する自発性感染の範ちゅうに入るものと考えられる。

#### 難病と腸内菌叢

サルコイドーシス患者のリンパ節生検材料からは*Propionibacterium acnes*が高率に検出される。これと同じ患者の皮膚や糞便から分離される本菌と比較検討したところ、両者は同一菌型に属するものであった。

潰瘍性大腸炎とクローン病患者のリンパ節生検材料の細菌学的検査においても、分離された菌株のほとんどは腸内常在菌であり、また、腸内菌叢のパターンは、*E. coli*, *Streptococcus*, *B. frag-*

*ilis group* の増加と、*Bifidobacterium*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium varium* の減少する傾向がみられたが、病因との関係は未だ明らかにされていない。

### 大腸菌を抑制する腸内菌

健康なヒトおよび動物の腸内大腸菌数は低く抑えられている。この現象は、ある種の腸内菌が大腸菌の増殖を抑制しているためと考えられる。当研究室では、無菌ニワトリと無菌マウスを用いて大腸菌を抑制する腸内菌を探索している。これまでにわかったところでは、腸管由来 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* を組み合わせることによって大腸菌をかなりの程度まで抑制することに成功した。現在、これらの菌種の分類・同定を行うとともに、必須菌種の決定を急いでいる。

### 今後の研究方向

培養法の検討からはじまった理研の腸内菌叢の研究は、分類・同定・生態学的検討をほぼ終え、いま、ヒト・家畜・実験動物の健康から疾病までの広範な現象における腸内菌叢の関与についての検討が進められている。そしてこれからも、宿主の免疫刺激や抑制、薬効、肝疾患等予測できない問題が、腸内菌叢に関する新らしい重要な研究課題として浮び上ってくると思われる。当研究室では昭和55年から毎年11月に理研腸内フローラシンポジウムを開催し、これまでに、発癌、生体防御、栄養、食物因子をテーマに腸内菌叢に関する研究発表と討論の場を提供してきた。今後の腸内菌叢の研究がますます発展することを期待したい。

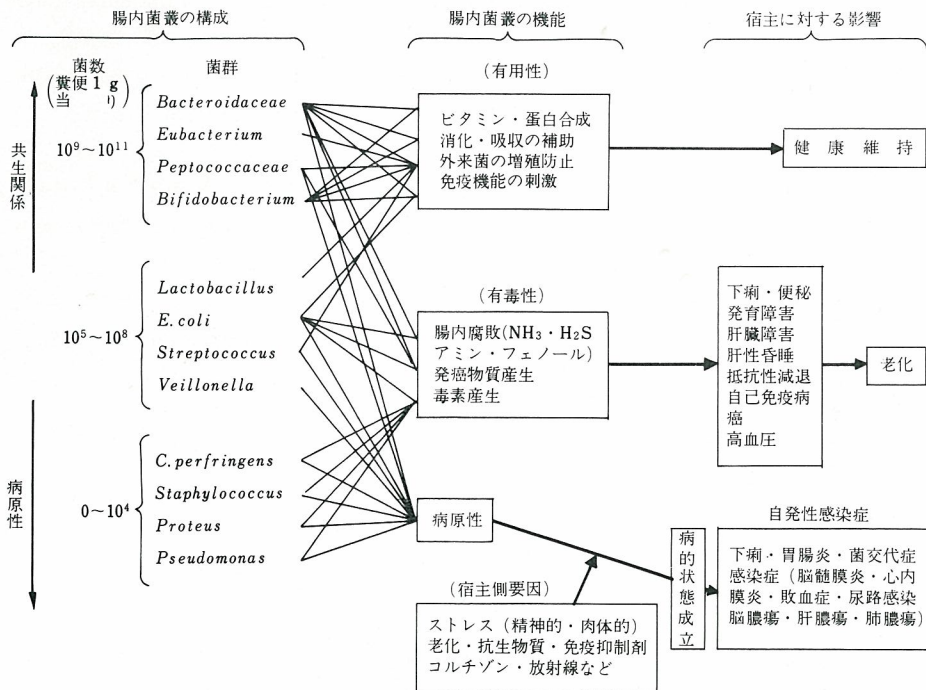


図 腸内菌と宿主とのかわりあい

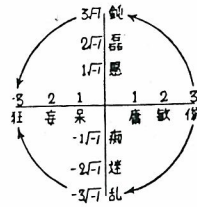
## 馬鹿とその変容

エイプリル・フールの由来について、とくに調べたことはない。1年のうちにそんな日を用意したなんて、誰の出したアイデアか知らないが、人間もなかなか味なことをする。せっかくそんな日を用意されているのだから、この機会に『馬鹿』について一考し、反省するのをもまた供養というものであろう。

ある統計によれば、人間の80%は馬鹿であるという。いや、90%だといっている学者もいる。西独の遺伝学者ホルスト・ガイヤーは、いみじくも人間の百分が馬鹿なのである、といい切った。そして、それは単に「知能の低すぎる馬鹿」、「知能の高すぎる馬鹿」、「知能の正常な馬鹿」の3馬鹿に分類されるだけ、と。前にも引用した『患者の機械学』の著者は、そのあとがきでこれにふれている。「お節介好きな奴」がいて、なまじ教育や努力によって「知能の低すぎる馬鹿」が「知能の高すぎる馬鹿」に出世できると思わせるから、世の中ぎすぎす、やかましくなる、と嘆いている。

われらの先輩寺田寅彦先生は、『物質と言葉』のなかで、科学者になるには「あたま」がよくなくてはいけませんが、同時にまたより以上に「あたま」が悪くなくてはいけぬ、と書いておられるという—藤原咲平先生『研究雑感』。狐憑きという言葉がある。私の中学時代の教師が訓してくれた言葉に、「人間、何かに憑かれるようではなけりゃ、大したことはできないさ」。同じことをいっているのである。

戦前の帝国大学新聞に、片山正夫先生の書かれた一文『?、?』に、右示のような図が載っている。人間の知能とその現われ方とを説明した図である。知能の高い側を3段階俊、敏、庸に分ける。



これを正の値3, 2, 1とすると、その反対、負の値として-3, -2, -1が考えられるはず、これを狂, 妄, 呆とよぶ。これを横座標, 実数軸にとり、名づけて俗智座標軸とされた。これに対して、縦座標すなわち虚数軸を虚智座標とよび、知能の現われ方, 外からみた印象, 状態を示すとされた。同じように、プラス, マイナス各3段階とし、上から鈍, 磊, 愚, 痴, 迷, 乱と称された。

この図上で、たとえば俊から鈍への矢印は、大石良雄のような人物を指す。頭脳は俊だが、昼行燈とよばれるような状態を露呈していたというあの事例。彼の場合、鈍の状態それは、内実は俊ゆえの擬態、「虚」というわけ。その度が過ぎ、病膏盲に達したら、狂。180°回転はそれを意味する。あの図は、そう使う。人間の知能とその状態の判定用、早見表ともいうべきか。研究所の人間を、この図表を使って分類したら、どういう結果がでるだろうか。

By the way, 日本語の馬鹿の由来については皆目知らない。英語でいう馬鹿は dunce, Duns, Dunsmen。文芸復興の波がイギリスにひたひたと押寄せた頃、トーマス・アキナス以来のスコラ哲学は、そのいい加減な翻訳ゆえに軽蔑されたという。そのときやり玉にあげられたのが、当時のスコラ哲学者でフランシスコ会士のドゥンス・スコットスだった。進歩派をもって自認する学者たちは、旧体制派の彼らを Duns, Dunsmen と名づけて嘲笑したという。これが侮蔑語として普通名詞化し、定着したのである。(山口賢治)