

木村-黒田純子氏(環境脳神経科学情報センター/JEPA理事)

人間と細菌の共生関係「マイクロバイーム」 ——抗菌剤、殺菌剤などの乱用が引き起こす健康障害

微生物、細菌と聞くと、怖い感染症を思い出すかもしれない。しかし感染症を起こす微生物や細菌以外に、地球上には細菌類、カビ類など微生物が莫大な数生存し、地球生態系を維持している。細菌の中でも真正細菌^{*1}はいちばん多く、その数は 10^{30} にもなり、重量換算すると世界の総人口約74億人重量の千倍にもなり、地球は「真正細菌の星」ともいわれている^{*2}。約38億年前、生命が地球に誕生し、その後長い年月を経て細菌類は膨大な種類に進化し、地球のあらゆる場所に生息し、動植物とも共生の道をたどってきた。

人間と細菌の共生関係

ヒトの体にも多くの微生物が共生しており、私たちの体は自分だけの独立した生き物ではなく、一つの生態系として存在するという見方もある。ヒトに共生する微生物群のほとんどは細菌類だが、カビ類やウイルスまでまとめてマイクロバイオータ^{*3}と呼ばれている。私たちは普段意識していないが、消化器系、皮膚や膣などの臓器に固有のマイクロバイオータが存在して共生生活をしている。このようなマイクロバイオータとヒトとの相互関係をまとめた広い概念を、マイクロバイームと呼ぶ。

人体を構成する全細胞数が約30兆個であるのに対し、人体の常在菌の数はほぼ同程度の38兆個といわれている^{*4}。人間とマイクロバイオータの相互関係は、健康や疾病と密接に関わっていることから注目が集まり、2007年から国際的なヒト・マイクロバイーム計画が進められている。常

在菌の研究が進み、タンパク質の遺伝情報となる遺伝子は、ヒトでは約2万3000だが、ヒトの常在菌では約300万～1200万もあるとわかってきた。ヒトは自らにはない細菌の遺伝子と協力しながら、栄養を分解して摂取し、健康を維持していることがわかってきた。米国の医師ブレイザーは、常在菌が人間の健康維持に重要であり、抗生剤などの乱用がマイクロバイームの異常を起こし、それが現代人の不健康や疾病につながっていると警告している^{*5}。

腸内細菌 ——消化管の共生細菌

ヒトの消化管には、口腔から直腸まで、それぞれ固有の常在菌が存在して共生関係を築いている。1g当たりで換算すると、口腔では約100億個、胃では約1万個～、小腸では約10万～1000万個、大腸では約1兆個の常在菌がいるといわれている。特に細菌が多い大腸では、約1000種もの常在菌が存在し、総量が約1.5kgにもなるという。この腸内細菌に含まれる細菌類は、悪玉菌が約10%、健康維持に関わる善玉菌が約20%、どちらにも属さない日和見菌が約70%存在しているといわれている^{*6}。これらの分類は東京大学・光岡知足が便宜的に提唱したもので、「善と思えるものの中にも悪の要素があり、悪の中にも善の要素がある。たとえば、悪玉菌である大腸菌にもビタミンを合成したり、感染症を防御したりする働きがある。この面から見れば、一概に悪玉と呼ぶことはできない」と光岡自身が説明している。マイクロバイームの研究は近年始まったばかりで、常

*1 細菌は核のない原核生物で、古細菌と真正細菌があり、私たちが通常知っている細菌のほとんどが真正細菌である。古細菌は、極端に環境の厳しいところに生存し、真正細菌とは生理化学的に大きな相違がある。地球上の生命は、3つの大きなドメイン、古細菌、真正細菌、真核生物よりなり、真核生物には原生動物から動物まで含まれる。

*2 服部正平「個人差を生むマイクロバイーム」『日経サイエンス』2012年12月号、p.50-57

*3 マイクロバイオータは日本語で細菌叢(フローラ)といわれてきた。叢は微生物が植物相に分類されていた名残りで、現在では微生物相に入るの、間違いとする研究者もいるが、今も使われている場合もある。

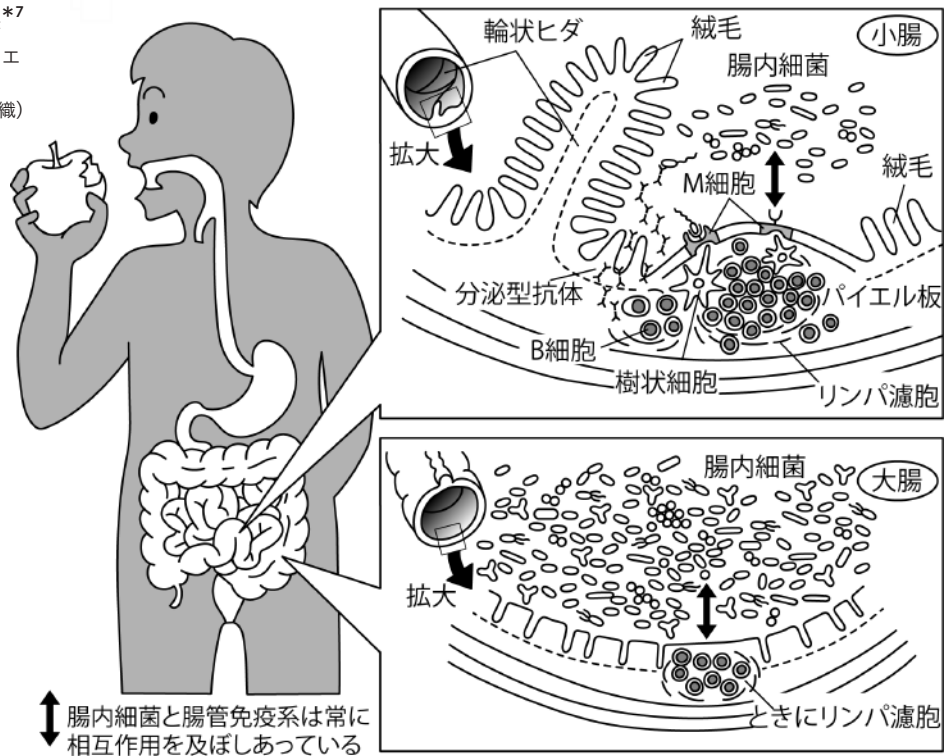
*4 Sender R et al., Plos Biology, 2016, 14:e1002533.

*5 マーティン・J・ブレイザー 著、山本太郎訳『失われてゆく、我々の内なる細菌』みすず書房、2015年

*6 光岡知足『人の健康は腸内細菌で決まる』技術評論社、2011年

図 | 腸免疫と腸内細菌の相互関係*7

小腸には、栄養を吸収する絨毛の間に、パイエル板という免疫リンパ組織がある。
(イラスト・安富佐織)



↑ 腸内細菌と腸管免疫系は常に相互作用を及ぼしあっている

在菌が体内でどのような働きをしているのか、わからないことの方が多いのが現状だ。

たとえば、胃に生息するピロリ菌は胃癌の高リスク因子の悪玉菌とされているが、海外の研究では胃酸の産生調節や、食欲ホルモンの調節にも関わっていて、ピロリ菌駆除により胃酸の逆流性食道炎や肥満を起こすという報告があり、必ずしも悪玉菌ではないとの指摘もある*8。ただし、ピロリ菌にも種類があり、日本人に多く見られる種類は胃炎を起こしやすいので、駆除した方が良いともいわれている。

消化管の中でも、最近の健康ブームで、腸内細菌の重要性が話題になっている。前述したように、小腸、大腸では腸内細菌の種類と数は大きく異なる。小腸では主な栄養素（炭水化物、タンパク質、脂質）が分解・吸収され、その残りが大腸に送られて、小腸で吸収されなかったミネラルや水分が吸収され、残りが便になる。小腸では乳酸菌が主に働き、大腸ではビフィズス菌が主に働くが、それ以外にも栄養素の分解、吸収を担っている常在菌が重要な働きをしている。腸内細菌は、私たちがから栄養を得る代わりに、人間が合成できないビタ

ミン類を作り、人間が取り込めない多糖類を分解して吸収できるようにするなど、人間と共生関係を維持している。

腸管免疫の重要性

小腸の腸管免疫系には、免疫系細胞全体の60-70%が集まり、体の中で最も大きな免疫系として、複雑な機能調節を行っている。なぜ、小腸にそのような免疫系が備わっているのだろうか。免疫系は、自己以外の異物を排除するシステムだが、自己以外の物質でも栄養は排除せず取り込む必要がある。食事で摂取した炭水化物、タンパク質や脂質は、食道、胃を経て小腸にたどりつき、ようやく本当の体内である腸の吸収上皮細胞に取り込まれていく。つまり、食べた物は一見、体内に入ったように見えるが、口腔内、食道、胃ではまだ本当の体内に入っているのではない。小腸では食べた物を必要な栄養物と判断して体内に取り込むか、それとも病原菌など不必要な有害物と見なして免疫系の攻撃対象とするのか、腸管免疫がその重要な選択をしている。

小腸には、栄養を吸収する小腸上皮細胞の合間に、パイエル板という特別な免疫系

*7 木村・黒田純子『地球を脅かす化学物質——発達障害やアレルギー急増の原因』海鳴社、2018年

*8 マーティン・J・ブレイザー著、山本太郎訳『失われてゆく、我々の内なる細菌』みすず書房、2015年

機能を持つ部位がある(図)。パイエル板では、M細胞が病原菌の抗原を取り込み、内部にある免疫細胞が刺激を受けて活性化する。その結果、病原菌にはIgAという特別な抗体を腸管の粘液中にたくさん出し、病原ウイルスに対しては、細胞性免疫などで攻撃して体を守っている。

免疫系は本来、自己、非自己を認識して、非自己に対して攻撃する。病原菌だけでなく食物も非自己として攻撃対象とすると栄養を摂取できないので、食べたもののうち栄養素は免疫対象としない仕組み(経口免疫寛容)によって私たちは栄養を摂取している。この仕組みが働かず、栄養素を免疫の攻撃対象としてしまうと食物アレルギー反応が起きる。この経口免疫寛容には、抑制性の免疫細胞が重要な役割を果たしており、小腸では乳酸菌のような腸内善玉菌が抑制性の免疫機能の調整を担っている。

一方、大腸には免疫系の細胞は少なく、膨大な数の腸内細菌が存在して、なかにはビフィズス菌のように殺菌作用の強い酢酸を産生し、病原菌の増殖を抑えて体を守ってくれている。長寿の人に多い善玉菌の酪酸産性菌は、食物繊維で増殖し、酪酸が抑制性免疫系を活性化して、腸内細菌叢のバランスを調整しているといわれている。

昔は不要だと考えられてきた虫垂は腸内免疫に重要な免疫組織で、腸内細菌のバランスにも役立っていることがわかってきた。下痢や抗菌剤の服用などで、腸内細菌のバランスが崩れた際、虫垂から腸内細菌が供給されて、バランスを戻す役割を担っていると考えられている。

アレルギー増加の原因

「衛生仮説」から「旧友仮説」へ^{*9}

近代社会では、衛生状態が良くなり寄生虫感染が激減したため、攻撃対象を失った免疫系が暴走して、アレルギーが急増したとする説を「衛生仮説」という。この説はアレルギー増加の原因として支持されてきたが、一方で自己免疫疾患の急増については説明が付かなかった。

最近の研究から、多様な種類の免疫細胞のうち、病原菌、ウイルス、寄生虫それぞれへの攻撃を誘導する3種類のヘルパーT細胞と、このヘルパーT細胞が暴走するのを抑える抑制性T細胞の存在がわかってきた。ヘルパーT細胞のうち、IgEという抗体の産生を誘導するタイプが暴走するとアレルギー反応が起り、別の特定なヘルパーT細胞が暴走すると自己免疫疾患が起るとわかってきた。これらの暴走を抑える抑制性T細胞は、腸内免疫系に多く存在し、さらに腸内細菌がこの抑制性T細胞を増やす役割を担っていることがわかってきている。抗生剤などの乱用で腸内細菌のバランスが崩れ、抑制性T細胞が正常に働かなくなったことにより、アレルギー反応が起るとい説を「旧友仮説」という。腸内細菌は、古くから人間の友であるのかもしれない。

腸内細菌の異常はアレルギー、自己免疫疾患、肥満、糖尿病など多くの疾患との関連が指摘されている。近年急増している潰瘍性大腸炎は、自分の大腸粘膜を攻撃する免疫が働いてしまう自己免疫疾患で、健康な人間の腸内細菌を移植する糞便移植法に効果があるという報告もある。

子どもの発達に重要な腸内細菌

バランスの良い腸内細菌は、子どもの健康な発達にも重要であることがわかってきている。子宮内の胎児は基本的に無菌状態だが、子どもは出産時、膣を通りながら母親のマイクロバイオータをもらって生まれる。膣には乳酸菌が多く、出産時にはさらに腸内細菌の種類が増えるといわれている^{*10}。生後も授乳や、親と接する過程で様々な細菌を取り込み、乳児期後期には独自のマイクロバイオータを持つようになる。母親の膣からもらう細菌類は、子どもの免疫系の発達に重要で、帝王切開の子どもでは、アレルギー発症のリスクが高いと報告されている。最近では帝王切開を行った場合に、母親の膣成分を含んだガーゼで

*9 アランナ・コリン著、矢野真千子訳『あなたの体は9割が細菌——微生物の生態系が崩れはじめた』河出書房新社、2016年

*10 同上

新生児の口や体を拭いて、自然分娩に近い状態にする試みが始まっている。

脳腸相関と腸内細菌

腸には独自の腸管神経系があり、中枢から自律神経を介した指令がなくとも活動できることから、腸は「第二の脳」とも呼ばれてきたが、脳のような高次機能はない。しかし、脳と腸は相互に影響しあうことがわかっており、その関係を脳腸相関という。さらに最近の研究では、脳腸相関に腸内細菌の働きが影響していることがわかってきた。腸内細菌の異常は、脳神経系の疾患とも関連している可能性が指摘され、特別な型の自閉症（後退性自閉症）や統合失調症、パーキンソン病との関連などが報告されている。自閉症などの治療に、腸内細菌バランスの改善が試みられ、症状が改善されることもあり、注目されている。

最近の研究では、腸内細菌を持たない無菌マウスにストレスを与えると、ストレスホルモンが上昇し、脳神経系に障害が起こると報告されている^{*11}。この無菌マウスに善玉腸内細菌を与えたところ、ストレスホルモンが減少し、障害が回復した。他の実験でも、腸内細菌と脳の情動などとの影響に関わる研究が進み、有益な常在菌の存在が脳に良い影響を及ぼすことが示唆されている。腸内細菌が脳に影響を及ぼす経路については、神経系を介した影響、免疫系を介した影響、腸内細菌が産生する生理活性物質が血液を介して及ぼす影響などが考えられており、現在も研究が進んでいる。

腸内細菌を脅かす環境化学物質

腸内細菌の異常を起こす原因物質として、①抗生剤、抗菌剤^{*12}の乱用、②除菌剤、殺菌剤の乱用、③抗菌剤、除草剤、殺虫剤などの農薬が報告されている。今では規制されているが、従来、抗生物質の効かないウイルス性の風邪でも、予防薬として抗生剤が投与されてきた。病原菌の治療に、抗生剤、抗菌剤は重要だが、乱用する

と腸内細菌のバランス異常を起こす危険性は考慮されてこなかった。特に未成熟な新生児や小児期に抗生剤を多用すると、腸内細菌に異常が起こって、アレルギーが発症しやすくなることが報告されており、抗生剤の使い方には注意が必要だ^{*13}。

抗菌剤（抗生剤）は、人間だけでなく家畜の細菌感染治療、さらに家畜の飼料添加物や魚の養殖、農薬としても多量に使われている。2011年厚労省の資料^{*14}によれば、日本全体の抗菌剤使用量の内訳は、人間の医療用33%、家畜の動物医薬品45%、家畜飼料添加物13%、農薬9%となっている。抗菌剤の乱用による強毒性の薬剤耐性菌の大発生は、世界中で問題となり、抗菌剤の使用規制が進み、日本でも医療分野で取組が始まっている。厚労省によれば、日本における薬剤耐性菌の検出率は、ペニシリン耐性肺炎球菌では世界一位となっており、早急な対応が必要だ。

除菌剤や殺菌剤の乱用も問題だ。日本人は清潔好きだが、無差別に細菌を殺すような除菌剤や殺菌剤の多用は健康障害を起こすことがある。アトピー性皮膚炎では、皮膚の過剰な除菌は、表皮の常在菌のバランスをくずし、症状が悪化すると警告されている。抗菌剤、除草剤、殺虫剤などの農薬も、腸内細菌に異常を起こす報告が多くある。農薬の毒性試験には、腸内細菌への影響は入っていないが、今後必要になるのかもしれない。

以上、人間に共生するマイクロバイオータ、なかでも腸内細菌について最近の知見を概要した。現代社会では、環境ホルモン作用や発達神経毒性をもった人工化学物質が健康障害を起こしているだけでなく、抗生剤、抗菌剤、除菌剤、殺菌剤の乱用が重要な共生細菌、腸内細菌のバランス異常を起こして、私たちの身体に悪影響を及ぼしていることが明らかとなってきた。私たち人間は、地球生態系の一員であることを再度自覚する必要があるだろう。

（文責・木村 - 黒田純子）

*11 須藤信行「脳機能と腸内細菌叢」『腸内細菌学雑誌』2017年31巻1号 p.23-32

*12 抗生剤、抗菌剤、除菌剤、殺菌剤の違い：抗生剤はアオカビなどから発見された天然の物質で、細菌特有の細胞壁を壊すなどして増殖を抑制する。抗菌剤は抗生剤と同様の作用を持つが、人工的に合成された物質で、抗生剤を含む場合もある。除菌剤は消毒用アルコールや次亜塩素酸など、細菌数を減らす効果を持つ。殺菌剤は細菌の代謝系、細胞分裂、タンパク合成、核酸合成などを阻害して細菌を死滅させる。

*13 山本太郎『抗生物質と人間——マイクロバイオームの危機』岩波新書、2017年

*14 厚生労働省によるAMRの取組、2017年
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000180881.html>