

腸は健康の源

講師：中 根 明 夫¹⁾

I. はじめに

腸管は消化器官としての役割にとどまらず、免疫系・内分泌系・神経系のネットワークを包括した恒常性の維持にきわめて重要な器官であることが明らかとなってきた。特に、免疫系においては腸管の免疫系の比重が高く、腸管免疫が全身の免疫系の司令塔の役割を果たしていると言われている。ヒトには皮膚、鼻腔、口腔、咽喉腔、腸管、生殖器など、外界と接する部位にはさまざまな細菌が常在し、常在細菌叢（フローラ）と呼ばれる集団を形成している。特に大腸には約1,000種類、100兆個～1,000兆個の細菌が腸内細菌叢を形成しており、その総数はヒトの組織や臓器を構成している全細胞約60兆個をはるかに超えている。最近、腸内細菌叢の攪乱（dysbiosisと呼ぶ）により、消化器領域の疾患のみならず、肥満、糖尿病、I型アレルギー、心疾患、さらにはパーキンソン病、多発性硬化症、自閉スペクトラム症など、さまざまな疾患の起因となることが報告されている。また近年、肥満者は軽い慢性炎症状態にあり、メタボリック症候群を経て、2型糖尿病、動脈硬化などさまざまな生活習慣病の原因となることが明らかとなっている。このように、最近の研究の進歩により、これまでに考えられていなかった事象が密接に関連して疾患が起こる可能性が次第に明らかとなってきた。本講演では、まず肥満を例として、腸管の恒常性がいかに全身の健康に重要性であるかを述べたい。

II. 肥満と飢餓

第二次世界大戦の後期、敗戦の色が濃くなったナチスドイツ軍は、1944年9月に支配していたオランダの港を封鎖し食糧の供給路を寸断したため、首都アムステルダムを含むオランダ西部の約450万人の住民が厳しい冬を経て、1945年5月までパンとジャガイモのみで、最低

時には1日580kcal～700kcalの食生活を強いられた。その結果、約2万2千人の住民が飢餓で亡くなり、これは「オランダ飢餓（Dutch hunger）」と呼ばれている。この期間に妊娠していた女性から産まれた新生児の身長、体重、頭囲は平均以下であった。しかし、その後の追跡調査で、これらの子供たちは成人後約80%が肥満となり、糖尿病、高血圧症、心血管疾患などの生活習慣病や統合失調症を高率に発症していることが明らかになった^{1, 2)}。また、この影響は孫の代にも及ぶことも示された。この現象の要因は「胎生期から乳児期にかけてさまざまな環境因子が何らかの機序で記憶され、成人期の肥満や生活習慣病に影響を及ぼす」というDoHaD（Development of Origin of Health and Disease; 生活習慣病の胎児期発症起源）説で説明されている。また、この現象は遺伝子変異によるものではなく、エピジェネティクスによるものであることが証明されている。エピジェネティクスとは、遺伝子DNAの塩基配列を変化させずにDNAをメチル化あるいはヒストンを修飾することにより遺伝子発現を制御することである。妊娠中に適度の栄養条件下では脂質代謝関連遺伝子のDNAメチル化が起こりその発現が抑制されるが、妊娠前や妊娠中の低栄養は胎児の低栄養につながり、少ない栄養でエネルギーを得る状態に適応し、脂質代謝関連遺伝子DNAのメチル化が生じず脂質代謝関連遺伝子の発現が継続し、成人後の肥満、生活習慣病の原因となることが報告されている³⁾。

III. 肥満と炎症

免疫系は、外来性あるいは内因性の異物（非自己）を排除するシステムで、生体防御反応であるが、私たちは免疫応答を炎症として知ることがあり、臨床症状として重要な場合が多い。近年、肥満者の脂肪組織は単なる脂肪細胞の肥大ではなく、炎症状態にあることが明らかとなっている。非肥満者の脂肪組織は免疫制御性細胞が主

1) 弘前医療福祉大学保健学部 看護学科（〒036-8102 青森県弘前市小比内3丁目18-1）
（令和元年11月16日 講演）

体で、局在する免疫細胞や脂肪細胞から抗炎症性サイトカイン（アディポカイン）と呼ばれるタンパク質が産生され炎症が抑制されているが、肥満者の脂肪組織は炎症性免疫細胞に置換され、炎症性サイトカイン（アディポカイン）が主体となり、脂肪組織が軽い炎症状態になる（図1）。炎症状態は脂肪組織にとどまらず肝臓、筋肉のネットワークで炎症状態が全身に及ぶ⁴⁾。肥満はメタボリック症候群の原因となり、2型糖尿病、動脈硬化など生活習慣病を引き起こすが、これらの疾患の背景には慢性炎症が基盤となっている。

IV. 肥満と腸内細菌叢

2006年に肥満と腸内細菌叢が密接に関連するという論文が発表された⁵⁾。無菌マウスに肥満双生児の便を移植した群と非肥満双生児の便を移植し、両群を同一条件で飼育すると肥満双生児の便を移植した群のみが肥満になるという実験結果である。また、ヒトを対象とした研究でも同様な結果が確認されている。腸内細菌叢と疾患の関連についてはさまざまな研究がなされ、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、大腸がん、アルコール性肝炎、非アルコール性肝炎など消化器疾患に限らず、糖尿病、動脈硬化、心疾患、喘息などのアレルギー、さらに、パーキンソン病や多発性硬化症といった神経疾患、自閉スペクトラム症など、全診療科に渡るようなさまざまな疾患患者の腸内細菌叢でdysbiosisが観察されることが報告されている。

V. 腸管免疫

腸管は消化器官であるが、同時に免疫系・内分泌系・神経系の調節器官として重要であることが注目されてい

る。免疫系を刺激する抗原は、主に外界と直接接触している粘膜を介しているが、成人の腸管粘膜の表面積はテニスコート2面分に相当する広大な粘膜組織であり、毎日摂取する飲食物や腸内細菌叢により免疫学的刺激を受けている。しかし、腸管組織には、制御性T細胞(Treg)など免疫を制御する細胞や抗炎症性サイトカインが、容易に免疫反応が起こらないように監視している。また、腸内細菌叢形成細菌が産生する酪酸、酢酸などの代謝産物がTregの分化誘導に関わっている。しかし、dysbiosisが起こると一部の細菌が炎症性細胞を直接刺激し炎症反応が起こり、これが続くと慢性炎症化し、さまざまな疾患の起因となってしまう⁶⁾。従って、腸内細菌叢を正常に保つことは、腸管のみならず全身の健康維持に重要なことであると考えられる。

VI. 腸管とプロテオグリカン

弘前大学医学部生化学第一講座高垣啓一教授が、サケの鼻軟骨よりプロテオグリカンが酢酸抽出により効率良く抽出できることを発見し、弘前大学を中心にサケ鼻軟骨由来プロテオグリカンのさまざまな生理機能が明らかとなった。演者らは、プロテオグリカンに抗炎症作用があることを見だし、各種疾患モデルマウスにプロテオグリカンを継続的に経口摂取させると、潰瘍性大腸炎⁷⁾のような直接プロテオグリカンが接触する患部以外に、関節炎⁸⁾、多発性硬化症⁹⁾、アレルギー（喘息）¹⁰⁾といった疾患モデルのみならず、肥満¹¹⁾にも予防・治療効果を発揮することを明らかにした。一般に、経口投与剤は腸管で吸収され患部に到達して効果を発揮すると考えられている。しかし、プロテオグリカンは分子量が100万を超え、しかも腸管での分解は起こりにくいとされており、巨大分子のままの腸管吸収は考えにくい。そこで、

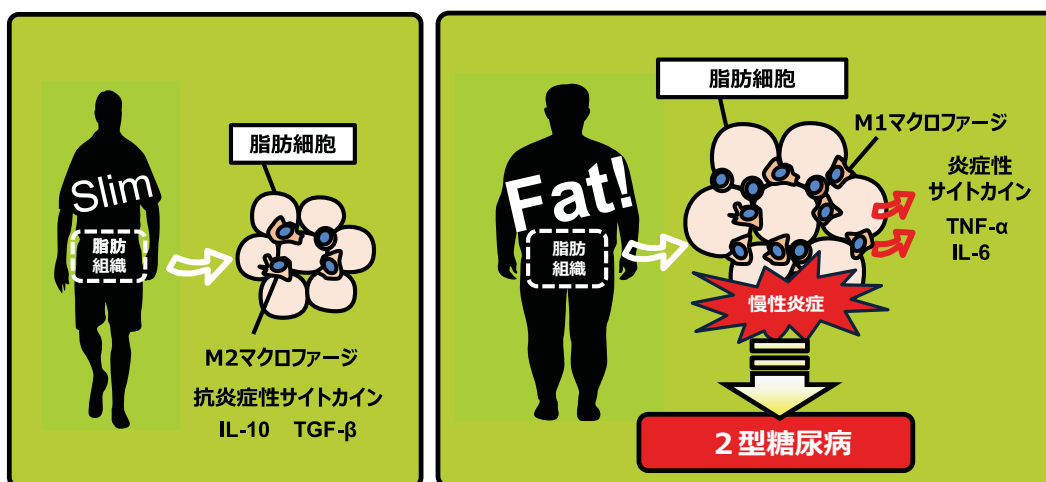


図1. 肥満者の脂肪組織は軽い炎症状態にある

演者らは、経口摂取されたプロテオグリカンが腸管免疫を調節することにより、その効果が全身に波及する可能性を考えた。潰瘍性大腸炎モデルで腸管免疫細胞、多発性硬化症モデルで脾臓および脊髄の免疫細胞を解析したところ、いずれの部位でもプロテオグリカンの経口摂取により炎症性T細胞（ヘルパーT細胞1型及び17型）の分化が抑制され、Tregの増加が認められ、私たちの仮説が裏付けられた（図2）^{7,9)}。さらに、プロテオグリカンの作用に腸内細菌叢が関係しているかどうかプロテオグリカン経口投与マウスの腸内細菌叢についてメタゲノム解析を行った¹²⁾。小腸・大腸とも非投与群に比べプロテオグリカン投与群でprobioticな細菌が増加し、病原性を示す細菌の減少がするといった、腸内細菌叢の改善が認められた。以上の結果は、プロテオグリカン経口摂取の全身的抗炎症作用は、プロテオグリカンが腸内細菌叢依存性に腸管免疫応答を制御し、その効果が全身に波及していることを示唆している（図2）。ただ、腸内細菌非依存性の腸管免疫制御作用もあると考えられ（中根ら、未発表）、プロテオグリカンの腸管免疫制御作用は複数のメカニズムから成り立っていると考えている。

Ⅶ. おわりに

ストレスや過度の緊張で腹痛や下痢を生ずる場合がある。また、便秘をすると肌荒れ、吹き出物のような皮膚症状から、イライラ、不快感、肩こり、腰痛、倦怠感、

疲労感など全身に影響を及ぼすことが知られている。また、上述したように腸内細菌叢のdysbiosisがさまざまな疾患の要因となることが明らかになりつつあり、まさに「腸は健康の源」と考えられる。

参考文献

- 1) Yarde F, Brokmans FJM, van der Pal-de Bruin, Schönbeck Y, te Velde ER, Stein AD, Lumey LH: Prenatal famine, birth weight, reproductive performance and age at menopause: the Dutch hunger winter families study. *Human Reprod.* 28: 3328-3336, 2013.
- 2) Barker DJP: Obesity and early life. *Obes Rev.* 8 (Supple 1): 45-49, 2009.
- 3) Lilycrop KA, Philips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC: Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR α promoter of the offspring. *Br J Nutr.* 100: 278-282, 2008.
- 4) McNelis JC, Olefsky JM: Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity.* 41: 36-48, 2014.
- 5) Tumbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy

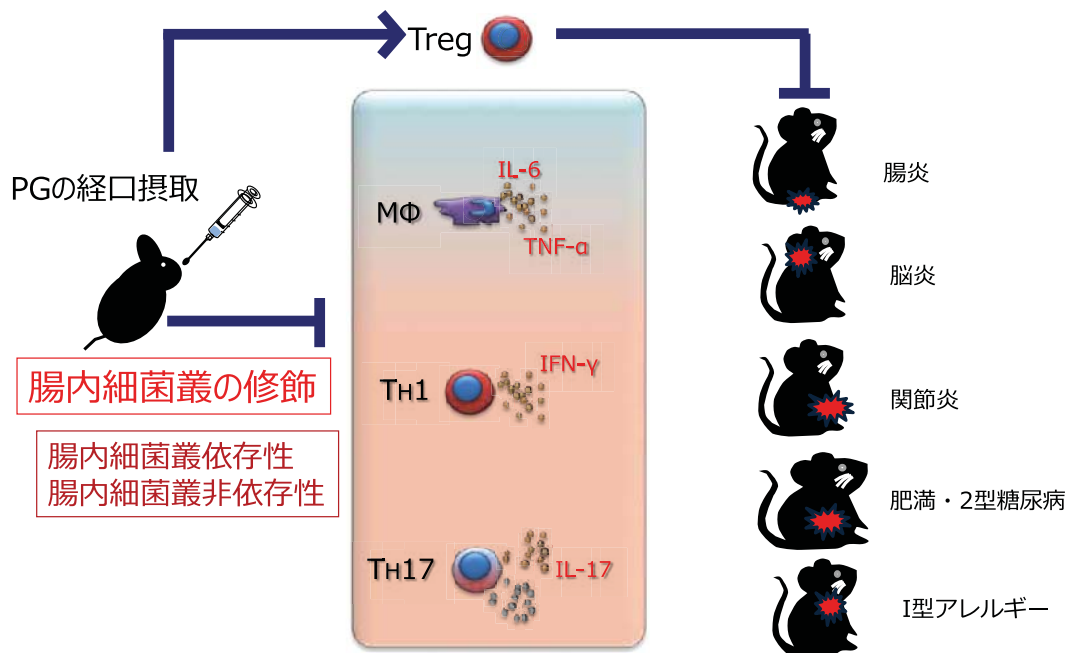


図2. プロテオグリカンの経口摂取による抗炎症メカニズム
PG：プロテオグリカン、Treg：制御性T細胞、MΦ：マクロファージ、
Th1：ヘルパーT細胞1型、Th17：ヘルパーT細胞17型

- harvest. *Nature*. 444: 1027–1031, 2006.
- 6) Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB: The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol*. 14: 660–667, 2013.
 - 7) Mitsui T, Sashinami H, Sato F, Kijima H, Ishiguro Y, Fukuda S, Yoshihara S, Hakamada K, Nakane A: Salmon cartilage proteoglycan suppresses mouse experimental colitis through induction of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 402: 209–215, 2010.
 - 8) Yoshimura S, Asano K, Nakane A: Attenuation of collagen-induced arthritis in mice by salmon proteoglycan. *BioMed Res Int*. 2014: ID406453, 2014.
 - 9) Sashinami H, Asano K, Yoshimura S, Mori F, Wakabayashi K, Nakane A: Salmon proteoglycan suppresses progression of mouse experimental autoimmune encephalomyelitis via regulation of Th17 and Foxp3⁺ regulatory T cells. *Lif Sci*. 91: 1263–1269, 2012.
 - 10) Ono HK, Yoshimura S, Hirose S, Narita K, Tsuboi M, Asano K, Nakane A: Salmon cartilage proteoglycan attenuates allergic responses in mouse model of papain-induced respiratory inflammation. *Mol Med Rep*. 18: 4058–4064, 2018.
 - 11) Hirose S, Narita K, Asano K, Nakane A: Salmon cartilage proteoglycan promotes the healing process of *Staphylococcus aureus*-infected wound. *Heliyon*. 4: e00587, 2018.
 - 12) Asano K, Yoshimura S, Nakane A: Alteration of intestinal microbiota in mice orally administered with salmon cartilage proteoglycan, a prophylactic agent. *PLoS One* 8: e75008, 2013.