

シンポジウム 1

ヒトフローラ研究 —現在と将来—

光岡知足（東京大学名誉教授）

皮膚，上気道，口腔，咽頭，胃，腸管，膣，尿道などには，それぞれ部位によって特徴的な常在細菌がすみつき，常在フローラを構成している。常在フローラと宿主との間，および，常在フローラを構成する菌種間には平衡関係が成立している。多くの常在菌は潜在的の病原性を有し，何らかの原因でこの平衡関係が破れると，潜在的に病原性をもっている菌が敗血症，肺炎，肺膿瘍，肺壞疽，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍，下痢，腸炎，口内炎，扁桃炎，脳膿瘍，髄膜炎，腎盂炎，膀胱炎，膣炎，心内膜炎，中耳炎，結膜炎，軟部組織膿瘍など，いわゆる“日和見感染”を惹き起こす（表）。平衡関係の乱れは，抗菌物質やステロイドホルモンの投与，外科手術，ストレス，糖尿病，過労，老齢などが原因となる。

20世紀後半，腸内フローラの研究は飛躍的に進展した。すなわち，1) 腸内フローラの検索・培養法の開発，2) 腸内嫌気性菌の菌種の分類・同定法の確立，3) 微生物生態学的知見の集積，4) 腸内フローラの宿主の健康と疾病における有用性と有害性などである。

腸内フローラは，宿主の老化，生理的状态，薬物，疾病，食物，ストレスなど多くの要因によって変動し，腸内フローラの構成は腸内代謝に反映し，それがさらに生体にさまざまな影響を及ぼし，その結果，宿主の栄養，薬効，生理機能，老化，発癌，免疫，感染などにきわめて大きな影響を及ぼす。このような理由で，腸内フローラのバランスをビフィズス菌のような腸内有用菌を増やし，クロストリジウムなどの腸内有害菌を抑制することが，癌を含む成人病を予防するためにきわめて重要である。

腸内フローラ研究の発展がきっかけとなり，機能性食品（プロバイオティクス，プレバイオティクス，バイオジェニクス）が生まれた（図）。プロバイオティクスおよびプレバイオティクスは腸内フローラに作用し，腸内有用菌の増殖を促進し，あるいは腸内有害菌の増殖を抑制して，腸内フローラのバランスを改善し，その結果，腸内環境を清浄化し，しばしば腸内有用菌の増殖を促進することによって，抗菌物質，免疫強化物質などのバイオジェニクスの産生を誘導する。バイオジェニクスは，免疫強化物質（**biological response modifier: BRM**）を含む生理活性ペプチド，植物フラボノイドなどの食品成分がこれに該当し，腸内フローラを介して間接的に，あるいは，直接的に宿主の健康改善に働く。このようにして，機能性食品は，ストレス，食欲，吸収などを改善し，免疫増強や抗アレルギーなど生体防御能を高め，下痢，便秘，癌，コレステロール血症，糖尿病などの疾病を予防し，免疫刺激，抗変異原作用，抗癌作用，抗酸化作用，あるいは腸内腐敗やコレステロール血症の抑制によって老化抑制に作用すると考えられる。

1960年代末以降，分子生物学的手法が腸内フローラの研究に適用された。まず，遺伝的近縁関係に基づく分類が細菌分類学に適用され，細菌種(*species*)の統一された概念を提供することが可能となった。rRNA 相同性や 16S rRNA オリゴヌクレオチドの塩基配列類似性に基づき，いくつかの新菌属(*genus*)が提案された。また，分子生物学的手法は健常者および患者のフローラの解析に適用されている。さらに分子遺伝学および分子生物学的手法は腸内容や腸管上皮粘液の *in situ* における生化学的活性や，これらの活性が遺伝子レベルでいかに制御されるかを解析するのにも用いられ，フローラと宿主の相互関係の理解を深めるであろう。

将来，機能性食品は，西洋医学では未解決の免疫・アレルギーに関連する疾病の予防・治療に，代替医療として利用される可能性も高いと考えられる。

表. 常在フローラと感染症から分離される菌属

菌 属	常在フローラ						感 染 症									
	口腔	下部腸管	膈	外部性器	尿道	上部気道	皮膚	敗血症	髄膜炎	腹膜炎	呼吸器	腹腔・直腸	尿路	婦人科	歯齦炎	表在性
Aerobes																
<i>Staphylo. (coag. -)</i>	○	○	○	○	●	●	○	×	×	×	×	×	●	×	×	
<i>Staphylo. (coag. +)</i>	○	○	△	×	△	●	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
<i>Streptococcus</i>	●	●	△	○	△	●	△	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Diplococcus</i>	△	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Neisseria</i>	●	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Corynebacterium</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
<i>Mycobacterium</i>	×	○	△	○	○	×	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
<i>Coli group</i>	○	○	△	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	
<i>Klebsiella</i>	○	○	△	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Proteus</i>	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	
<i>Pseudomonas</i>	×	△	×	×	○	△	×	●	●	●	●	●	●	●	●	
<i>Haemophilus</i>	○	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Mycoplasma</i>	○	○	○	○	△	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Anaerobes																
<i>Bacteroides</i>	●	●	○	○	○	○	×	●	●	●	○	●	●	○	○	
<i>Fusobacterium</i>	●	○	△	○	○	○	×	●	●	○	○	●	●	○	○	
<i>Leptotrichia</i>	●	△	×	△	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	
<i>Vibrio</i>	○	△	○	×	△	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Lactobacillus</i>	○	○	●	×	△	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	
<i>Eubacterium</i>	○	●	●	○	○	△	△	○	●	○	○	●	○	○	○	
<i>Propionibacterium</i>	△	△	△	×	×	○	△	○	○	○	×	×	×	×	○	
<i>Bifidobacterium</i>	○	●	●	×	×	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	
<i>Actinomyces</i>	○	△	△	×	×	○	×	×	○	×	×	×	○	×	×	
<i>Clostridium</i>	△	●	●	×	△	×	×	●	○	○	○	○	×	○	○	
<i>Peptococcus</i>	●	●	●	×	△	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	
<i>Peptostreptococcus</i>	●	●	●	●	●	●	×	●	●	●	○	○	○	○	○	
<i>Veillonella</i>	●	○	○	×	△	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	
<i>Spirochaetes</i>	×	△	△	○	×	○	×	×	○	×	×	×	×	○	×	

●:++; ○:++; △:±; ×:-

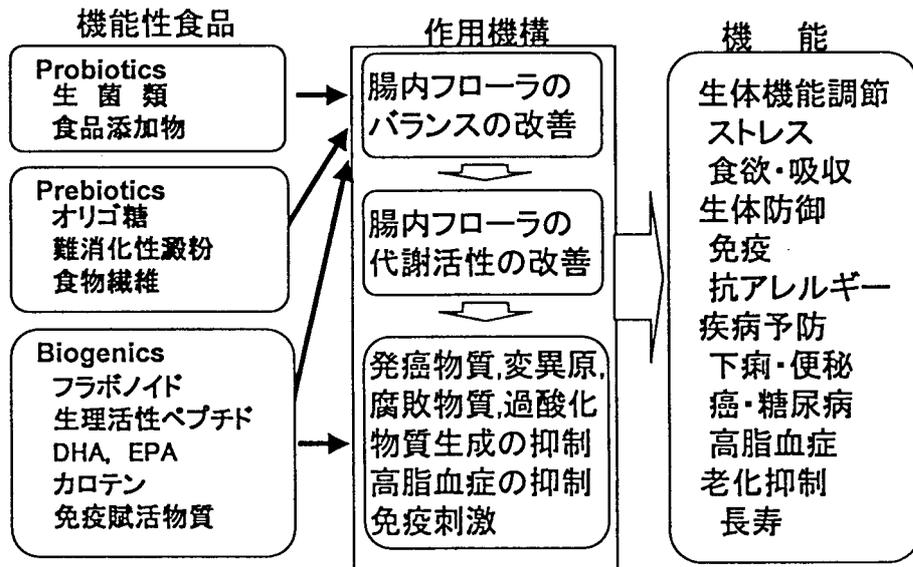


図 機能性食品とその作用機構

Human Microbiota Research - Present and Future -
Tomotari Mitsuoka (Emeritus Professor, The University of Tokyo)

Characteristic bacterial species inhabit on or in the human body including the skin, mouth, pharynx, stomach, intestine, vagina, urethra, and make up indigenous microbiota. Equilibria exist not only between the indigenous microbiota and the host, but also between the different species within the flora. Many of the indigenous bacteria are potential pathogens. If the equilibria are disturbed by certain factors, the potential pathogens may become involved such so-called "opportunistic infections" as bacteremia, pneumonia, lung abscess, lung gangrene, peritonitis, cholecystitis, cholangitis, liver abscess, diarrhea, enteritis, stomatitis, tonsillitis, brain abscess, meningitis, pyelitis, cystitis, vaginitis, endocarditis, tympanitis, conjunctivitis, soft tissue abscess, etc.(Table). Disturbances of equilibria are seen in such factors as administration of antibacterial agents or steroid hormones, surgical operations, stresses, diabetes, overwork, aging, etc.

During the last 5 decades research on intestinal microbiota made rapid progress: 1) Development of comprehensive culture method; 2) Establishment of classification and identification of intestinal anaerobic bacteria; 3) Accumulation of micro-ecological evidences; 4) Beneficial and harmful function of intestinal microbiota in health and disease.

The composition of the intestinal flora can be altered by many factors such as aging, physiological state, drugs, various diseases, diet, stresses, etc. and affect the intestinal metabolism, which have a great influence on nutrition, drug efficacy, physiological function, aging, carcinogenesis, immunity, infection and others in the hosts. Thus, it was important to increase beneficial bacteria such as bifidobacteria and to suppress harmful bacteria such as clostridia among the intestinal flora for prophylaxis against geriatric diseases including cancers.

Recent advances of research in intestinal microbiota are the background for appearance of functional foods (probiotics, prebiotics, and Biogenics: Figure). They act directly or indirectly through modulation of intestinal flora to health of the hosts. Probiotic and prebiotics act on the intestinal microbiota and improve the balance of the microbiota by enhancing the growth of beneficial intestinal bacteria and/or suppressing the growth of harmful ones, resulting in scavenging in the intestinal environment. They often induce production of biogenics such as antibacterial substances, immunopotentiators, etc. by the proliferation of beneficial intestinal bacteria. Biogenics include biologically active peptides, including immunopotentiator (biological response modifier:BRM), plant flavonoids, etc. Thus, the functional foods improve stresses, appetite, and absorption, enhance biodefence such as immunity and anti-allergy, prevent diseases including diarrhea, constipation, cancer, cholesterolemia, diabetes, etc. and suppress aging, through immunostimulation as well as suppression of mutagenesis, carcinogenesis, oxidation processes, intestinal putrefaction, and cholesterolemia.

Since the late 1960s molecular biological methods were applied in research on intestinal microbiota. Classification based on genetic relatedness of bacteria were first applied in bacterial taxonomy and has made it possible to provide a more unifying concept of a bacterial species. On the basis of rRNA homology results or of 16S rRNA oligonucleotide similarity, the establishment of several genera have been proposed. Molecular biological methods have also applied for analyzing microbiota in both normals and patients. Tools of molecular genetics and molecular biology will be used to analyze biochemical activities of bacteria *in situ* in intestinal content and epithelial mucus and how those activities are regulated at the genetic level, and enhance our understanding of symbiotic cross-talk between the biota and the host's animal tissues.

In future, the high possibility exists, that functional foods are used as complementary and alternative medicine agents in both prophylaxis and therapies for the diseases related to immunity and allergy.