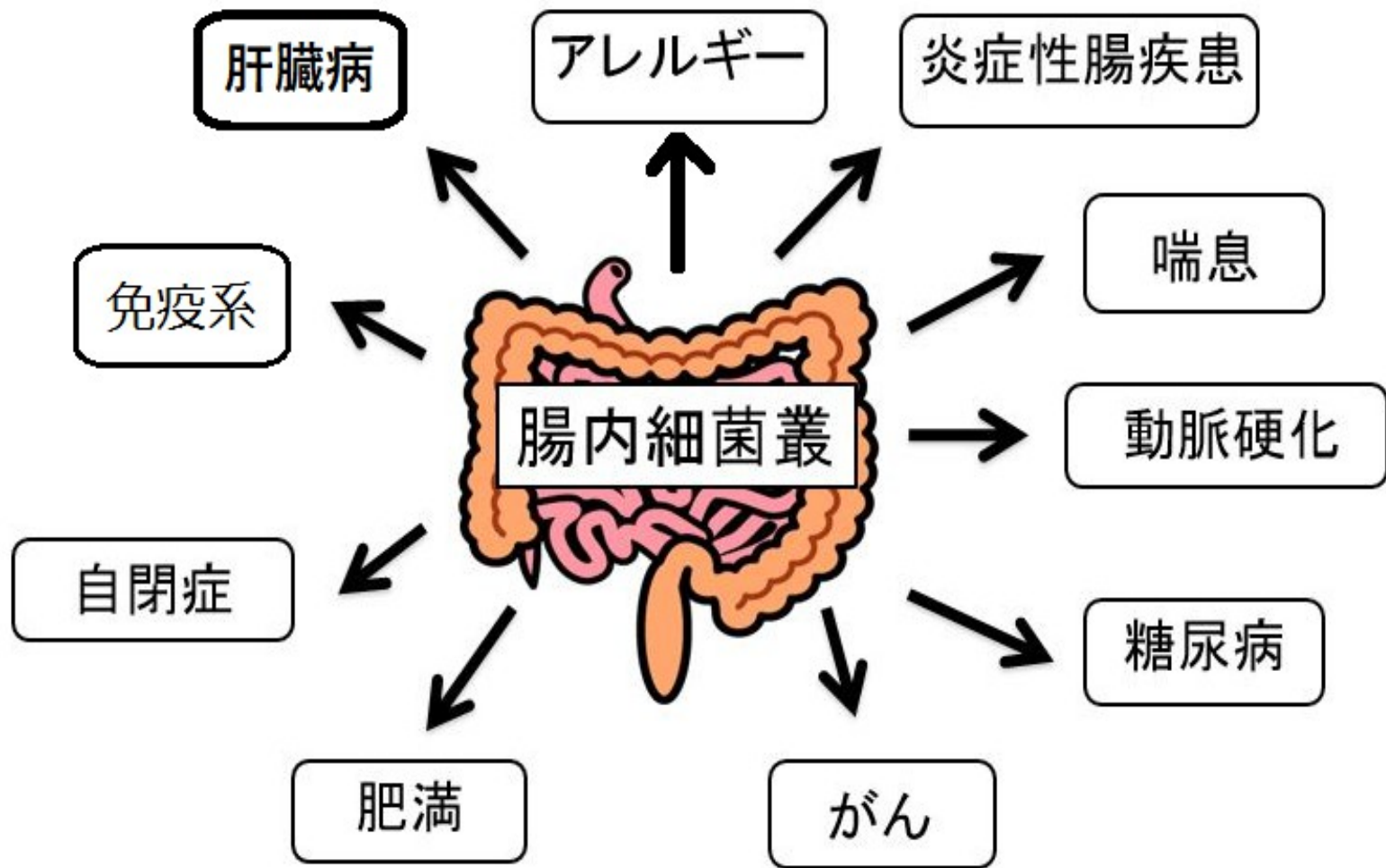


2016年8月24日(水)

腸内細菌とアレルギー

岡内科クリニック 院長

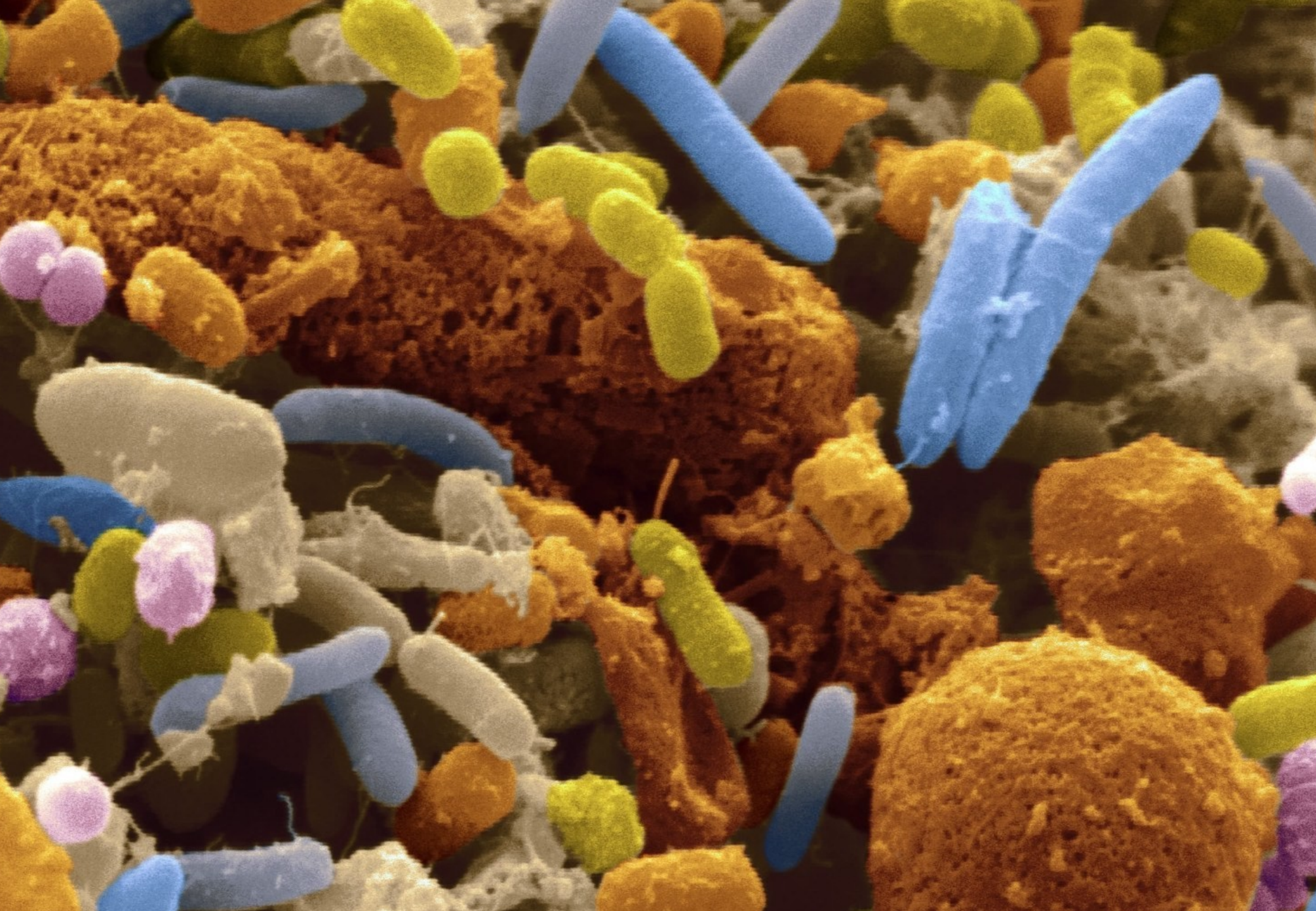
岡 正直







Flora お花畑



A detailed scanning electron micrograph (SEM) of a diverse community of gut bacteria. The image shows various shapes and sizes of microbial cells, including long, thin rods, short, thick rods, and spherical cocci. Some cells are clustered together, while others are isolated. The background is a complex, textured surface, likely representing the gut environment. The colors are false-colored to highlight different morphological features.

Gut Flora

腸内細菌叢

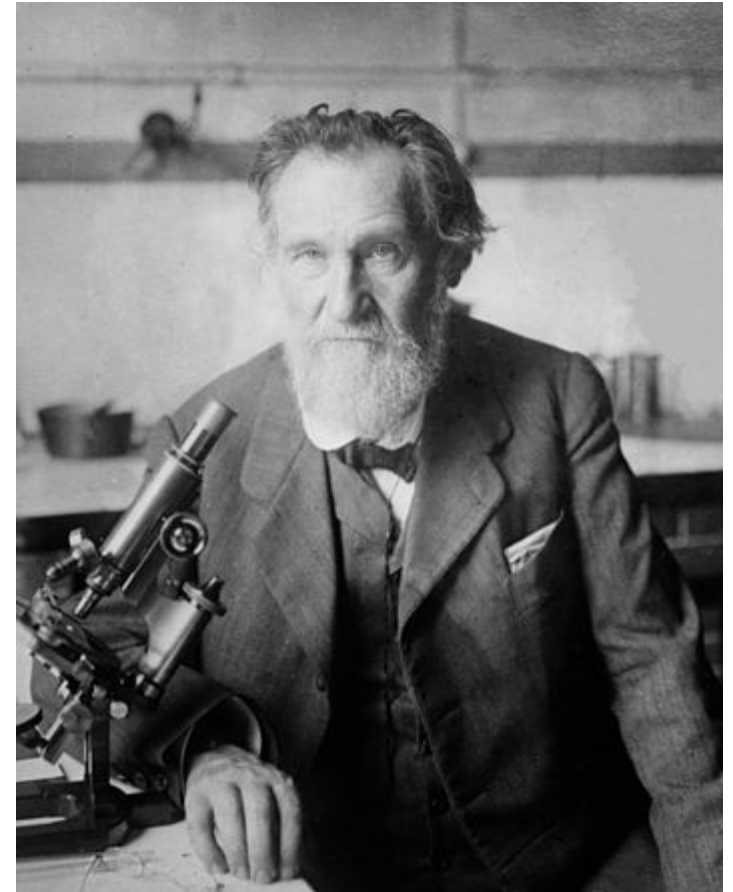
メチニコフ

Ilya Ilyich Mechnikov
(1845~1916)

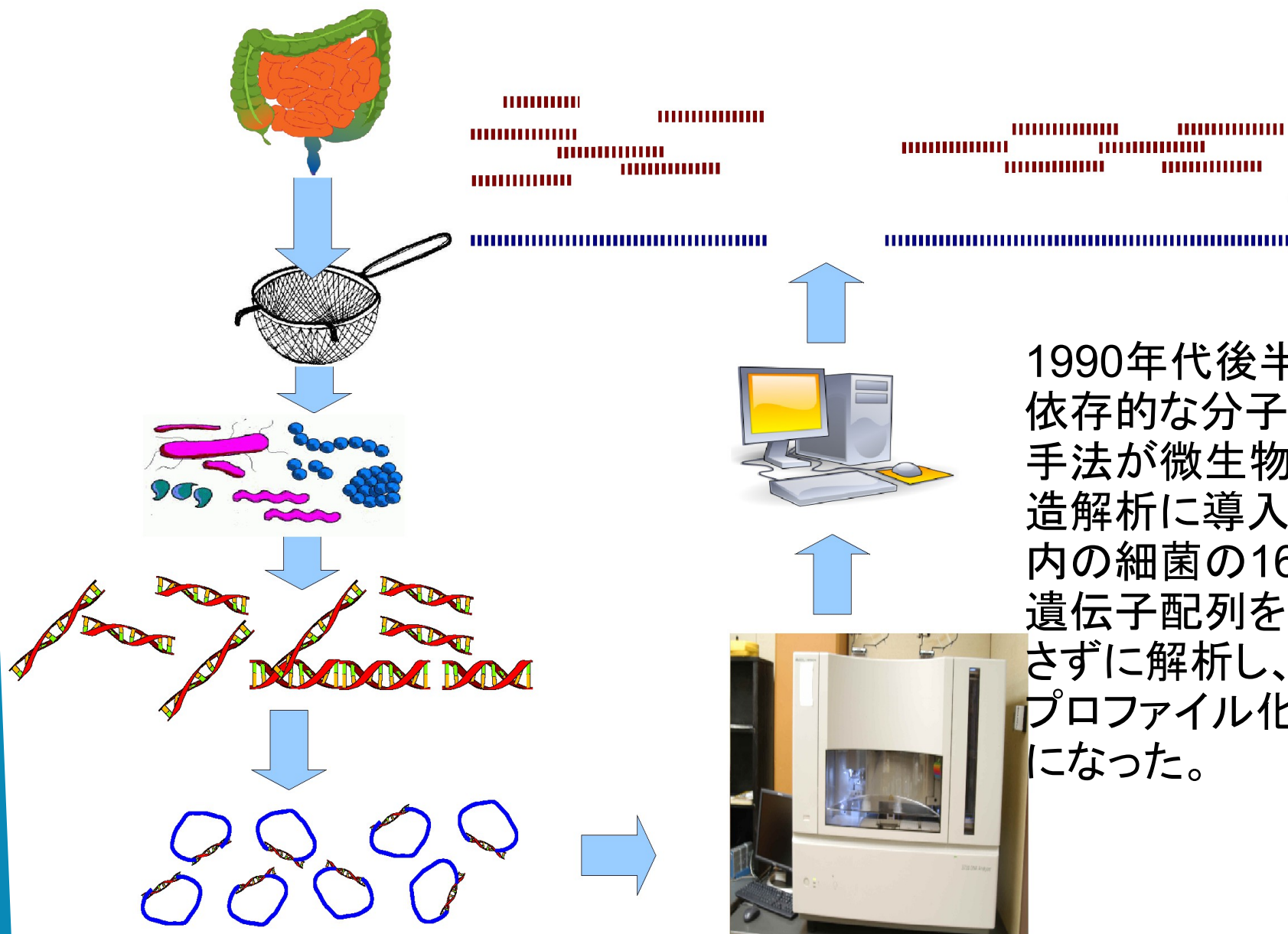
1908年ノーベル生理学・医学賞
受賞理由: 免疫の研究

大腸内の細菌が作り出す腐敗物質
こそが老化の原因であるとする自家
中毒説

ブルガリア旅行中の見聞からヨーグ
ルトが長寿に有用であるという説



16SリボゾームRNA遺伝子配列を指標とする腸内細菌叢解析



1990年代後半に培養非依存的な分子生物学的手法が微生物の群集構造解析に導入。サンプル内の細菌の16S rRNA遺伝子配列を培養を介さずに解析し、細菌叢をプロファイル化できるようになった。

THE HUMAN

Bacteria, fungi, and viruses outnumber human cells in the body by a factor of 10 to one. The microbes synthesize key nutrients, fend off pathogens and impact everything from weight gain to perhaps even brain development. The Human Microbiome Project is doing a census of the microbes and sequencing the genomes of many. The total body count is not in but it's believed over 1,000 different species live in and on the body.

**25
SPECIES**

in the **stomach** include:

- *Helicobacter pylori*
- *Streptococcus thermophilus*

**500-
1,000
SPECIES**

in the **intestines** include:

- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Escherichia coli*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium difficile*

MICROBIOME

**600+
SPECIES**

in the **mouth, pharynx and respiratory system** include:

- *Streptococcus viridans*
- *Neisseria sicca*
- *Candida albicans*
- *Streptococcus salivarius*

**1,000
SPECIES**

in the **skin** include:

- *Pityrosporum ovale*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Corynebacterium jeikeium*
- *Trichosporon*
- *Staphylococcus haemolyticus*

**60
SPECIES**

in the **urogenital tract** include:

- *Ureaplasma parvum*
- *Corynebacterium aurimucosum*

ヒトの腸内細菌

約500～1,000種類以上

100兆個以上（ヒトの細胞は60兆個）

重量にして約1.5kg

（便の半分以上は細菌あるいはその死骸からなる）

それ自体一個の臓器とも言える

腸内細菌の種類

4つの門で99%を占める

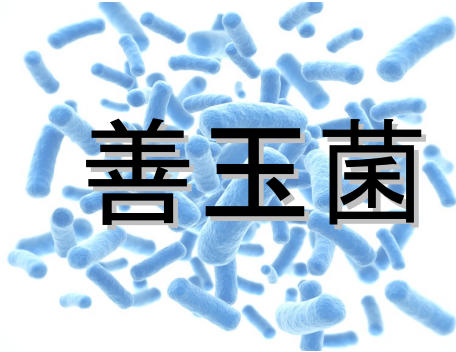
Firmicutes ファーミキュテス (60%)

Bacteroides バクテロイデス (20%)

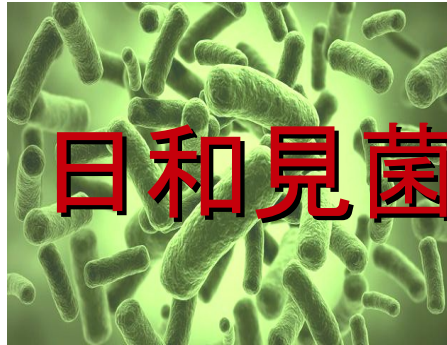
Actinobacteria アクチノバクテリア

Proteobacteria プロテオバクテリア

腸内細菌のはたらき



善玉菌



日和見菌



悪玉菌

乳酸菌・ビフィズス菌
など

腸の運動を促す
ビタミンを合成する
免疫の働きを高める
感染を防御する
消化吸収を促進する

2

バクテロイデス・大腸
菌・連鎖球菌など

健康な時はおとなしくし
ているが、抵抗力が低
下するなどのきっかけ
で、悪い働きをする

7

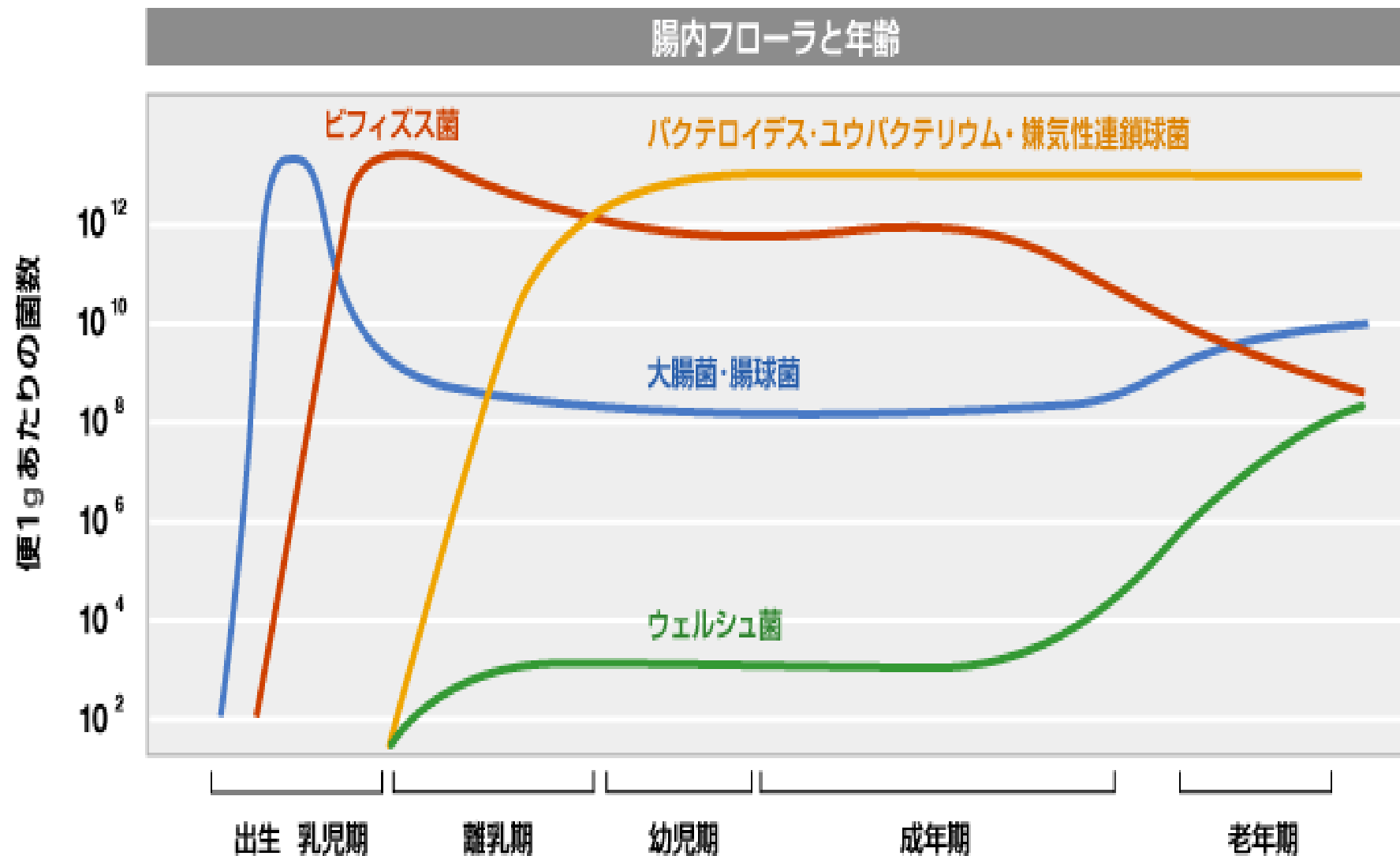
大腸菌・ウェルシュ菌・
ブドウ球菌など

腸内を腐敗させる
毒素・発がん物質を作る
ガスを発生させる
腸の運動を妨げる

1

理想的な腸内細菌の割合

年齢による腸内細菌の変化



腸内細菌叢の異常(Dysbiosis)が 引き起こす疾患

炎症性腸疾患(IBD)

アルコール性肝障害(ALD)

過敏性腸症候群(IBS)

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

機能性ディスぺプシア(FD)

肝臓がん(HCC)

大腸がん

肥満

NSAIDsによる小腸障害

糖尿病

偽膜性腸炎

多発性硬化症(MS)

小腸内細菌異常増殖(SIBO)

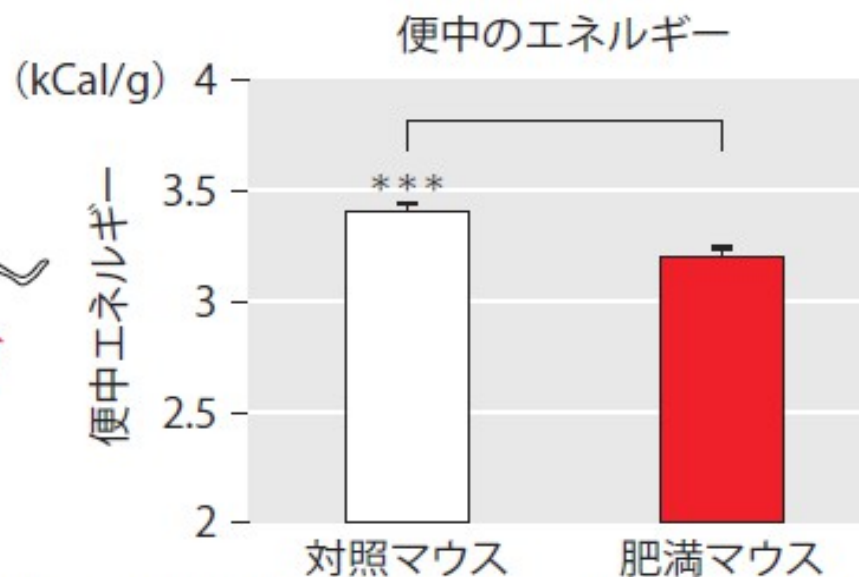
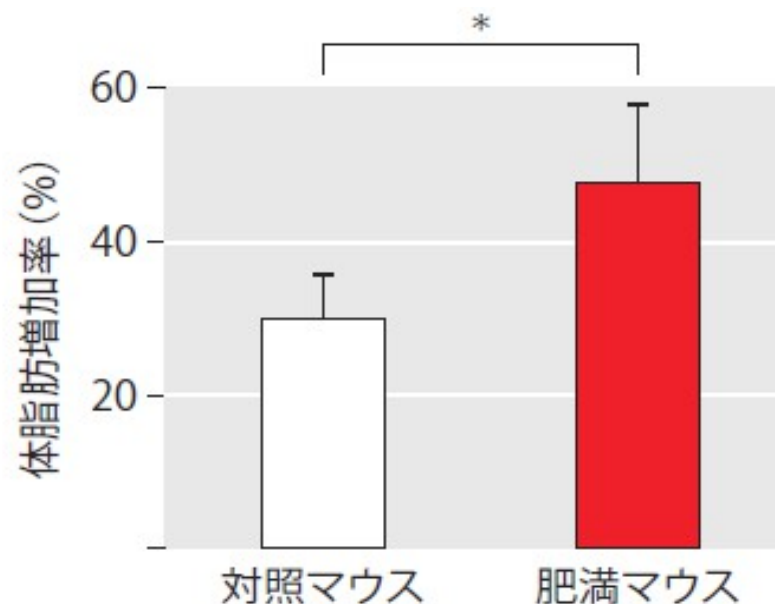
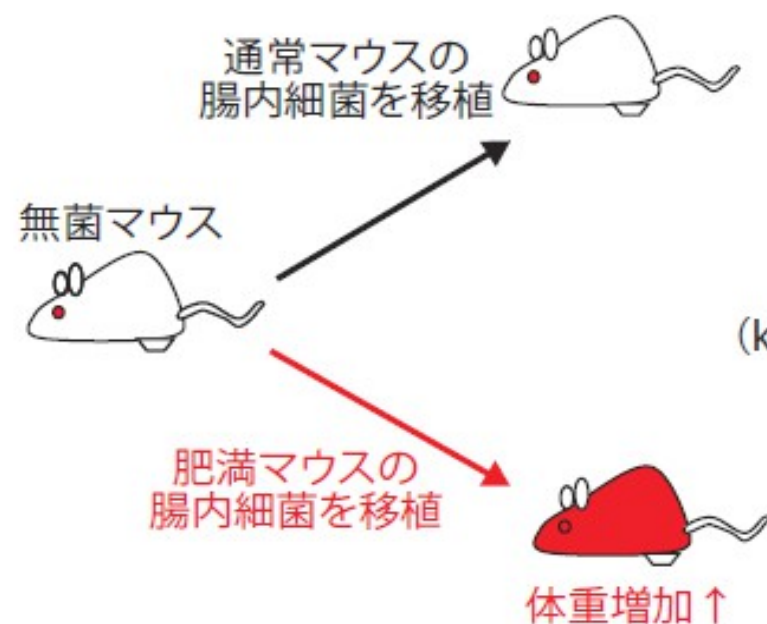
自閉症

Leaky gut syndrome(LGS)

動脈硬化

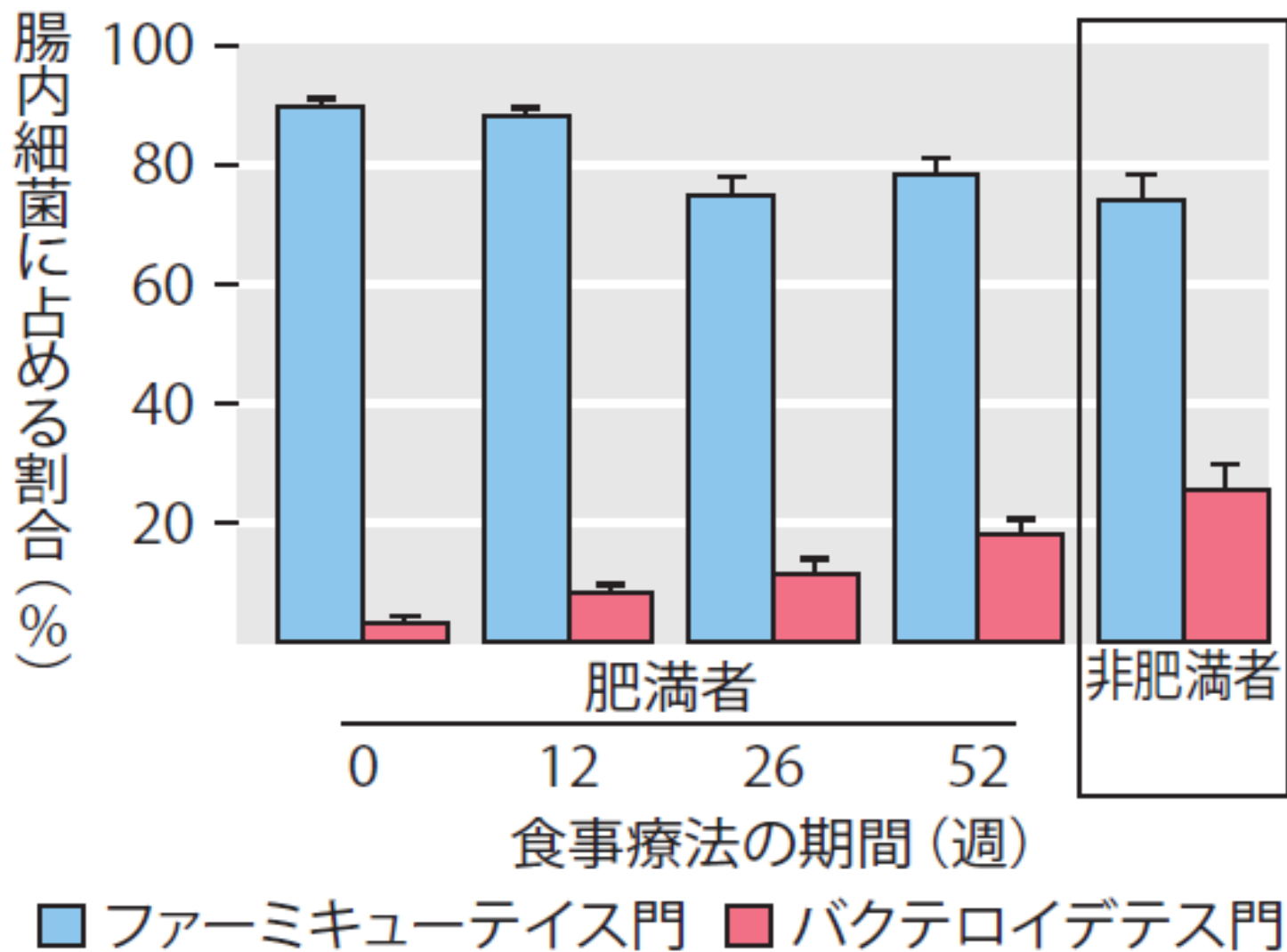
.....その他多数

肥満マウスの腸内細菌を移植すると
レシピエントマウスも肥満を呈する

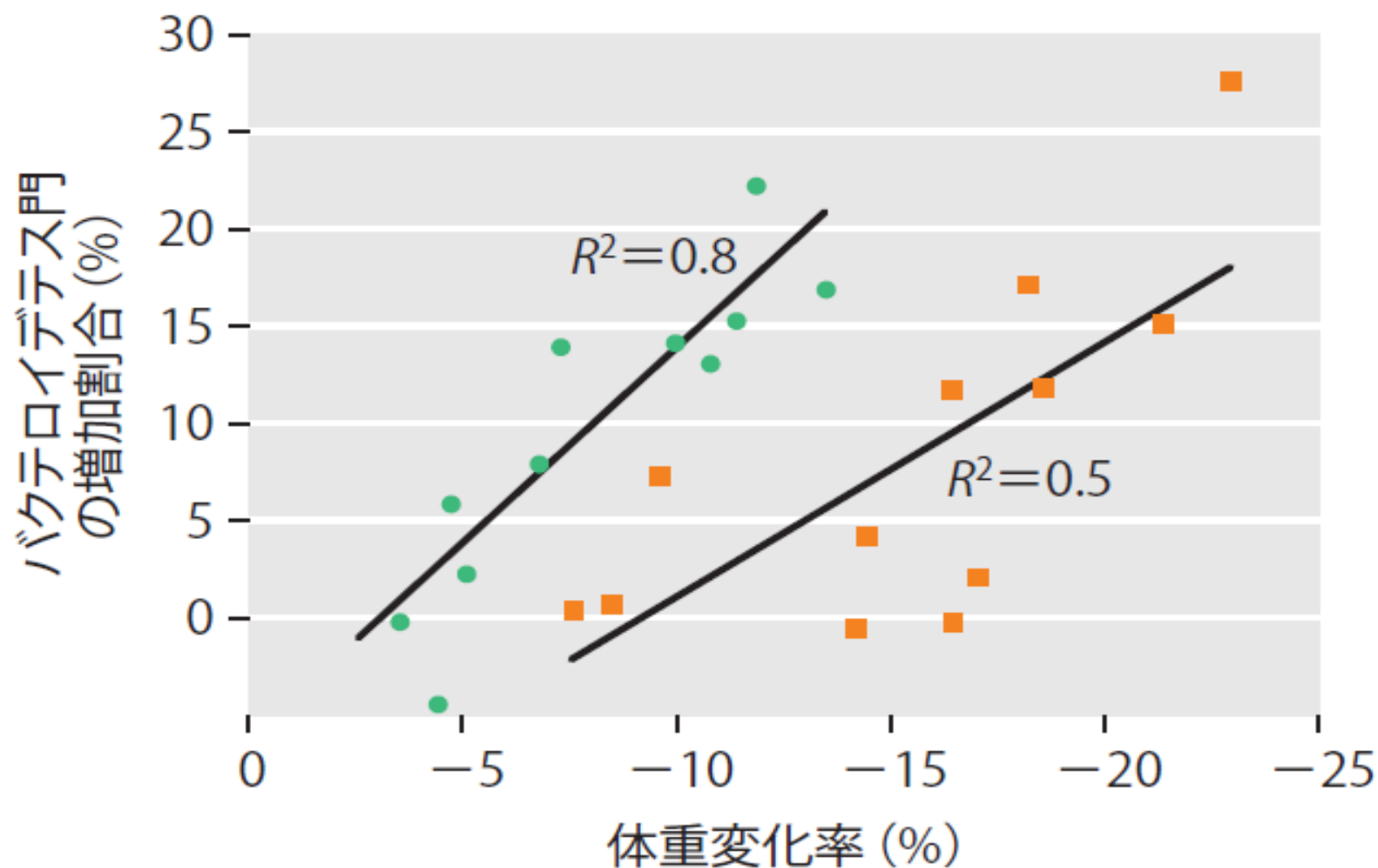


* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ (Nature 444: 1027, 2006)

肥満者の食事療法による腸内細菌叢の変化



肥満者の食事療法による腸内細菌叢の変化



■ 糖質制限による減量群 ■ 脂質制限による減量群

(Nature 444: 1022, 2006)

無菌マウス → 肥満になりにくい



過栄養負荷(高脂肪負荷など)



通常マウス



Dysbiosis



脂質合成↑



肥満
インスリン抵抗性



脂肪肝
脂肪肝炎
NAFLD
NASH

↑ *Firmicutes*
↓ *Bacteroides*

1. ChREBP ↑ 糖質応答転写因子
2. SREBP ↑ 脂質合成転写因子
3. Fiaf阻害 ⇒ LPL活性 ↑ リポ蛋白リパーゼ
(肝臓や脂肪組織での脂肪酸取り込み亢進)
4. 炭水化物吸収 ↑
5. 短鎖脂肪酸 ↑ SCFA

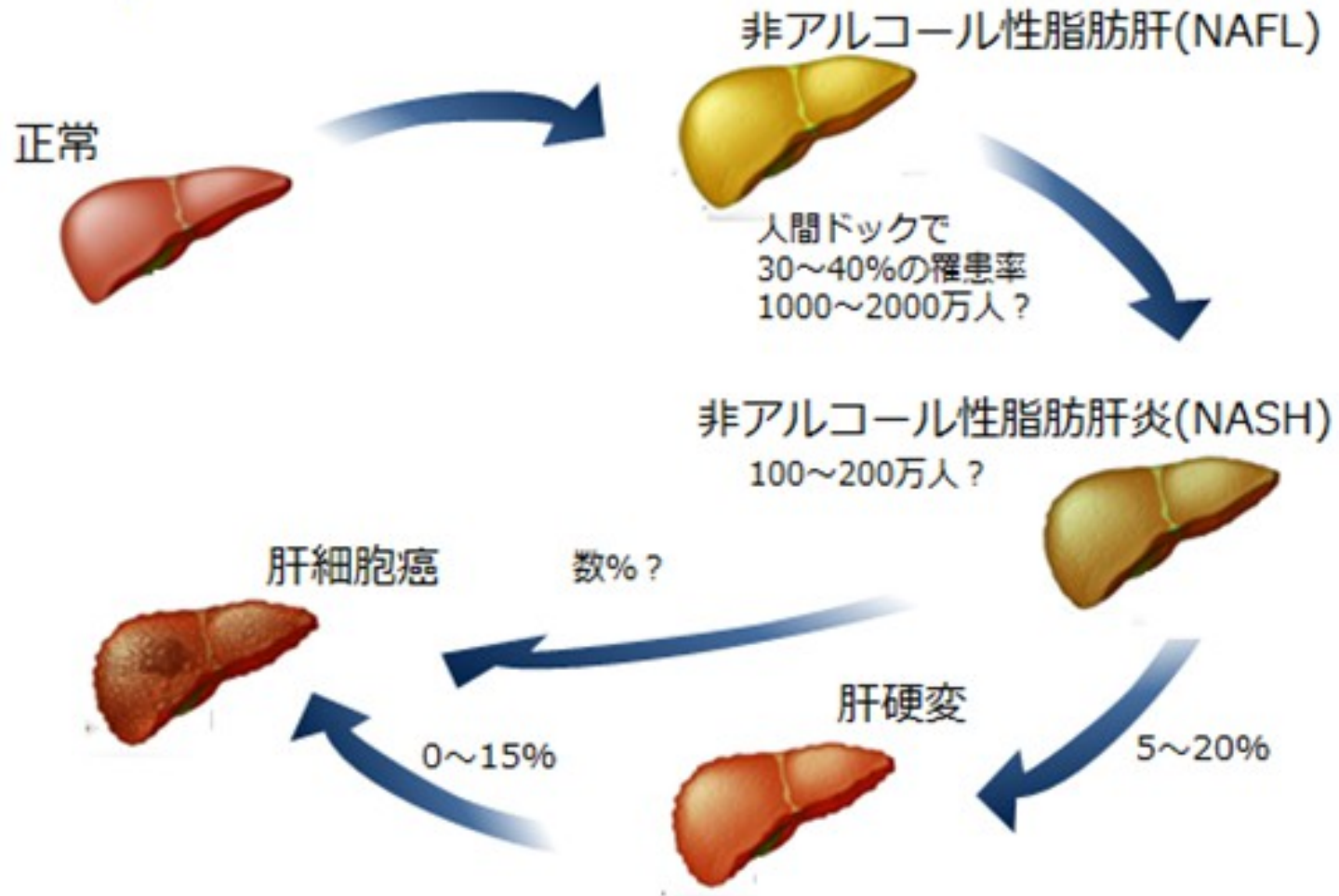
ChREBP: carbohydrate response element-binding protein

SREBP: sterol regulatory element-binding protein

Fiaf: fasting-induced adipose factor

SCFA: short chain fatty acid

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)



NAFLD
Non Alcoholic Fatty Liver Disease
非アルコール性脂肪性肝疾患

NAFL
Non Alcoholic Fatty Liver
非アルコール性脂肪肝

予後良好

NASH
Non Aloholic SteatoHepatitis
非アルコール性脂肪肝炎

予後不良(肝炎・肝硬変・肝がん)

アルコール20g相当のお酒の目安

ビール
(アルコール度数5%)



500ml
(ロング缶1本/中瓶1本)

日本酒
(アルコール度数15%)



160ml
(1合弱)

ウイスキー・ブランデー
(アルコール度数43%)



60ml
(ダブル1杯)

焼酎
(アルコール度数35%)



70ml
(1/2合弱)

ワイン
(アルコール度数12%)



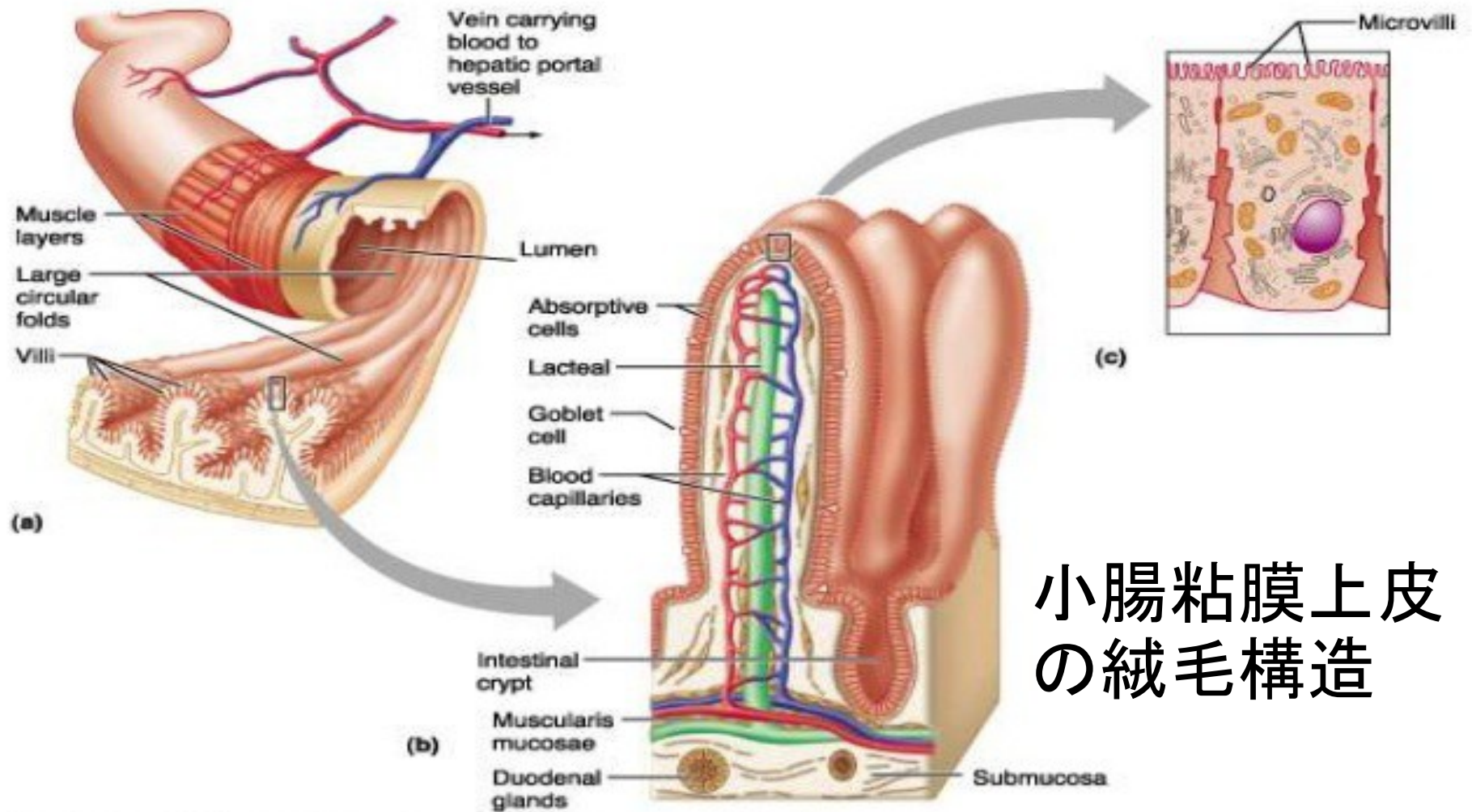
200ml
(小グラス2杯)

小腸内細菌異常増殖 (SIBO:small intestinal bacterial overgrowth)



この細菌はほとんどが嫌気性菌で、粘膜炎症や吸収不良に関与する。患者はかならずしも症状を示さないが、腹部膨満感、腹部不快感、水様性下痢、およびディスペプシアを呈することがあり、重症例では体重減少を示す場合もある。原因としては慢性膵炎、腸閉塞、消化管運動障害などがあげられる。

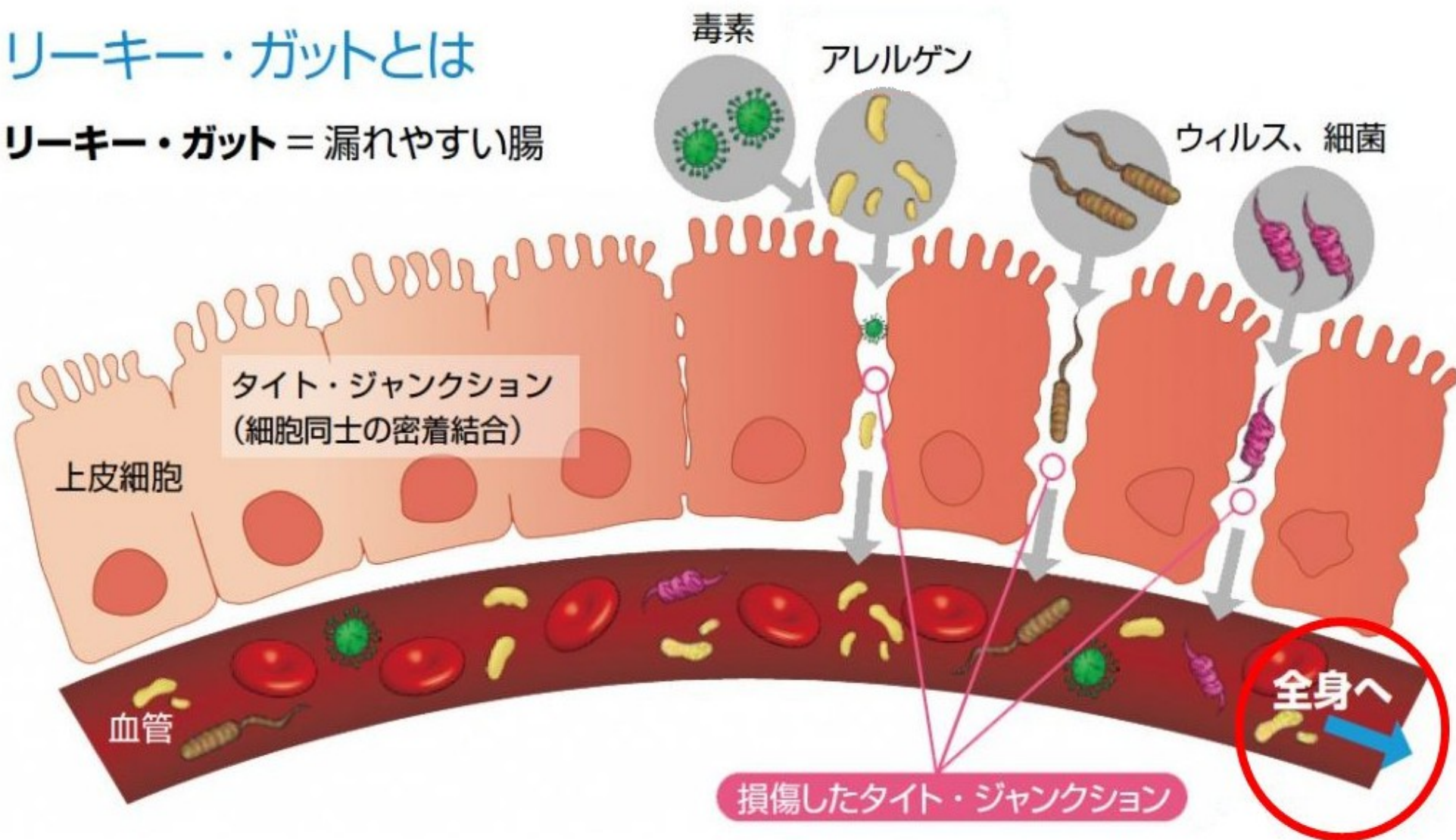
Structure of the Villi in the Small Intestine



小腸粘膜上皮
の絨毛構造

リーキー・ガットとは

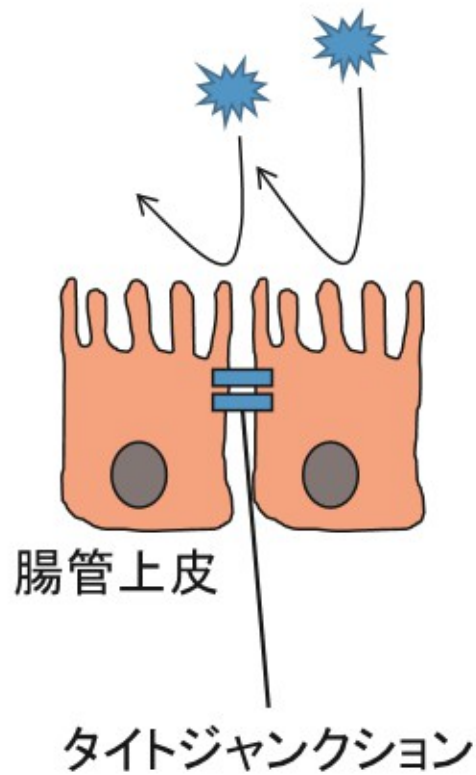
リーキー・ガット = 漏れやすい腸



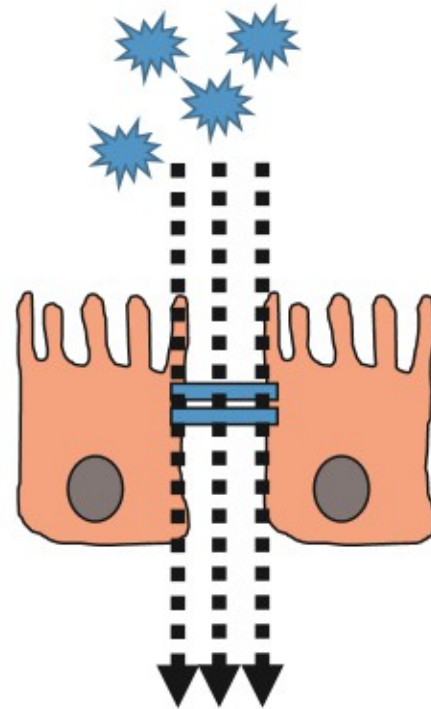
粘膜上皮のタイトジャンクションが壊れて小腸内容の異常な透過性亢進がおこる

正常

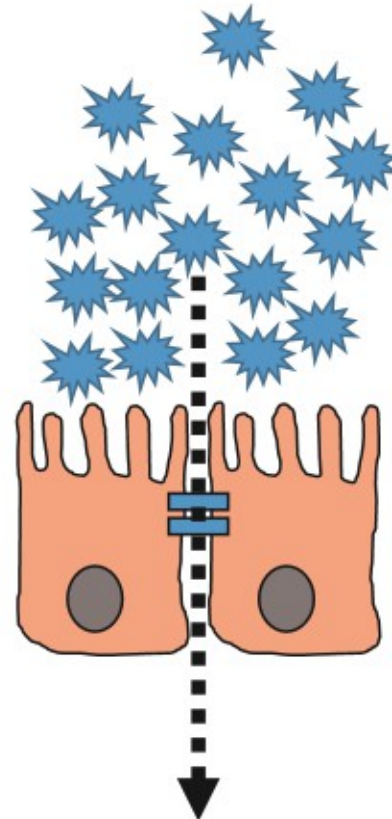
腸内細菌
エンドトキシン



Leaky gut syndrome

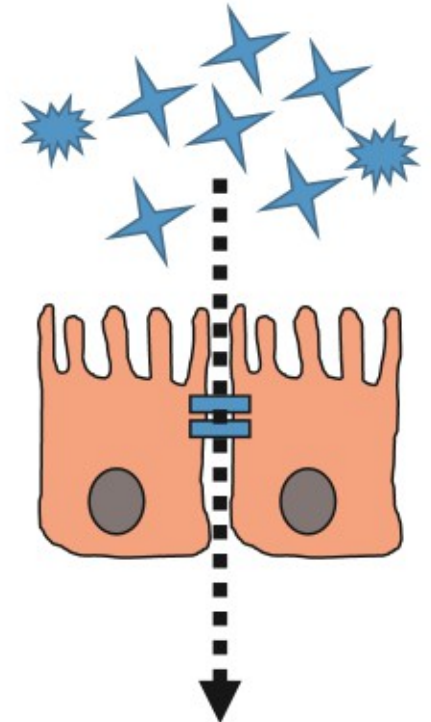


SIBO

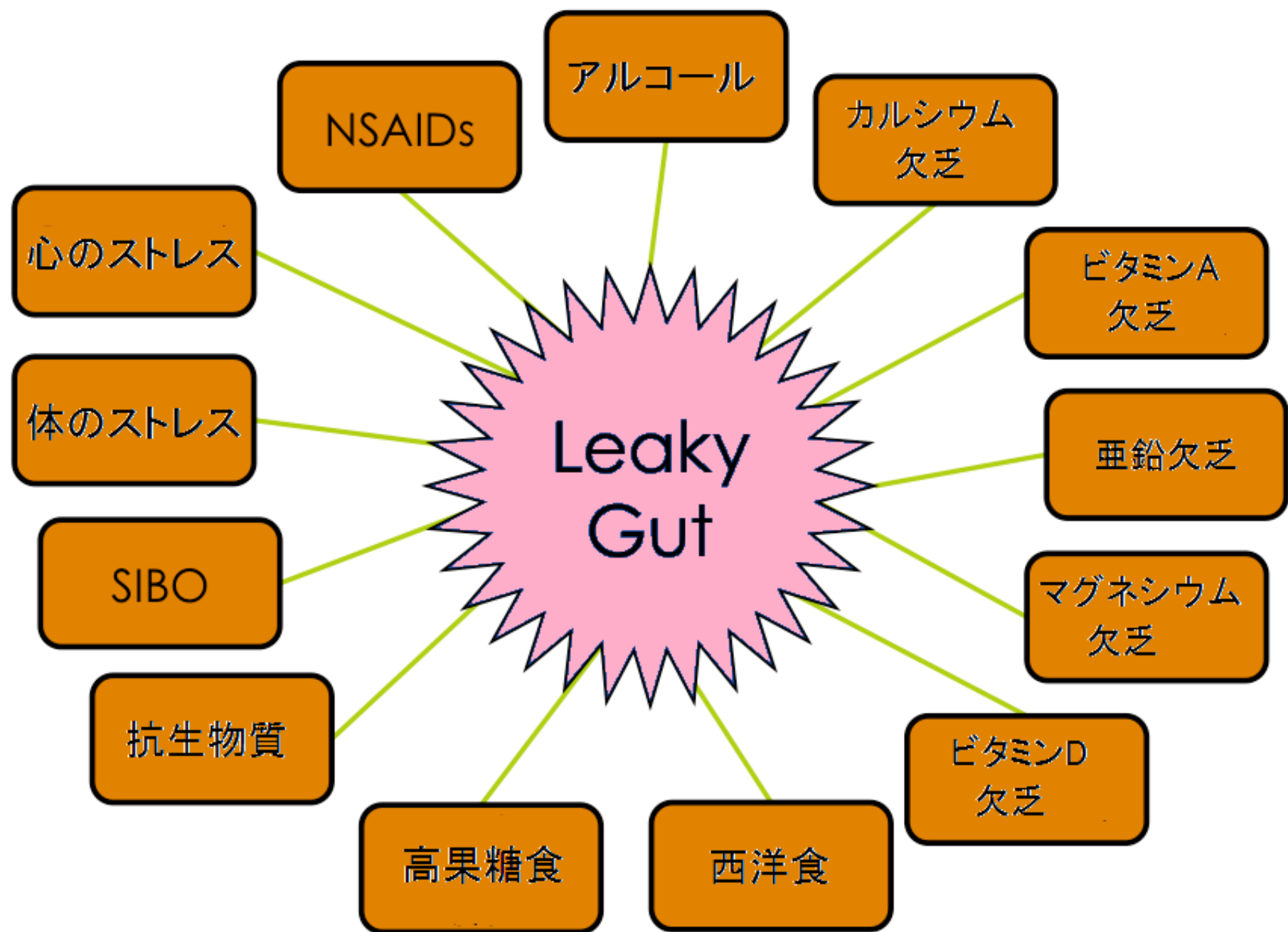


内因性アルコール

エタノール産生菌
エタノール



腸上皮のバリアーの破綻により、腸内細菌・毒素・腸内容物が侵入



Leaky gut syndrome (LGS)が原因となる疾患

胃潰瘍

感染性下痢

過敏性腸症候群

炎症性腸疾患

セリアック病

食道がん・大腸がん

炎症性皮膚疾患

アレルギー

喘息

自閉症

感染症

急性炎症

慢性炎症

肥満に伴う代謝性疾患（糖尿病）

Leaky gut syndrome(LGS)から食物アレルギーへ

通常では、正常な消化過程を経て、
細かくなった栄養素だけが腸の膜を通過できる。



腸の膜が炎症、もしくは損傷すると、
未消化の食べ物の塊、有害物質が体内に入り込む



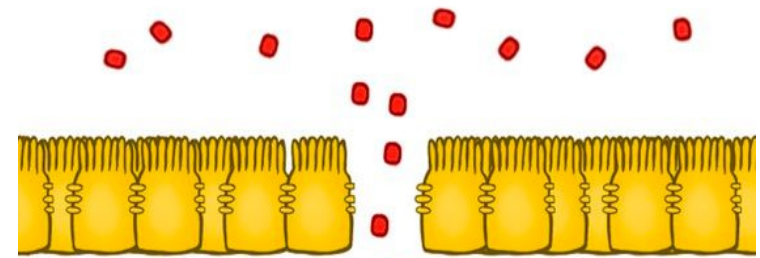
大きな分子の食べ物や有害物質が体内に入ると、
体は防御のために抗体を作り出す。



この状態がずっと続くと免疫機能は
常に過剰に反応するようになる。



毒ではないものにまで敏感に反応して攻撃。



LEAKY GUT



**FOOD
INTOLERANCES**

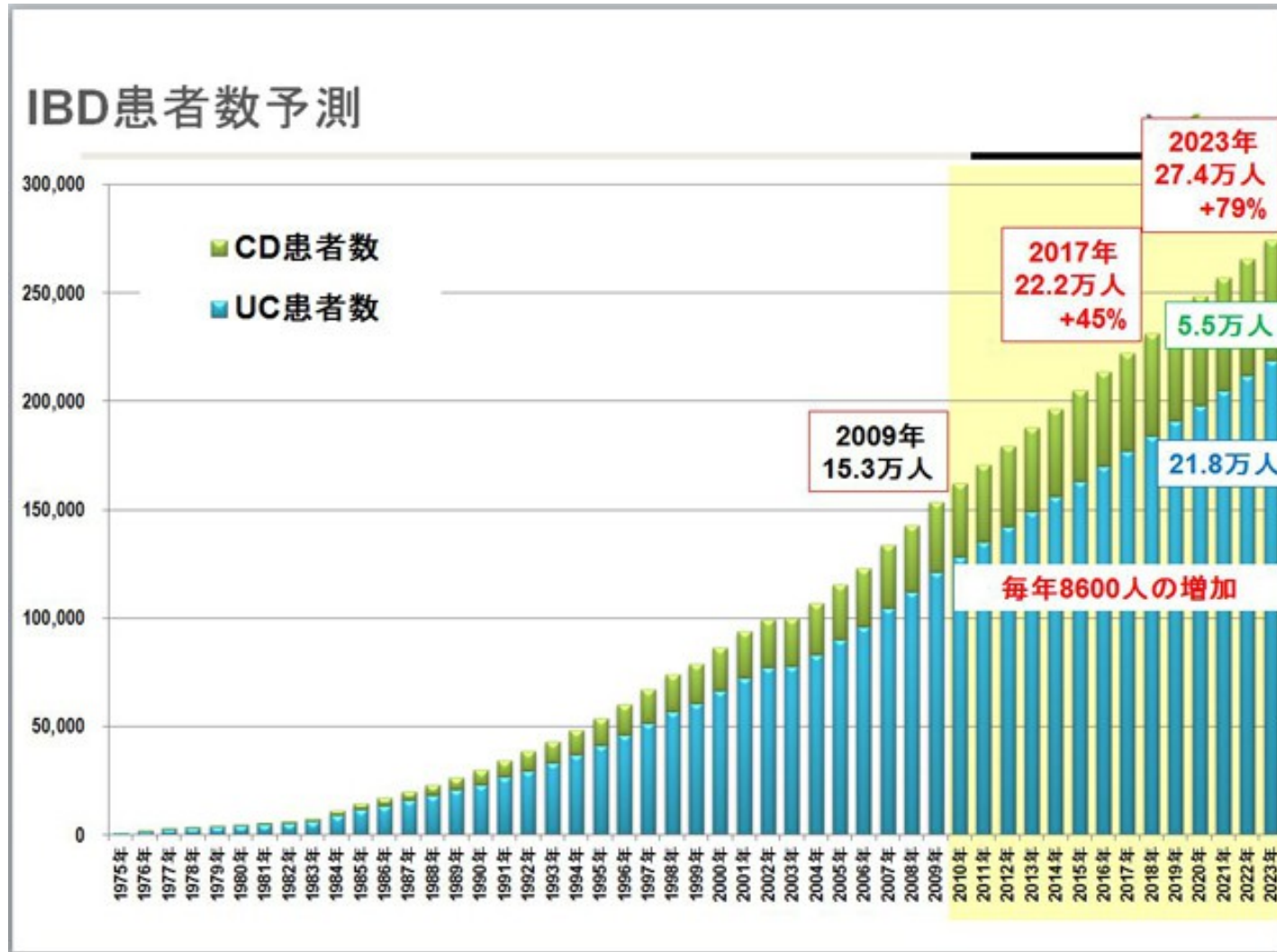


**IMMUNE
ABNORMALITIES**



**AUTOIMMUNE
CONDITION**

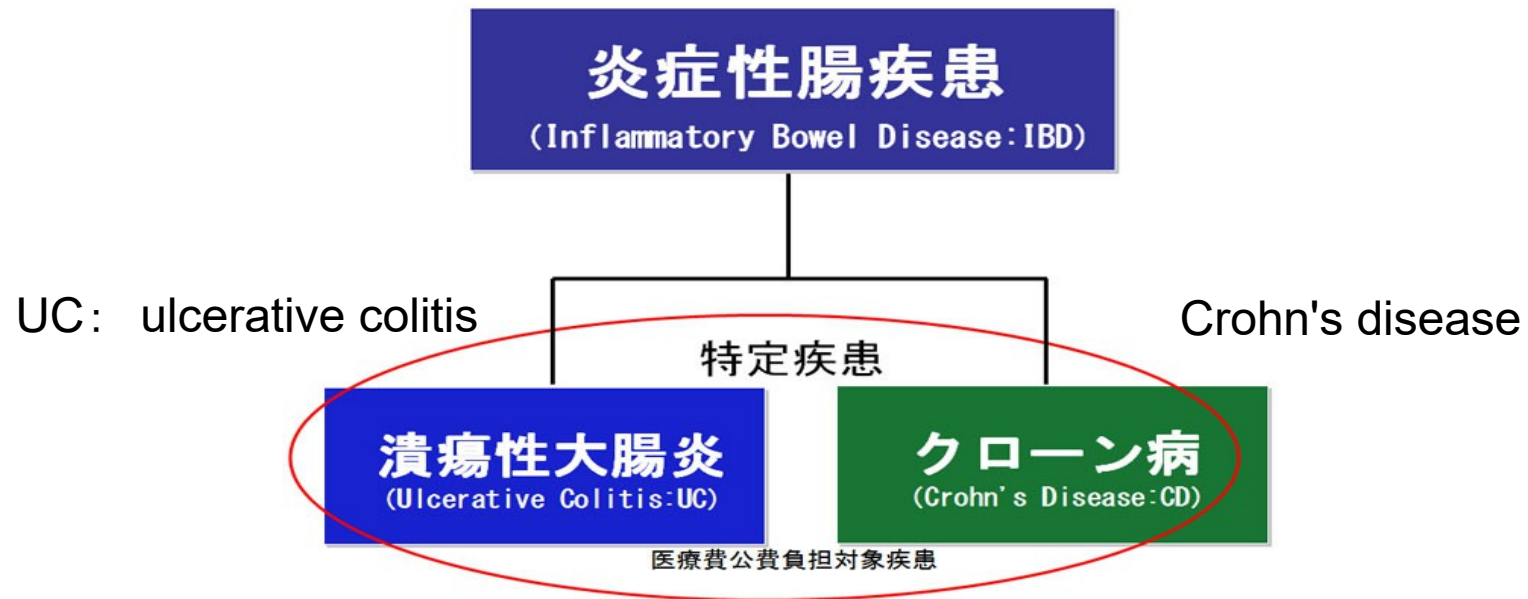
近年、炎症性腸疾患（IBD）が激増している



CD
クローン病

UC
潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎とクローン病の特徴



潰瘍性大腸炎



直腸から連続する病変
原則的に大腸のみに起きる
連続性・表層性の炎症
瘻孔・狭窄はきたさない

クローン病

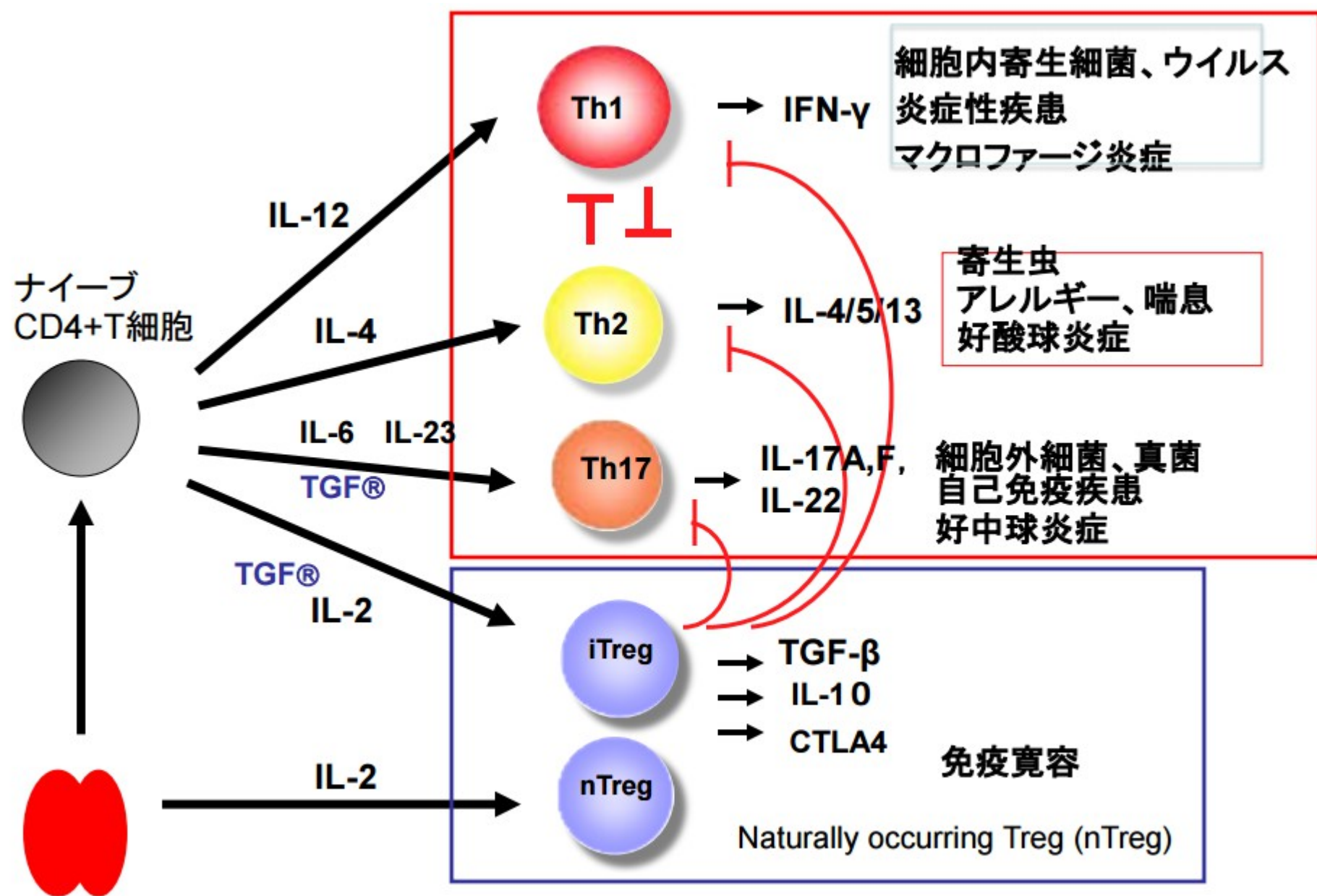


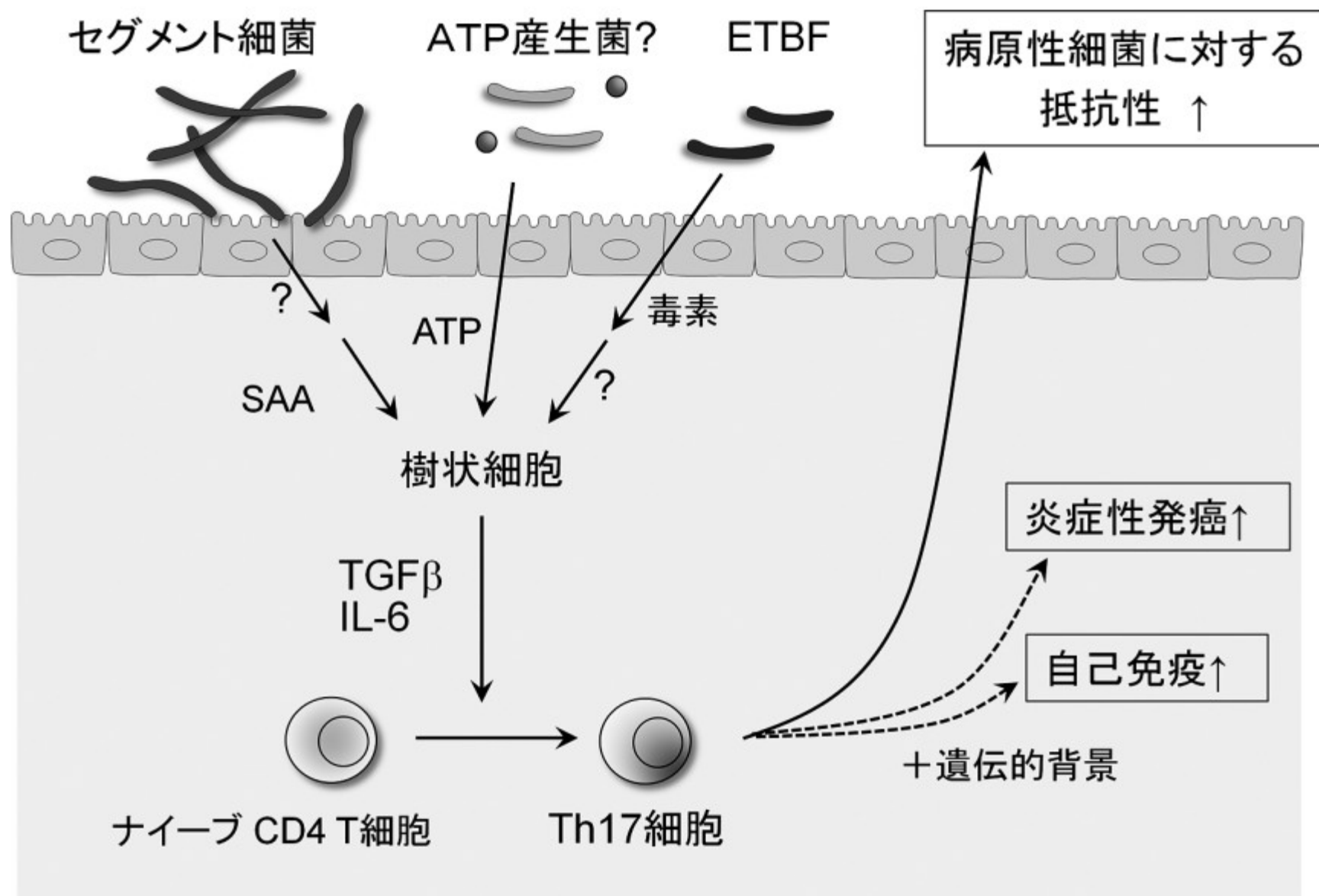
消化管のどこにでも起きる
小腸・大腸・肛門に多い
非連続性・全層性の炎症
瘻孔・狭窄

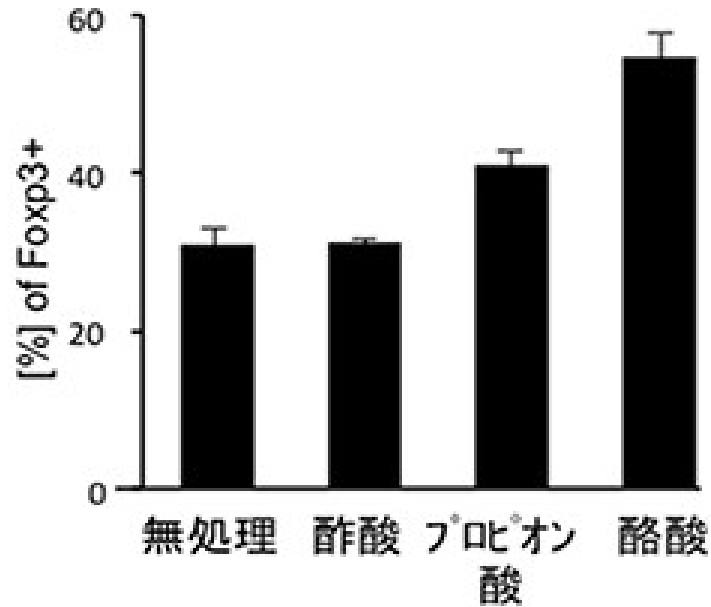
腸管粘膜にはTh17細胞とTreg細胞が多数存在している

Th17細胞	細胞外寄生細菌や真菌の感染防御に重要なヘルパーT細胞の一種
Treg細胞	食餌成分や腸内細菌への過剰な免疫応答の制御に関与する制御性T細胞

消化管粘膜は常に病原性微生物の侵入の危険にさらされている。同時に腸管内腔には多くの腸内常在細菌が生息している。そのため腸管には高度に発達した免疫システムを備え、免疫細胞は病原性微生物を迅速に排除するとともに有益無害な腸内細菌に対しては過度な応答をしないように制御されている。この高度な腸管免疫システムの形成には腸内細菌の存在が重要である







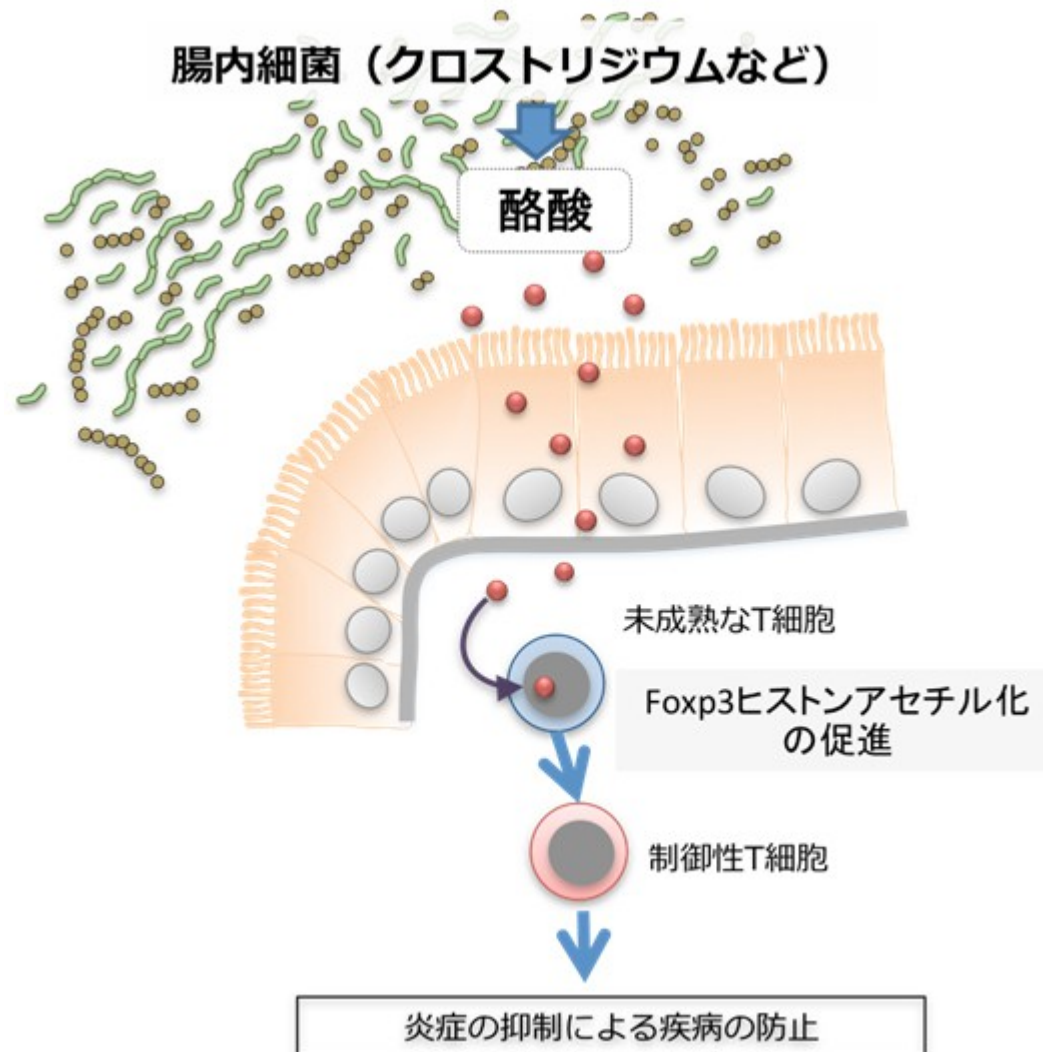
短鎖脂肪酸のなかでも酪酸による制御性T細胞への分化誘導が最も強かった

酪酸

腸内細菌による微生物発酵によって腸管内で産生される主要な最終代謝産物である短鎖脂肪酸のひとつ。ヒト大腸の内腔における短鎖脂肪酸の濃度は100 mM(ミリモラー)にもなり、そのうち酪酸は10～15 mM程度。酪酸を含む短鎖脂肪酸は大腸上皮細胞のエネルギー源として利用される。酪酸はおならの成分のひとつであり強烈な異臭を発する。銀杏の悪臭の原因物質でもある。

(2013年11月14日理化学研究所)

酪酸産生菌（クロストリジウムなど）がTreg細胞を誘導する



腸内細菌叢の変化が 免疫の状態を変化させる

SFB:
segmented filamentous
bacteria
PSA:
polysaccharide A
TGF:
transforming growth factor
SCFA:
short chain fatty acid
SAA:
serum amyloid A

