腸内フローラ研究からみた日本人とアジア人の健康

中山二郎

(九州大学大学院農学研究院 生命機能科学部門)

Health status of Japanese and Asians indicated by gut microbiome research

Jiro Nakayama

*Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Graduate School, Kyushu University,
744, Motoooka, Nishi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 819-0395*

〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744

Asia differs substantially among and within its regions populated by diverse ethnic groups with different cultures and unique diets. Asian Microbiome Project, which is a consortium research project participated by ten Asian countries, is investigating on the gut microbiome diversity which may link with these diverse diets. Thus far, we found country-specific features as well as enterotype-like global variations in the Asian microbiomes. Notably, Japanese have unique features such as less alpha- and beta-diversities, low abundance of potentially pathogenic bacteria groups and high abundance of *Bifidobacterium*. This may reflect unique Japanese life and dietary styles. Regarding enterotypes, majority of southeast Asian populations carry the *Prevotella*-type (P-type) in reflection of high consumption of rice. However, a cross-sectional study on the gut microbiota of school-age children on Leyte island in Philippines showed the enterotype-shift from P-type to *Bacteroides/Bifidobacterium*-type (BB-type), which associated with dietary Westernization. Another cross-sectional study on Thai children further indicated decrease of short chain fatty acid concentration in the feces of children in urban city, who consumed much less vegetables compared with children in rural city. Altogether, although Asian people have evolved their gut microbiomes in association with their unique diets, current urbanization hampers their structure and function. It warrants further studies on the impact of altered gut microbiomes on the health of Asian people.

1. はじめに

腸内フローラは、食と健康のインターフェースとして近年大変注目を集めている。そして、多くの民族が固有の食文化を今なお維持しながら共存するアジアは、食と腸内フローラと健康の疫学フィールドとして大変興味深い。そのような中、我々は Asian Microbiome Project (AMP) を設立して、アジア10か国の共同研究者とアジア人の食と腸内細菌叢と健康について調査を開始した。これまでの三期の研究を展開している。第一期は、各国

の食文化を反映する食生活を送っていると期待される小学生高学年を対象に小規模の調査を行った。第二期は、基盤データベースの構築を目指して、新生児から高齢者までを対象に調査した。第三期は、食と腸内細菌叢の関連性についてさらに深部を研究するために、地域を絞ったコホート研究を行った。その結果、アジア人の腸内細菌叢には、国ごとに固有の特徴が見られるが、都心部ではその傾向が薄れる傾向が観察された。食の西欧化などがその一因となっていると思われる、以下に、その詳細を紹介する。

2. 第一期調査：アジア 5 개국10都市の 小学児童303名の腸内細菌叢¹⁾

各国食文化を反映する食習慣を維持していると期待される、小学児童（7歳から11歳）を対象に、糞便細菌叢の解析を行った。調査国は日本、中国、台湾、タイ、インドネシアの5か国で、各国から都会と地方の2都市を選び、各都市25名から45名、計303名の健常児童を対象に、糞便をサンプリングし、その細菌叢解析を行った。得られた303名の細菌組成データを細菌科でまとめて、その組成データを用いて主成分分析を行った。その結果、303名の腸内細菌叢が大きく2つのタイプに分けられることがわかった。一つは *Prevotella* を多く保有することを特徴とする P タイプで、もう一つは *Bacteroides* と *Bifidobacterium* を多く保有することを特徴とする BB タイプである。P タイプは東南アジアやモンゴルに多く、BB タイプは日本、中国、台湾に多かった（図1）。一般的に、高脂肪の現代食とともに人類の腸内細菌叢タイプ（エンテロタイプ）が P タイプから BB タイプに移行するとされている。しかし今日では、インドネシアやタイ、特に都市部では、必ずしも低脂肪食が維持されているとはいえず、その他の要因も寄与していると考えられる。インドネシアやタイは、世界でも有数のコメ消費国である。特に、それらの国で主に消費されるインディカ米はジャポニカ米とは異なり、炊飯後も難消化性デンプンを多く含む。このようなコメ由来の食成分が腸内細菌叢に与える影響は大と思われる。日本の子どもにおいては、調査した児童84名のうち83名が BB タイプであった。また、他国に比べて *Bifidobacterium* が多く、*Enterobacteriaceae* が少ない傾向を示した。*Bifidobacterium* には多くの健康効果が知られ、一方、*Enterobacteriaceae* は加齢とともに増加し、また各種疾病患者に多いことが知られる。ま

た興味深いことに、日本の児童は α 多様性（各サンプルに含まれる菌の多様性）および β 多様性（サンプル間の菌叢の多様性）ともに低く、個人間で似通った細菌叢を有していることが示された。概して、日本の児童の腸内細菌叢は非常に管理されている感がある。このように特徴的な腸内細菌叢が形成される所以と、またそれが宿主の健康にどのように影響を与えているかには大変興味もたれる。

3. 第二期調査：アジア人腸内細菌叢の 基盤データベース構築

新生児から高齢者までを対象に腸内細菌叢を網羅的に解析し、アジア人の腸内フローラの基盤データベースを構築することを目指している。乳幼児については、これまでにインドネシアの0歳から4歳までの118糞便サンプルと日本人の0歳から1歳までの202糞便サンプルの16S rRNA 解析を終えている。小学児童から高齢者までの解析は、第一期調査の5か国に加えて、韓国およびモンゴルも加えてサンプリングを行い16S rRNA 解析を行った。小学児童から高齢者までの500を超える菌叢データを用いて、各国ごとに年齢との相関を調べた。その結果、各国で共通して、年齢に相関して、*Bifidobacterium* が減少し、*Enterobacteriaceae* が増加する傾向がみられた。この2つの菌グループの年齢による変化は、他の多くの研究から報告があるが、アジア諸外国で共通してこの腸内細菌叢変化が確認されたことは大変興味深い。ただし、この加齢に伴いみられる腸内菌叢の変化はあくまでも全体的な傾向で、個人毎ではそのばらつきが大きく、その傾向を逸脱するサンプルも多い。よって、実際に、*Bifidobacterium* の減少や *Enterobacteriaceae* の増加が、個体の健康にどのように関わっているか、今後注目して研究を進めるべきポイントの一つであろう。

図1 アジア 5 개국10都市の小学児童の腸内細菌叢タイプ（エンテロタイプ）の分布¹⁾

図2 (A) 小学児童の食と腸内細菌叢の調査を行った Leyte 島の地図
 (B) レイテ島の2都市 (Baybay (農村部) と Ormoc (都市部)) の小学児童の食品目毎の摂取エネルギー
 (C) レイテ島の2都市の小学児童の三大栄養素の摂取エネルギー比
 文献2) より転載

4. 第三期調査①：フィリピンレイテ島小学児童の食と腸内細菌叢の調査²⁾

AMPでは、第二期調査として、アジア10か国の新生児から高齢者までを対象とした腸内細菌叢の調査を行い、アジア人の腸内細菌叢の全容を網羅した後、第三期調査として、特定の地域に焦点を当て、腸内細菌叢調査と地域特有の食習慣の関連性を詳細に調査を行っている。レイテ島はフィリピンで第8位の面積を有する島で、発展途上にある。調査した Ormoc と Baybay はわずか60 km ほどの距離にあるが、Ormoc は近代化が進んでいるのに対し、Baybay はまだそれほど近代化が進んでいない (図2 (A))。糞便細菌叢解析の結果から、Baybay の児童はPタイプ (24人中21人)、Ormoc の児童はBBタイプの細菌叢 (19人中15人) が主体であった。同時に行った食習慣の調査では Ormoc の児童はファストフードや肉、菓子類をバイバイの児童より多く消費しており、欧米的な食文化が浸透していることがうかがえた (図2 (B))。Baybay の児童は脂質の摂取量が全エネルギー摂取量の18.1%であるのに対し、Ormoc の児童は27.2%であった (図2 (C))。WHO の指針では脂質摂取は全食エネルギーの30%以下を推奨しているが、それを上回る児童も多く、肥満児も多く含まれていた。脂質摂取比はBB-type に正の相関を示し、P-type は負の相関を示した、炭水化物摂取比は逆の相関を示した (図3)。一方、各細菌叢の遺伝子をシミュレーションした結果、BBタイプには、脂質の吸収を援助する胆汁酸の代謝関連遺伝

図3 Ormoc と Baybay の小学児童の腸内細菌叢と三大栄養素摂取比の Redundancy analysis³⁾

子がPタイプに比べてより集積されていることが示された。これはBBタイプの子どもの腸内に、より多くの脂質が供給されていることを間接的に示しており、先の食調査のデータに矛盾しない。一方、Pタイプにはアミラーゼに関連する遺伝子が、BBタイプに比べてより多く集積されていることが示された。穀類を多く摂取するアジアにおいては、デンプンの分解は腸管内においても重要な機能の一つであり、その機能がPタイプの細菌コミュニティにより集積されているというシミュレーションの結果は注目すべき点である。

5. 第三期調査②：タイ小学児童の食と腸内細菌叢の調査³⁾

上記、フィリピンレイテ島の調査に続いて、タイの小

図4 (A) 小学児童の食と腸内細菌叢の調査を行ったバンコク (BK) とブリラム (BR) の地図
 (B) バンコク (BK) とブリラム (BR) の小学児童の三大栄養素の摂取比
 (C) バンコク (BK) とブリラム (BR) の小学児童の各栄養素の一日平均の摂取量
 (D) バンコク (BK) とブリラム (BR) の小学児童の糞便中の酪酸濃度
 (E) バンコク (BK) とブリラム (BR) の小学児童の糞便中のプロピオン酸濃度

文献3) より転載

学児童の調査を行った。調査は、近代化の著しいバンコクと未だに伝統的な生活様式が残るブリラムの2都市で行った (図4 (A))。ブリラムは、タイを代表する地方文化圏のイーサーン地方の一都市である。イーサーン地方には、もち米を主食とし、ソムタン (パパイヤサラダ) など野菜をおかずのメインとし、また発酵魚“プラーラ”や発酵肉“ナーム”などの発酵食品を添えたイーサーン料理と呼ばれる固有の伝統的食習慣が存在する。本調査でも、ブリラムの子どもはバンコクの子どもに比べて有意に、野菜の摂取量が多く、脂質の摂取量が低かった (図4 (B) および (C))。そして、脂質の摂取量に逆相関して、腸内に存在する細菌の多様性が高く、また便中の短鎖脂肪酸濃度が高くなっていた (図4 (D) および (E))。短鎖脂肪酸は腸内細菌の一次代謝物で、宿主免疫系や作用し抗炎症作用を有し、また代謝系に作用し代謝ホメオスタシス制御に重要な働きを有することが知られている。よってその不足は、肥満や糖尿病を始めとする生活習慣病の発病を誘起すると言われている。バンコクという、都市化の進んだ子どもの腸内フローラが食の近代化とともに偏倚し、従来の腸内フローラによる短鎖脂肪酸の発酵生産が不足してきている事実は、タイという新興国における子どもの未来に警鐘を鳴らすものである。

6. おわりに

以上、アジア人の腸内には、菌組成が大きく異なる2つの細菌叢タイプが存在し、近代化がもたらす食習慣の

変化により、PタイプからBBタイプへの偏倚が起きている。タイの農村部と都心部の児童の食習慣と腸内フローラの比較解析では、都市部の子どもから腸内フローラの重要な働きの一つである短鎖脂肪酸発酵能が失われてきていることも示された。総じて、アジアの優良な食習慣が腸内フローラに反映されているものの、食の近代化によりその崩壊が始まっており、我々アジア人が食のグローバル化にどのように向き合っていくべきか真摯に考えるべき時が来ている。アジア人が長い歴史の中で培ってきた優良な食文化を回顧しつつ、腸内細菌学と食科学をマッチングさせながら食品の開発を展開していくことで、アジア人の未来に向けての健康が保証されると期待される。

文 献

- 1) Nakayama J, Watanabe K, Jiang J, Matsuda K, Chao SH, Haryono P, *et al.*: Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. *Sci Rep.*, 5, 8397 (2015) doi: 10.1038/srep08397
- 2) Nakayama J, Yamamoto A, Palermo-Conde LA, Higashi K, Sonomoto K, Tan J, Lee YK: Impact of Westernized diet on gut microbiota in children on Leyte island. *Front Microbiol.*, 14, 197 (2017) doi: 10.3389/fmicb.2017.00197
- 3) Kisuse J, La-ongkham O, Nakphaichit M, Therdtatha P, Momoda R, *et al.*: Urban diets linked to gut microbiome and metabolome alterations in children: a comparative cross-sectional study in Thailand. *Front Microbiol.*, 9, 1345 (2018) doi: 10.3389/fmicb.2018.01345