Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received : December 31, 2021
Accepted : January 30, 2022
Published online : March 31, 2022
doi:10.24659/gsr.9.1_1

Review article

The power of gut-brain interaction as a promising target for healthy longevity

Hiroaki Masuzaki, Tsugumi Uema, Jasmine F. Millman, Shiki Okamoto

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology and Rheumatology,
(Second Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine,
University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa, Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (1): 1-6

（総説論文：日本語翻訳版）

腸脳力を活かした質の高い健康長寿実現のアプローチ

益崎裕章、上間次己、ジャスミンF.ミルマン、岡本士毅

琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座（第二内科）

抄録

医聖、ヒポクラテスは“すべての病気は腸から始まる”という名言を残した。人生100年時代を見据えた質の高いアンチエンジング戦略において腸脳連関が果たす役割は極めて大きい。腸脳連関が正常に機能していれば健康な心身、認知機能を維持することが可能となり、腸脳連関に異常が生じると疾病のリスクや進展悪化につながる。このような観点から私達は腸脳連関が秘める無限のパワーを“腸脳力”と呼び、腸脳力を高める食事や運動の分子医学の解明に取り組んでいる。腸脳力の程度には大きな個体差と多様性が存在し、普段の食生活や運動習慣、睡眠の質やストレス管理など、生活習慣の在り様が腸脳力のパワーに大きく反映する。このような観点から、腸脳力は予防医学や臨床医学において従来、見過されてきた食事・運動療法や薬物治療に対する反応性の違いや合併症の進展悪化における個人差・体質差を説明するファクターXである可能性が注目されている。摂取された食事内容は栄養成分として、胆汁酸として、あるいは腸内細菌叢による発酵代謝産物として消化管内分泌細胞（entero-endocrine cell: EEC）に感知され、CCKやGLP-1, PYY、ghrelin などの消化管ペプチドホルモンの分泌制御に関与する。そして、これらの消化管ホルモンは中枢神経系（脳）に働きかけて食欲や食嗜好の制御に大きな影響を及ぼす。消化管腔に存在する多彩な生理活性物質はEECによるセンシング以外にも血液やリンパ流を介して、あるいは直接的に脊髄求心路を介して脳に膨大な情報を送り込み、意識的、無意識的にかかわらず、食行動、身体活動を含めたあらゆる行動様式を決定する。社会の様々な局面で議論されている“行動変容”の究極の鍵を握るのは、まさしく腸脳力と言える。

連絡先：益崎 裕章
琉球大学 大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座（第二内科）
〒903-0215 沖縄県 西原町 上原 207番地
TEL：098-895-1146 FAX：098-895-1415 e-mail：hiroaki@med.u-ryukyu.ac.jp
共著者：上間次己 ma2.ky8.26@gmail.com;
ジャスミンF.ミルマン jasmine.f.millman@gmail.com; 岡本士毅 shiki@med.u-ryukyu.ac.jp

Glycative Stress Research 2022; 9 (1): 1-6
本論文を引用する際はこちらを引用してください。

KEY WORDS: 腸脳力、腸内細菌叢、消化管ペプチドホルモン、脳機能、食嗜好性、行動変容

はじめに

脳と腸は自律神経系や液性因子（ホルモンやサイトカインなど）を介して密に関連しており、腸脳連関と呼ばれている。腸脳連関が正常に機能していれば健康な心身、認知機能を維持することが可能となり、腸脳連関に異常が生じると疾病のリスクや進展悪化につながる。このような観点から私達は腸脳連関が秘める無限のパワーを“腸脳力”と呼び、腸脳力を高める食事や運動の分子医学の解明に取り組んできた。消化管腔に存在する多彩な生理活性物質はEECによるセンシング以外にも血液やリンパ流を介して、あるいは直接的に脊髄求心路を介して脳に膨大な情報を送り込み、意識的、無意識的にかかわらず、食行動、身体活動を含めたあらゆる行動様式を決定する（*Fig.1*, 文献1より改変引用）[1]。

糖化ストレスの関連領域では、2型糖尿病に対する種々の治療が奏功しにくい要因として腸内細菌叢（フローラ）のバランス異常が注目されている。減量・代謝改善手術（スリーブ状胃切除術やバイパス手術などの減量手術）による劇的な糖代謝改善効果[1]や2型糖尿病治療薬メトホルミンの作用機序[2]にも腸内フローラの変容が重要な役割を演じていることが判明している。2型糖尿病・肥満症患者の多くではたとえ食物繊維を多く摂取してもフラボノイド分解の促進によりエネルギー消費効率が低下してしまうこと、腸内フローラのバランス異常（dysbiosis）に伴って消化管粘膜バリアが障害され、種々の炎症惹起物質が全身循環に混入し、糖代謝臓器や脳に慢性炎症を引き起こすこと[3]が指摘されている。

私達は最近、動物性脂肪を与えて肥満・糖尿病を誘導したマウスで観察される消化管バリア機能の破綻や消化

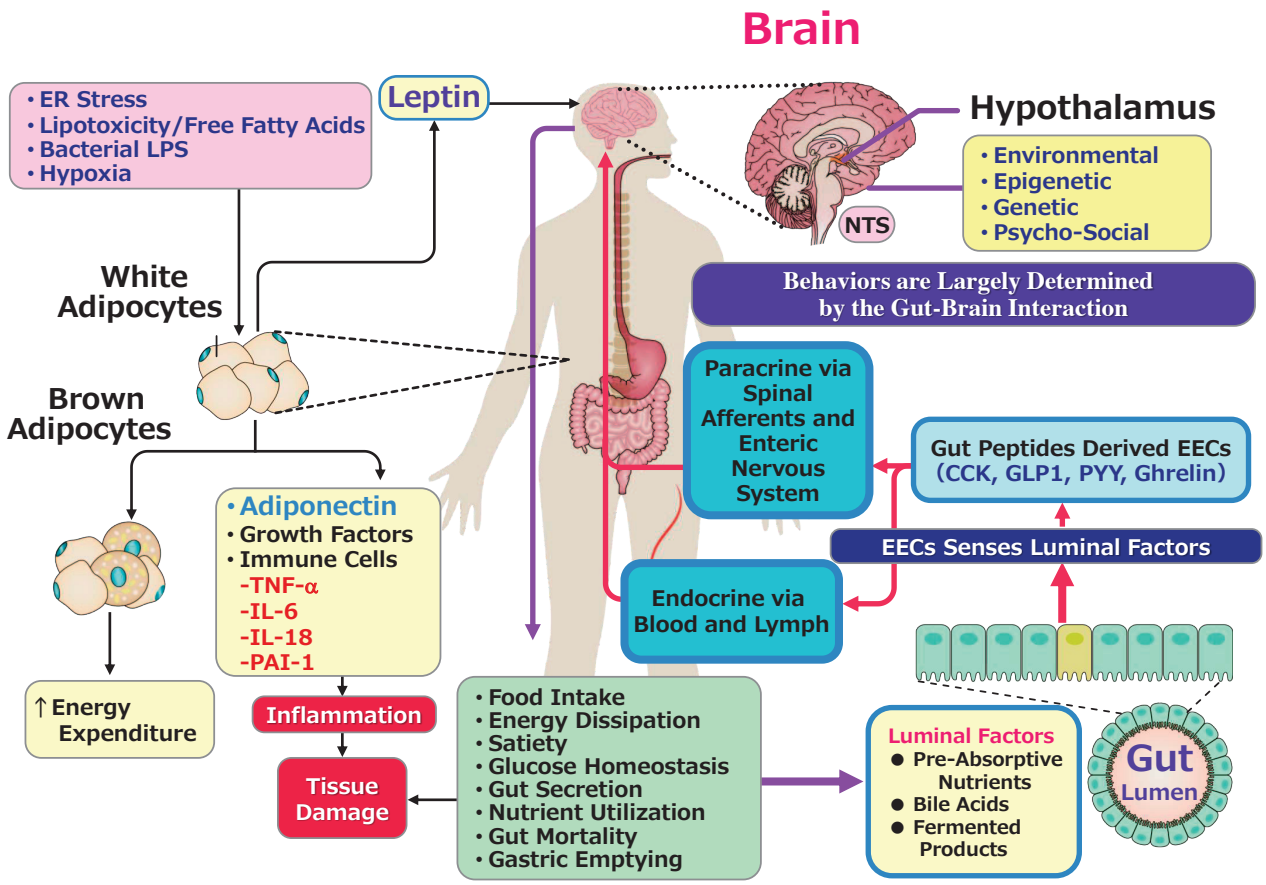

Fig. 1. **A panorama of gut-brain axis.**

EEC, entero-endocrine cell; ENS, enteric nervous system; NTS, nucleus tractus solitarius; CCK, cholecystokinin; GLP-1, glucagon-like peptide 1; LPS, lipopolysaccharide; PYY, peptide tyrosine (Y) tyrosine (Y); TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; PAI, plasminogen activator inhibitor. Quoted and modified from Reference 1.

管免疫機能の低下をエクストラバージンオリーブ油（extra virgin olive oil：EVOO）が効果的に改善する新しいメカニズムを報告した[4]。EVOOに含まれるポリフェノール類やオレイン酸は中枢神経系におけるミクログリア炎症を軽減し、一方でアミロイドβ輸送タンパク質の発現を亢進させてアミロイドβの除去を促進する。血中ではLDLコレステロール濃度を低下させ、HDLコレステロール濃度を上昇させて心血管イベントのリスクを軽減する。さらに、腸内フローラにおいては短鎖脂肪酸（short-chain fatty acid：SCF）を産生する菌の存在比率を上昇させ、短鎖脂肪酸の血中濃度を上昇させ、抑制性T細胞の分化・成熟を誘導し、消化管壁の炎症を抑制する[5]。

さらに、私達の研究から、玄米（米糠）のみに高濃度に含有される機能成分であるγ-オリザノールを遺伝性肥満マウスに経口投与すると用量依存的にBacteroidetes門/Firmicutes門の比率（B/F比）が上昇し、腸内細菌の多様性回復と糖代謝の改善が関連すること[6]、γ-オリザノールを高含有する玄米発酵飲料の摂取により、ヒトにおいても同様にB/F比が上昇し[7]、γ-オリザノールを含有しない対照の玄米発酵飲料に比べて短鎖脂肪酸の産生や炎症軽減に関わるラクトバチルスやクロストリジウムに分類される腸内細菌が有意に増加することが明らかになっている（Akamine Y, Masuzaki H et al. Nutrition Research in press. 2022）。

短鎖脂肪酸に代表されるような多彩な発酵代謝産物が脳機能の向上に様々な効果を発揮することを踏まえ、EVOOやγ-オリザノールのような食材の選択が腸脳力の向上に寄与することが大いに期待出来る。

腸脳連関から見た老化に伴う摂食低下メカニズム

加齢に伴う食欲の低下は体力の低下、免疫力の低下、サルコペニアやフレイルを引き起こし、生活の質（quality of life：QOL）を長期的に低下させる。これは、中年・壮年世代において過栄養に伴う肥満症・メタボリックシンドロームがクローズアップされている現状と好対照を成している。フレイルは日常生活における予備能力が低下した状態であり、筋・骨格系の脆弱性という狭義のフレイルのみならず、社会的フレイルや認知機能低下やうつ状態などを含む精神的フレイルを包含している。高齢者においてはフレイル、サルコペニア、2型糖尿病の三者が互いを悪化させる病態として認識されており、海外データからも2型糖尿病の高齢者では糖尿病をもたない高齢者に比べてサルコペニアの進行が明らかに速いことが指摘されている[8]。

加齢に伴う食欲低下のメカニズムには食欲調節の中枢である脳自体に生じる機能異常と腸脳連関の機能異常に伴うものの2つが関与している。中枢神経系の老化に伴って食欲が低下するメカニズムは未だ充分に解明されていないが、機能的磁気共鳴画像（fMRI）の解析から、高齢者では摂食行動の誘発に関与する脳領域として知られる島（とう）（insula）皮質の機能失調が示唆されている[9]。島皮質の機能失調は神経性食思不振症（anorexia nervosa：AN）における重篤な食欲不振の病態に深く関与していることが報告されており、脳機能画像解析のアプローチからinsulaを含めた摂食調節部位の老化に伴って食欲が低下するメカニズムの全貌が明らかになることが期待されている。

一方、腸脳連関の機能異常が加齢に伴う食欲低下を招くメカニズムも種々、明らかになっている（***Fig. 1***）。十二指腸・空腸で産生される強力な食欲抑制ペプチドであるコレシストキニン（CCK）の分泌は加齢に伴って増加することが知られており、高齢者における食欲低下の病態のひとつと考えられている[10]。また、胃から分泌されて強力な摂食亢進作用を発揮するグレリンの分泌は加齢に伴って低下し、高齢者における食欲低下の病態に関連する可能性が示唆されている（***Fig. 2***）[11]。一方、アミリンやGLP-1（glucagon-like peptide 1）、ボンベシンなど、食欲抑制系の他の消化管ホルモンの産生や分泌には加齢の影響は報告されていない。

高齢者では悪性腫瘍の頻度も増加する。多くのがん細胞で産生が増加する乳酸は中枢神経系に到達し、視床下部において食欲増進に働くmethylmalonyl CoAを抑制することが知られている[12]。Methylmalonyl CoAはミクロゾームの脂肪酸合成酵素（fatty acid synthase：FAS）によってパルミチン酸などの脂肪酸に合成される。実際、この経路に関わるFASやcarnitine O-palmitoyltransferase 1（CPT-1）の阻害剤はマウスの過食や肥満を改善することが知られている[13]。

加齢に伴う食欲低下のメカニズムには心因性の食欲低下や認知機能低下に伴う食欲喪失、食欲中枢自体における機能異常や腸脳連関の機能異常に伴うものなど、広義の脳機能に関わる要因に加え、***Fig. 2*** に示すように、視覚、嗅覚、味覚の低下、咀嚼・嚥下機能や口腔機能の低下、消化機能の低下、運動量の低下に伴う食欲低下などが複合的に関与している。

腸脳連関の鍵：発酵代謝産物の多彩な機能と病態的意義

腸内細菌の中には元来、栄養に出来なかった植物由来の線維性多糖類を分解する酵素を持つものもあり、ヒトには腸内細菌の助けを借りて飢餓に備えるエネルギー備蓄を促進する共生を形成してきた長い歴史がある。実際、大量の抗生剤投与で腸内細菌を除去した無菌マウスは顕著に痩せており、肥満しない。しかも、腎機能が顕著に悪化していく。腸内細菌の発酵不全により種々の短鎖脂肪酸に代表される発酵産物が充分に産生出来なくなると体脂肪の蓄積や腎機能の維持にも甚大な悪影響を及ぼすことを示す事例である[1]。一方、健常なマウスの腸内細菌を無菌マウスの消化管に移植すると痩せていた無菌マウスが太り始める。

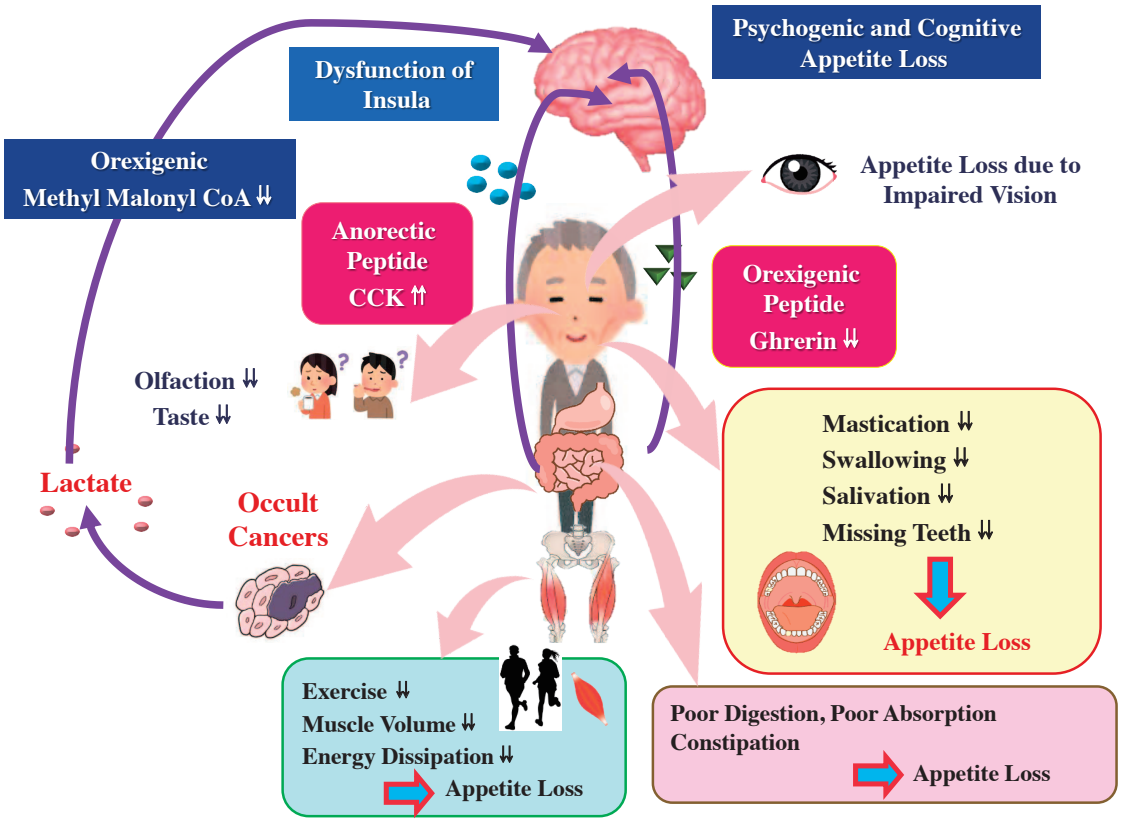

Fig. 2. **Plausible mechanisms on aging-related appetite loss in relation to the dysfunction of gut-brain axis.**
CCK, cholesystokinin.

腸内細菌と宿主との間で形成されるエコ・システムは飢餓の時代には有利に働いたが、飽食環境下、腸内フローラのバランスが崩れた状態（dysbiosis）では肥満を惹起するリスクにもつながる[3)]。

例えば、発酵で産生される酢酸は脳に作用して食欲を低下させ、神経新生を促す効果がある。また、脂肪組織や消化管、肺などの臓器、制御性T細胞（Treg）などの免疫担当細胞に働きかけて抗炎症、抗発がん、脂肪組織中の中性脂肪の分解（肥満の防御・脂肪組織におけるインスリン感受性の過剰亢進の緩和）、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）9などのエピゲノム酵素の阻害やTregの活性化（気管支喘息の緩和）などに貢献する。この機序には酢酸をリガンドとする脂肪酸受容体（G蛋白共役7回膜貫通型受容体（GPCR）：GPR41, GPR43など）の細胞内シグナルやゲノム修飾に関わるヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）抑制などが複合的に関わっている。

一方、酪酸は消化管に分布するTregなどの免疫担当細胞に働きかけ、HDAC抑制効果やGPR109Aなどの脂肪酸受容体を介するインターロイキン18（IL-18）の分泌を促し、消化管の炎症や発癌を抑制する。酪酸は消化管上皮細胞の主要な栄養源として極めて重要な役割を果しており、消化管粘膜バリアの構築にも不可欠である。

プロピオン酸もGPR43などを介してTregの機能を高め、ペプチドYY（PYY）やGLP-1などの消化管ホルモンの分泌を促進することにより、糖代謝の向上や過剰な食欲の抑制、そして、様々な組織において抗炎症作用に貢献している。

善玉腸内細菌による発酵が産み出す一連の短鎖脂肪酸が多彩な健康増進効果をもたらす一方、ライフスタイルや食生活の乱れにより特定の腸内細菌が増殖すると、それらが産生する毒性物質（アンモニア、ニトロソ化合物、硫化水素、アミン、インドール）や炎症性サイトカイン（IL-6, TNF-α, IL-23, IL-17など）が肝臓がんや大腸がんなどを誘発することが知られている[14)]。また、ヒスチジンに由来するイミダゾルプロピオン酸はインスリン抵抗性を惹起し、メトホルミンによるインスリン抵抗性改善効果の一端はイミダゾルプロピオン酸効果の抑制であることも注目を集めている。さらに、赤身の獣肉や肝臓に由来するコリンやカルニチンは発酵によりトリメチルアミンに変換され、肝臓においてトリメチルアミンオキシド（TMAO）に代謝されると強力な炎症惹起物質として作用し、動脈硬化症・心血管病の発症・進展や組織の線維化、ミトコンドリア機能障害に深く関与する。実際、TMAOは血管内・血管壁において血小板凝集能を高め、コレステロール逆転送系を阻害し、コレステロールを貪食した泡沫化マクロファージの集積を助長する。

一方、善玉発酵代謝産物として近年、注目されている4-クレゾールはチロシンやフェニルアラニンに由来し、イ

ンスリン分泌の増加を介する高血糖の緩和や脂肪肝の改善に貢献する。実際、高脂肪食により肥満と高血糖を誘導したマウスに対する4-クレゾールの皮下投与はインスリン分泌を増加させ、糖尿病の改善をもたらし、膵β細胞の増殖を促進することが判明している。さらに、消化管からの再吸収を免れた胆汁酸の一部は二次胆汁酸、三次胆汁酸へと代謝され、特に二次胆汁酸は全身に分布する胆汁酸受容体、すなわち、farnesoid X-activated 受容体（FXR）シグナルやG蛋白共役型胆汁酸受容体（TGR5）シグナルを活性化し、FXRシグナルはFGF15やFGF19の分泌増加を伴って、また、TGR5シグナルはGLP-1の分泌増加を伴って それぞれに脳に作用し、摂食抑制やエネルギー消費の増加、抗炎症作用に貢献する（*Fig. 3*、文献14より改変引用）[14]。

腸脳連関の機能異常：発酵不全のメカニズム

齧歯類を用いた実験から、動物性脂肪の継続的摂取が肥満しやすい腸内フローラ変容を生じる一方、魚油や多価不飽和脂肪酸の継続摂取は太りにくい腸内フローラの維持に寄与することが判明している[15]。重要な点として、動物性脂肪の継続的な過剰摂取は善玉腸内細菌による発酵力を減弱させ、短鎖脂肪酸の産生低下に伴う腸管免疫機能の低下、短鎖脂肪酸が担う全身性のエピゲノム調節機能の顕著な低下を招き、糖尿病や肥満症などの代謝異常を起こしやすくなることが挙げられる[16]。

動物性脂肪を持続的かつ多量に摂取したヒトやマウスの腸内フローラは短期間に大きく変容し、消化管の炎症、獲得免疫系細胞、自然免疫系細胞の機能異常を誘発して消化管粘膜にバリア機能障害を引き起こす。並行して、盲腸の縮小化や消化管の短縮化が生じる。消化管バリアの破綻によってリポ多糖（LPS）などの血中エンドトキシン濃度が上昇し、循環血中に増加したエンドトキシンは全身臓器に軽度ながらも慢性の炎症（invisible inflammation）を引き起こし、インスリン抵抗性や肥満症の誘因となる。消化管粘膜バリア機能障害の誘因としては動物性脂肪の過剰摂取のほか、食品に含まれる防腐剤や着色料、カフェインやアルコールの過剰摂取、抗菌薬や非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、プロトンポンプ阻害剤（PPIs）などの乱用との関連性も示唆されている。

腸内フローラには母体から受け継がれ、生涯、大きくは変わらないものと生活環境によって容易に変化しうるも

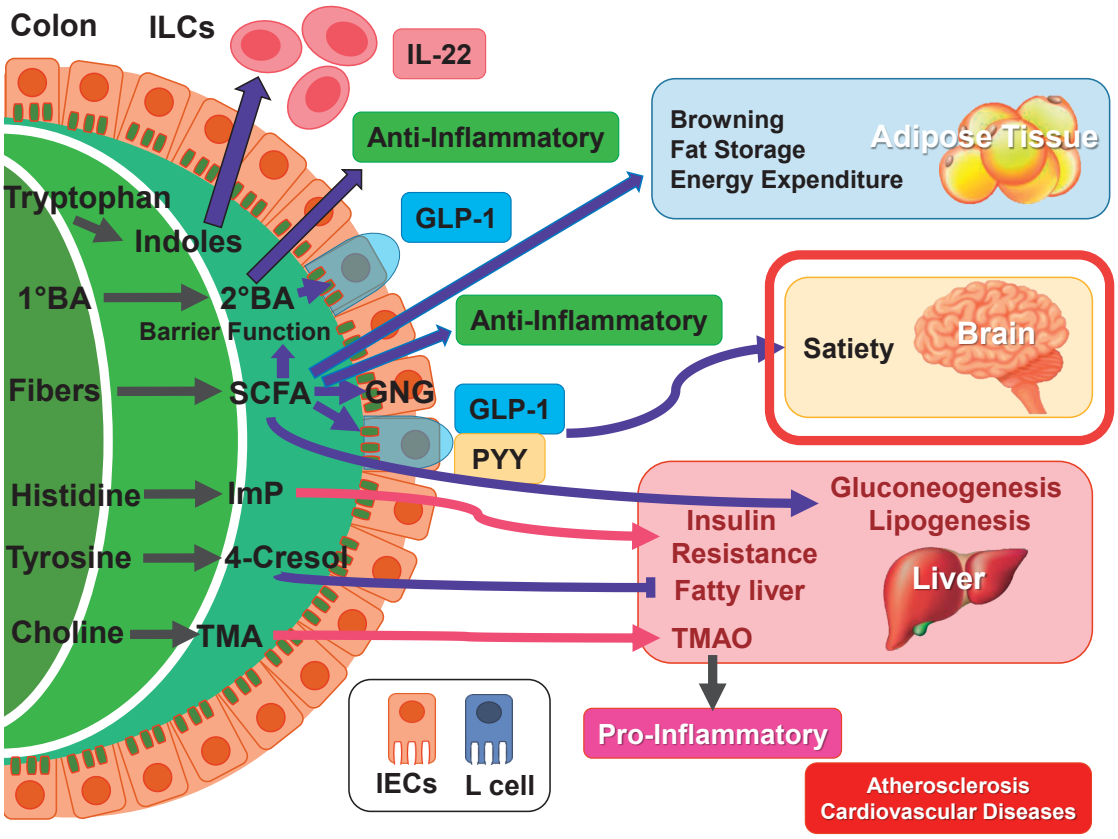

Fig. 3. **Role of gut-derived microbial metabolites in metabolic health and disease.**

1°BA, primary bile acids; 2°BA, secondary bile acids; SCFA, short chain fatty acids; GNG, gluconeogenesis in the intestinal tissue; IECs, intestinal epithelial cells; ILCs, innate lymphoid cells; IL, interleukin; GLP-1, glucagon-like prptide-1; PYY, peptide tyrosine (Y) tyrosine (Y); ImP, imidazole propionate; TMA, trimethyl amine; TMAO, trimethyl amine oxide. Quoted and modified from Reference 14.

のがある。経膣分娩児に比べて帝王切開児の腸内フローラは大きく変化しており、前者では善玉のラクトバチルス属が優勢であり、後者ではブドウ球菌が増加している場合が少なくない。経膣分娩児に比べ帝王切開児では様々な疾病リスクが上昇することが報告されており（アレルギー疾患：5倍、注意欠陥多動性障害（ADHD）：3倍、自閉症：2倍、肥満症：1.5倍、1型糖尿病：1.7倍）、腸内フローラバランス異常との関連性が注目されている[17)]。

アフリカ中央部の郊外に住み、雑穀を主食としている痩せ型の小児とイタリアで都市生活を送る小児の腸内フローラを比較した興味深い論文が発表されているが、前者では腸内細菌叢の中でバクテロイデテス門（B）が75％に達し、ファーミキューテイス門（F）は僅か10％に留まっていたのに対し、後者ではバクテロイデテス門の割合が25％、ファーミキューテイス門の割合が50％にも及んでいた[18)]。

おわりに

これまでの食事療法や栄養指導は血糖値、体脂肪量、体格指数（body mass index：BMI）、活動量によって機械的に摂取カロリーを決定してきたが、同じものを食べても肥満や高血糖のリスクには大きな個体差が存在する。このような観察を踏まえ、最近、2型糖尿病・肥満症の予防や治療効果モニタリングの一環として腸内フローラ診断が急速に活用され始めている。腸内フローラバランスの改善を標的とする医薬や機能性食品の開発も爆発的に進んでおり、腸脳力は これからの医療現場において、ますます存在感が高まるキーワードになるであろう。

利益相反申告

すべての著者には利益相反がないことを表明する。

謝辞

本研究は上原記念生命科学財団2020年度 研究助成金（栄養学）、公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団2020年度 学術研究助成、日本学術振興会科学研究費基盤研究（C）を受けて実施した。論文出版に際し、医食同源生薬研究財団より論文掲載支援を受けた（IDF#22001）。

論文作成における役割

論文執筆、益崎裕章；肥満者や糖尿病患者の腸内フローラの解析研究、上間次己；肥満・糖尿病モデルマウスの腸内フローラの解析研究、ジャスミンF.ミルマン；食嗜好性や依存的行動、認知機能に関わる脳機能の解析、岡本士毅。

参考文献

1) Sinclair P, Brennan DJ, Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 606-624.
2) Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Med*. 2017; 23: 850-858.
3) Thaiss CA. Microbiome dynamics in obesity. *Science*. 2018; 362: 903-904.
4) Millman JF, Okamoto S, Kimura A, et al. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *European Journal of Nutrition*. 2020; 59: 2411-2425.
5) Millman JF, Okamoto S, Teruya T, et al. Extra virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, cardio-metabolic and cognitive health. *Nutrition Reviews*. 2021; 79: 1362-1374.
6) Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, et al. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically-beneficial impact of γ-oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic *ob/ob* mice. *Drug Delivery*. 2017; 24: 558-568.
7) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, et al. Brown rice-specific γ-oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig*. 2019; 10: 18-25.
8) Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical comorbidities: A focus on the new hypoglycaemic therapy. *J Diabetes Complications*. 2020; 34: 107639.
9) Peters R, White DJ, Scholey A. Resting state fMRI reveals differential effects of glucose administration on central appetite signalling in young and old adults. *J Psychopharmacol*. 2020; 34: 304-314.
10) Macintosh CG, Morley JE, Wishart J, et al. Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and insulin concentrations in older and young adults: Evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. *J Clin Ebdocrinol Metab*. 2001; 86: 5830-5837.
11) Dardzińska JA, Wernio E, Małgorzewicz S, et al. Fasting and postprandial ghrelin changes in older and younger volunteers. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03407-6. [e-pub ahead printing]

12) Devic S. Warburg effect: A consequence or the cause of carcinogenesis? *J Cancer*. 2016; 7: 817-822.
13) Makowski K, Mera P, Paredes D, et al. Differential pharmacologic properties of the two C75 enantiomers: (+)-C75 is a strong anorectic drug; (-)-C75 has antitumor activity. *Chirality*. 2013; 25: 281-287.
14) Herrema H, Niess JH. Intestinal microbial metabolites in human metabolism and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020; 63: 2533-2547.
15) Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary R, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab*. 2015; 22: 658-668.
16) Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Molecular Cell*. 2016; 64: 982-992.
17) Perlmutter D. Brain marker: The power of gut microbes to heal and protect your brain-for life (LITTLE, BROWN AND COMPANY), 2015
18) De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 14691-14696.