

腸内フローラの dysbiosis とプロバイオティクス、 シンバイオティクスの応用

朝原 崇

株式会社ヤクルト本社中央研究所

略歴：1970年 東京都生まれ。1994年 東京農業大学大学院農学研究科修了。1994年 (株)ヤクルト本社入社。2006年 獣医学博士取得(麻布大学)。2008年 日本ビフィズス菌センター研究奨励賞受賞。2015年～ 東京農業大学大学院農学研究科非常勤講師。2016年～ 順天堂大学大学院医学研究科非常勤講師、東京農業大学農学部非常勤講師。

主な研究テーマ：プロバイオティクス、シンバイオティクスの感染防御に関する基礎および臨床研究

要約：近年、2型糖尿病のような生活習慣病の患者において、腸内細菌叢（フローラ）のバランスの破綻（dysbiosis）と、dysbiosisに伴う生体内への腸内細菌の侵入（Bacterial translocation, BT）が指摘されている¹⁾。さらに外科手術²⁾やICU入室^{3,4)}、がん化学療法施行といった重症病態の患者⁵⁾においては、腸管は侵襲の重要な標的臓器であり、極めて重篤な dysbiosis と BT による感染症が、患者の予後を左右する大きな問題となっている^{6,7)}。

プロバイオティクスの臨床領域への応用として、日本人2型糖尿病患者を対象とする「*Lactobacillus casei* シロタ株（乳酸菌）」を含むプロバイオティクス飲料の無作為化プラセボ対照2群並行比較試験が実施された。本飲料の16週間の飲用により腸内フローラが変化し、慢性炎症の原因となる腸内細菌の血液中へのBTが抑制されることが明らかにされている⁸⁾。

近年臨床では、プロバイオティクスとプレバイオティクスを併用する、シンバイオティクスという概念が定着してきている。プロバイオティクス単独での使用に比べより強い効果が期待できることから、特に重症病態の患者においては感染症を制御する手段として注目されている。医学領域においては、EBM (evidence-based medicine) という、実験的証拠に基づいた治療法の評価が重要視されており、医療に用いられるシンバイオティクスについては、医学的な質の高い臨床研究による有用性の証拠の蓄積が重要であると考えられる。そのような観点から特定のプロバイオティクスとプレバイオティクスの組み合わせ（シンバイオティクス; *L. casei* シロタ株, *Bifidobacterium breve* ヤクルト株およびガラクトオリゴ糖の併用）においては、消化器外科^{2,9-13)}や救命救急^{14,15)}の周術期患者を対象にした複数の臨床研究が実施されており、感染性合併症に対する予防効果や栄養管理における有用性が明らかにされている。また近年では、手術患者のみな

らず、がん化学療法施行下のがん患者において有害事象に対する軽減作用（発熱性好中球減少症や重篤な下痢の減少）が認められており、適応症例が拡大されてきている⁵⁾。

以上のプロバイオティクス・シンバイオティクスによる感染性合併症予防のメカニズムとして、実験動物モデルや臨床研究の結果から、プロバイオティクス・シンバイオティクス投与による①腸内のdysbiosisおよび腸内環境（短鎖脂肪酸濃度、pH）の異常の改善、②感染症起因菌の腸内異常増殖の抑制、③腸管上皮のバリア機能（タイトジャンクション）の改善、からなるBTの抑制が重要であることが示されている^{12,13,16)}。

今後、プロバイオティクス・シンバイオティクスの基礎研究および臨床研究の情報を系統化し、科学的なデータをもとに適切な利用方法を確立することが、医療の現場で今以上にプロバイオティクス・シンバイオティクスが普及されていくうえで重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Sato J, et al. *Diabetes Care* 37 : 2343-50, 2014.
- 2) Sugawara G, et al. *Ann Surg* 244 : 706-14, 2006.
- 3) Shimizu K, et al. *Dig Dis Sci* 56 : 1171-7, 2011.
- 4) Hayakawa M, et al. *Dig Dis Sci* 56 : 2361-5, 2011.
- 5) Motoori M, et al. *Clin Nutr* 36 : 93-9, 2017.
- 6) Mizuno T, et al. *Ann Surg* 252 : 1013-9, 2010.
- 7) Nishigaki E, et al. *Ann Surg* 259 : 477-84, 2014.
- 8) Sato J, et al. *Sci Rep* 21 : 12115, 2017.
- 9) Kanazawa H et al. *Langenbecks Arch Surg* 390 : 104-13, 2005.
- 10) Tanaka K et al. *Surgery* 152 : 832-42, 2012.
- 11) Okazaki M et al. *Nutrition* 29 : 1224-30, 2013.
- 12) Yokoyama Y, et al. *Br J Surg* 101 : 189-99, 2014.
- 13) Komatsu S, et al. *Langenbecks Arch Surg* 402 : 401-16, 2017.
- 14) Hayakawa M, et al. *Dig Dis Sci* 57 : 2642-9, 2012.
- 15) Shimizu K et al. *Dig Dis Sci* 58 : 23-32, 2013.
- 16) Asahara T, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 60 : 3041-50, 2016.

Dysbiosis of intestinal microbiota and application of probiotics and synbiotics

Takashi Asahara

Yakult Central Institute, Senior Researcher

Brief curriculum vitae : Born in Tokyo, 1970. Completed Master's Course, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture in 1994. Joined Yakult Honsha Co., Ltd. in 1994. Received a PhD (veterinary medicine) from Azabu University in 2006. Part-time lecturer of Master's Course, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture as 2015. Part-time lecturer of Juntendo University Graduate School of Medicine as 2016.

Major field of studies : Protective effects of pro- and synbiotics against infection.

Abstract : In recent years the breakdown in the balance of intestinal microbiota referred to as dysbiosis and intestinal bacterial translocation (BT) in vivo accompanied by dysbiosis have been shown in patients with lifestyle diseases such as type 2 diabetes¹⁾. The intestines are also an important target for invasion in patients with severe pathologies, including surgery patients²⁾, patients in the ICU^{3,4)}, and cancer chemotherapy patients⁵⁾, and infections from very serious dysbiosis and BT are a major problem that impacts patient outcomes^{6,7)}.

A randomized, double-blind, two-arm parallel group, placebo-controlled study of a probiotics drink that included *Lactobacillus casei* strain Shirota (lactic acid bacteria) was conducted in Japanese type 2 diabetes patients as a clinical application of probiotics. The consumption of this drink for 16 weeks resulted in not only changes to intestinal microbiota, but also inhibition of intestinal BT to the blood, which is a cause of chronic inflammation⁸⁾.

In recent years the concept of synbiotics (combination of probiotics and prebiotics) has become established in clinical settings. Compared with the use of probiotics alone, a stronger effect can be expected with synbiotics. Thus, synbiotics have attracted attention as a means to control infectious disease especially in patients with severe pathologies. In the field of medicine, importance is attached to evaluations of therapeutic methods based on experimental evidence as evidence-based medicine (EBM), and accumulation of evidence from high quality clinical studies for the beneficial value of the synbiotics used in medical care is thought to be important. A number of clinical studies have been conducted from that perspective on the combination of specific probiotics and

prebiotics (synbiotics ; combination use of *L casei* strain Shirota, *Bifidobacterium breve* strain Yakult and galacto-oligosaccharides) reduces the severity of adverse events including febrile neutropenia, diarrhea,) in perioperative patients in gastrointestinal surgery^{2,9-13)} and critical care^{14,15)}, and the usefulness of synbiotics in the prevention of infectious complications and nutritional management has been demonstrated. In recent years synbiotics have also come to be recognized for their effects in alleviating adverse events in cancer patients receiving chemotherapy (reductions in febrile neutropenia and serious diarrhea) as well as in surgery patients, and indications for the use of synbiotics are expanding to a greater range of cases⁵⁾.

The results of experimental animal model studies and clinical studies on the mechanisms by which probiotics and synbiotics prevent infectious complications have shown that the control of BT from (1) improvement of intestinal dysbiosis and abnormalities in the intestinal environment (short chain fatty acid concentration, pH), (2) inhibition of abnormal proliferation of infection-causing bacteria in the intestines, and (3) improvements in the barrier function (tight junctions) of the intestinal epithelium is important^{12,13,16)}.

In the future, systematization of information from basic and clinical studies on probiotics and synbiotics, and the establishment of appropriate methods for their use based on scientific data will be important in spreading the use of probiotics and synbiotics in clinical settings beyond their current levels.

References

- 1) Sato J, et al. *Diabetes Care* 37 : 2343-50, 2014.
- 2) Sugawara G, et al. *Ann Surg* 244 : 706-14, 2006.
- 3) Shimizu K, et al. *Dig Dis Sci* 56 : 1171-7, 2011.
- 4) Hayakawa M, et al. *Dig Dis Sci* 56 : 2361-5, 2011.
- 5) Motoori M, et al. *Clin Nutr* 36 : 93-9, 2017.
- 6) Mizuno T, et al. *Ann Surg* 252 : 1013-9, 2010.
- 7) Nishigaki E, et al. *Ann Surg* 259 : 477-84, 2014.
- 8) Sato J, et al. *Sci Rep* 21 : 12115, 2017.
- 9) Kanazawa H et al. *Langenbecks Arch Surg* 390 : 104-13, 2005.
- 10) Tanaka K et al. *Surgery* 152 : 832-42, 2012.
- 11) Okazaki M et al. *Nutrition* 29 : 1224-30, 2013.
- 12) Yokoyama Y, et al. *Br J Surg* 101 : 189-99, 2014.
- 13) Komatsu S, et al. *Langenbecks Arch Surg* 402 : 401-16, 2017.

- 14) Hayakawa M, et al. *Dig Dis Sci* 57 : 2642-9, 2012.
- 15) Shimizu K et al. *Dig Dis Sci* 58 : 23-32, 2013.
- 16) Asahara T, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 60 : 3041-50, 2016.