



財團法人
食品工業發展研究所
Food Industry Research and Development Institute

生物資源保存及研究簡訊

第29卷第2期

中華民國 105 年 6 月發行

補助單位：經濟部技術處 / 執行單位：財團法人食品工業發展研究所

本期內容

科技新知 1

- ◎ 是誰在調控你的食慾？探索腸道微生物的奧秘
- ◎ 體重控制的另一扇窗——腸道微生物
- ◎ 腸道微生物也有生理時鐘？
- ◎ 腸道微生物與自閉症的關聯

是誰在調控你的食慾？

探索腸道微生物的奧秘

生資中心 / 研究員
吳柏宏

前言

自 2008 年由美國國家衛生研究院 (NIH) 發起的「人類微生物組計劃」(Human Microbiome Project, 簡稱 HMP) 開始，科學家們便積極地研究與探索，目的為了揭開那群共生在人體、並與人類健康、疾病息息相關的微生物群其神秘之處。其中約有 70% 以上的微生物定殖與共生在人體的消化系統，尤其在腸道裡構築了一個既複雜又豐富的生態系。這群微生物稱為「腸道微生物相(gut microbiota)」，參與了人體許多生理代謝與調節，對於人體生命活動產生重要影響，具有重要的生理意義。根據科學人雜誌報導，代謝體學之父英國 Nicholson 教授 (Jeremy K. Nicholson, Imperial College London) 指出，「人體與腸道共生菌所分泌的化學物質能透露健康訊息，將來疾病的治療目標便是那些細菌」。因此，腸道微生物是如何在我們的腸道內影響，甚至支配人體的種種活動呢？引發了科學界一連串的研究，

舉凡人體免疫、內分泌、神經傳遞、甚至還可以影響大腦功能，進而影響情緒行為。

2015 年腸道微生物亮點研究，說明了其與人體健康、行為表現之間的關連，包括 1. Science：腸道微生物互相競爭保證腸道生態穩定 (Coyte *et al.*, 2015)；2. Science：健康不健康，看看腸道微生物就知道 (Korem *et al.*, 2015)；3. Cell Host & Microbe：你的腸道微生物誰做主？(Carmody *et al.*, 2015)；4. Cell Metab：要減肥，腸道微生物告訴你怎麼吃 (Shoaie *et al.*, 2015)；5. Cell Host & Microbe：新生兒腸道微生物相研究 (Bäckhed *et al.*, 2015)；6. Brain Behav Immun：人的行為個性會受腸道微生物相影響 (Christian *et al.*, 2015)；7. Transl Psychiatry：腸道微生物如何影響大腦結構？(Hoban *et al.*, 2016) 等。

綜合上述，腸道微生物、胃腸道與大腦之間存在著一條雙向溝通、聯繫的橋梁，相互作用、相互影響著，即所謂的腸道微生

物相與腸-腦軸 (gut-brain axis, GBA) 的關係。胃腸道是人體最大的消化器官，而在食慾的調控上，是如何透過腸道微生物相、腸道及大腦之間協調、溝通來進行？法國魯昂大學研究團隊提出了他們研究看法，認為腸道菌可能才是調控你食慾的主人，本文將以腸道微生物相與食慾調控關係加以說明。

食慾、攝食與腸-腦軸

由腸與脂肪組織分泌的荷爾蒙在攝食調節與能量消耗扮演重要的任務，其主要經由迷走神經或直接作用於腦部以達成能量恆定的調節。近來學術上對於腸道荷爾蒙與腸-腦軸在食慾調控的機制研究，作為肥胖等代謝病症治療方向上被受矚目 (De Silva & Bloom, 2012)。以下介紹食慾調控、攝食與腸內分泌細胞、腸道荷爾蒙及腸-腦軸的關係。

(1) 食慾的神經內分泌控制

中樞神經系統中的下視丘與腦幹為維持能量恆定的責任區，負責接收、中繼由周邊神經元與荷爾蒙傳來的、帶有營養狀況與肥胖程度的訊號，進一步與腦部訊號整合，作為食慾調節與能量恆定的控制。下視丘中的弓狀體 (ARC) 是作為調節攝食與能量恆定的重要角色，在 ARC 中，以刺激食慾的 NPY/AgRP，和抑制食慾的 POMC/CART，作為調節攝食的兩種關鍵神經元。ARC 緊鄰在一個稱為中突 (median eminence) 的腦室周圍器官，其帶有窗孔型微血管 (fenestrated capillaries)，為一個不完全的血腦屏障，因此，循環荷爾蒙便可以直接作用、影響 ARC 上的神經元。如此，由消化系統釋放出的

腸道荷爾蒙，可以刺激 ARC 作為短效性營養補給；而由脂肪組織來的胰島素、瘦體素的訊息刺激，則可視為與能量儲存有關 (De Silva & Bloom, 2012; Sam *et al.*, 2012)。

胃腸迷走神經傳入系統受到機械性受體與化學受體的刺激後活化，將訊息聚集於腦幹上的孤立束核 (nucleus tractus solitarius, NTS)，接著將此神經訊息帶到下視丘。腸道荷爾蒙藉由鄰近於 NTS 的腦室周圍器官，稱為腦極後區 (area postrema, AP) 或穹隆下器 (subfornical organ, SFO) 來影響其內部的神經元。如此，下視丘弓狀體 ARC 的刺激食慾與抑制食慾兩個神經元受到神經傳來與荷爾蒙刺激，會進一步將訊息投射到下視丘的外部或內部區域，如旁室核 (paraventricular nucleus,

PVN)，來進行能量消耗的調節與控制，如圖 1 (Suzuki, *et al.*, 2011; Sam *et al.*, 2012)。

(2) 腸內分泌細胞、腸道荷爾蒙在腸-腦軸間的調節

腸-腦軸是腸與腦之間的訊息交流橋樑，包括中樞神經系統 (CNS)、自主神經系統 (ANS)、腸神經系統 (ENS)、下丘腦-腦垂體-腎上腺軸 (HPA) 等結構，各部分相互協調以達到相互作用的雙向調節功能。腸-腦軸為多層次系統，掌管營養需求與分配等胃腸道生理狀況，腸內分泌細胞則在腸-腦兩者間的雙向溝通中作為調節者。

腸內分泌細胞 (enteroendocrine cells, EECs) 分佈在胃腸道上皮組織，可分為 15 種以上不同型態細胞，這些細胞主要分化自多功

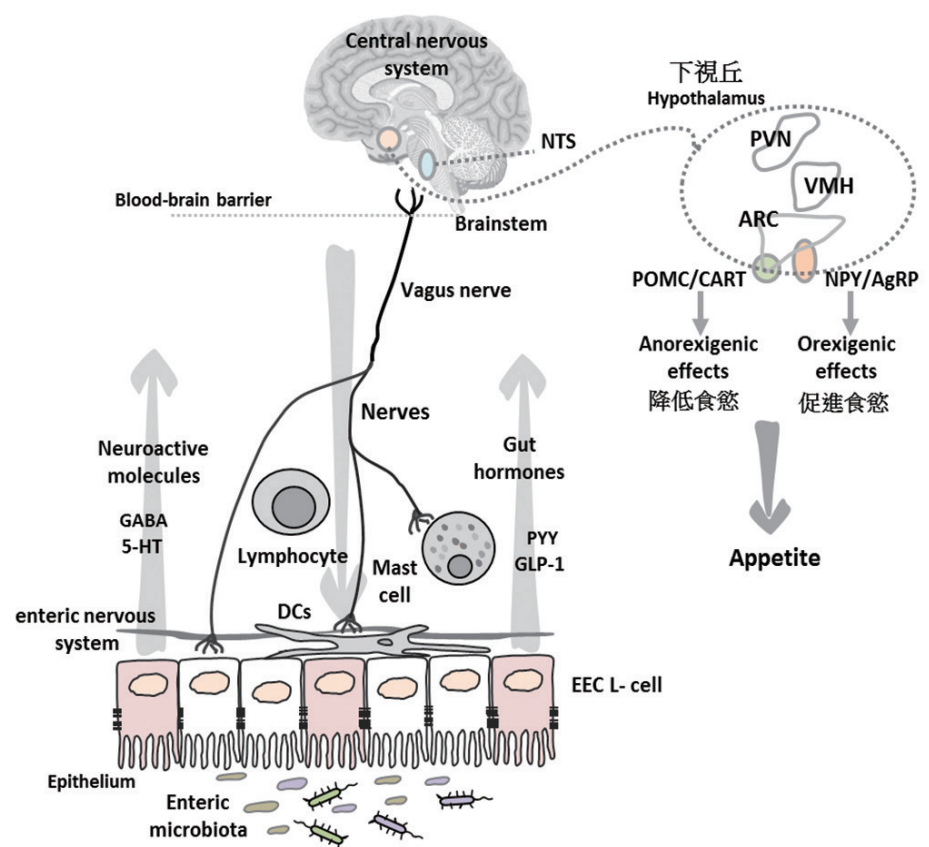


圖 1、腸道微生物相、腸-腦軸與食慾調節

能幹細胞，屬於外胚層 - 衍生性上皮細胞，位於腸腺 (intestinal crypts)，可生產與釋放多種荷爾蒙與訊息分子而形成身體內最大的內分泌器官。根據其形態可分為兩種，open-type EECs 細胞為瓶頸形伴隨頂狀延伸性微絨毛 (apical prolongation microvilli)，面向腸腔；closed-type EECs 細胞位於底層未達腸腔且不具微絨毛。open-type EECs 細胞可由微絨毛偵測到腔內含物，而 closed-type EECs 細胞則可能透過神經性或體液性途徑，以非直接方式受腔內含物而活化。腸內分泌細胞在受到機械、化學或神經性刺激，如營養原、化學分子、毒素、微生物，會藉由胞吐作用 (exocytosis) 累積其分泌物質，如胜肽 / 荷爾蒙，於細胞質顆粒，再由基底膜將其釋放出。腸內分泌細胞分泌的胜肽 / 荷爾蒙作用在迷走神經傳入纖維上的受體，並將獲得的刺激訊息傳到腦幹，如孤立束核 NTS 和結狀神經節作為腸 - 腦軸雙向交流的中繼站。因此，獲得腸內分泌細胞分泌的胜肽 / 荷爾蒙作用而活化的迷走神經傳入途徑掌管調節了攝食、胃腸蠕動、分泌、發炎、粘膜防禦等眾多的機能反應 (Latorre *et al.*, 2015)。

不同型態的腸內分泌細胞分泌出超過 20 種以上的胜肽 / 荷爾蒙，如膽囊收縮素 (cholecystokinin, CCK)、胃抑素 (gastric inhibitory peptide, GIP)、胰泌素 (secretin)、類升糖素胜肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、酪酪肽 (peptide tyrosine-tyrosine, PYY)、神經調壓素 (neurotensin, NT) (Latorre *et al.*, 2015)。表 1 列出主要與食慾調控有關的腸道胜肽 / 荷爾蒙。PYY 為胰多肽蛋白家族的成員之一，

表 1、與食慾調節相關之腸道胜肽 / 荷爾蒙

食慾調節	荷爾蒙	分泌來源	分泌位置	功 能
降低食慾 (anorectic)	PYY	EEC L cell	末稍小腸、結腸	營養攝取、腸道蠕動、食慾調節
	GLP-1,2	EEC L cell	末稍小腸、結腸	食慾調節、胰島素釋放
	CCK	EEC L cell	前端小腸	膽囊收縮、抑制胃排空、胰臟酶釋放、食物攝食
	Lepitn	EEC P cell	胃	食慾調節、食物攝食
促進食慾 (orexigenic)	Ghrelin	EEC A cell	胃	食慾控制、食物攝食、生長荷爾蒙釋放

(摘自 De Silva & Bloom, 2012; Mace *et al.*, 2015)

分佈起源於迴腸末端、結腸和直腸，由腸內分泌細胞 L 細胞分泌，有兩型 PYY1-36 及 PYY3-36。當 L 細胞受到營養物的刺激，先將此訊號透過迷走神經傳入到達食慾的調節中樞，PYY 會經由血液運送穿過血腦障壁至下視丘弓狀體 ARC，增加 c-fos 表現，與 NPY/AgRP 神經元的 Y2 受體結合，抑制 NPY 神經肽的釋放，相對地促進 POMC/CART 神經元釋放出 α -促黑素細胞激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)， α -MSH 隨即作用於黑色素皮質激素 MC3R/MC4R 受體，達到抑制食慾的效果。GLP-1 為主要由腸內分泌細胞 L 細胞所產生的激素，屬於一種腸泌素。存在於小腸作為碳水化合物與脂肪等食物消化之用，以作為能量平衡與維持血糖恆定。GLP-1 接收器 (GLP-1R) 主要分佈在腸道、胰島 β -細胞、腎臟及迷走神經，並集中於孤立束核 NTS 與下視丘。其生理作用，包括促進胰臟胰島 β -細胞的胰島素分泌、抑制胰臟胰島 α -細胞的胰高血糖素分泌、抑制胃動力，使

胃排空延遲、通過中樞神經系統，GLP-1 可以抑制食慾 (Holzer, *et al.*, 2012; Latorre *et al.*, 2015; Sam *et al.*, 2012)。

腸道微生物相與腸 - 腦軸

近年研究發現，腸道微生物也參與了腸 - 腦軸的溝通反應，在兩者之間的訊息交流上扮演著重要的角色，甚至可以影響人體的腦功能、食物攝取或情緒行為。利用無菌鼠的動物模式，提供研究證據來了解腸道微生物相在腸道與腦之間訊息傳遞的重要性，包含正常壓力回應、似焦慮、社交與認知等行為表現，同時，腸道微生物藉由調節免疫功能與血腦屏障的完整性來維持中樞神經系統 CNS 的恆定，也會對神經傳導物質、突觸與神經營養訊息傳遞系統與神經生成產生影響 (Luczynski *et al.*, 2016)。腸道微生物可識別及合成神經內分泌荷爾蒙，使得腸道微生物相與腸道整體可視為一個微生物器官，與人體神經系統交互作用，並支配著胃腸消化系統 GI 及腸神經系統 ENS。

(1) 腸神經系統

腸神經系統 ENS 位於胃腸道中，其組成具有數百萬個神經元，包含有：傳入神經元，將感覺轉換成神經衝動帶入中樞神經系統；傳出神經元，將神經衝動傳導到肌肉或腺體等動器；聯絡神經元，負責整合、儲存信息，及神經元之間聯絡作用。具有自主性，可視為第二大腦，其內部的支撐細胞就如同腦部的星形膠質細胞 (astroglia) 一樣，環繞著微血管包圍的神經結細胞 (ganglia)，以形成類似腦血管中血腦屏障之一道擴散阻礙層。腸神經系統 ENS 掌管胃酸分泌、腸道蠕動/運動、局部血流、以及營養處理等調節作用，同時參與腸道內分泌與免疫活動。透過副交感神經系統，如迷走神經，與交感神經系統，如椎前神經結 (prevertebral ganglia) 等中樞神經系統，彼此相互聯繫。在中樞神經系統中，常見的神經傳導物質，如乙醯膽鹼、多巴胺、血清素 (serotonin) 等，也發現在腸神經系統 ENS 內，同時，腸道微生物上有相同的神經激素及其受體的存在 (Norris *et al.*, 2013)。

(2) 腸道微生物的行為

腸道微生物可以產生兒茶酚胺類、 γ -氨基丁酸 (GABA)、血清素、乙醯膽鹼等神經傳導物質，經由迷走神經影響中樞神經系統。腸道微生物亦可透過於免疫反應的作用，改變血液中促發炎細胞激素與抗發炎細胞激素的含量，來影響中樞神經系統進而影響腦功能 (Norris *et al.*, 2013)。以神經內分泌系統而言，腸道微生物透過調節腸內分泌細胞分泌荷爾蒙，如飢餓肽、瘦體素、促

腎上腺皮質激素釋放激素 (CRF)、促腎上腺皮質素 (ACTH) 等荷爾蒙直接作用於腦部，進行腸和腦之間的訊息交流。此外，腸道微生物的代謝產物，短鏈脂肪酸，如乙酸、丙酸、丁酸等，可被腸上皮細胞和腸內分泌細胞上的受體辨識，也可影響神經系統 (Carabotti *et al.*, 2015; Norris *et al.*, 2013)。因此，腸道微生物以多種直接或間接方式影響大腦和行為表現。

腸道微生物相與腸、腦三者之間常見的訊息傳遞，由腸道微生物傳遞到大腦，有 (1) 神經傳導物質，如血清素、GABA、腦源神經營養因子 (BDNF) 的生產、表現與轉換；(2) 腸道屏障與緊密連接 (tight junction) 完整性的保護作用；(3) 腸道感覺傳導系統的調節；(4) 代謝物；(5) 黏膜免疫調節作用。而由大腦傳遞給腸道微生物的訊息，有 A. 黏液與生物膜生產的變化；B. 運動性改變；C. 改變腸道通透性；D. 調節免疫功能的改變。腸道中看似簡單的微生物相和腸-腦軸間的雙向作用行為，卻是影響體內平衡的重要關鍵因素 (Carabotti *et al.*, 2015)。

腸道微生物可能是調控你食慾的主人

腸道微生物相及活動與宿主的代謝表徵及罹患疾病風險相關，當宿主 (無菌鼠) 殖入“肥胖微生物”時，可能造成肥胖或過食症 (hyperphagia)，這樣的結果說明腸道微生物活動會影響宿主的進食行為，而且可能藉由宿主的代謝途徑來達到食慾的控制。目前研究食慾控制的調節機制，主要以下視丘弓狀體 ARC 內的降低食慾/促進食慾途徑來進行，弓狀體的刺激食慾 NPY/

AgRP 與抑制食慾 POMC/CART 兩個神經元受到傳來荷爾蒙刺激，會進一步將訊息投射到旁室核 PVN，在側腎旁核 (lateral parabrachial nucleus) 彙整由 ARC 與 PVN 傳來的訊息後，送出如降低食慾的抑鈣素基因相關勝肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 投射到杏仁體中核 (central amygdala, CeA)。杏仁體中核整合與進食相關的恆定與啟動資訊，也同時會接收由腦幹傳來的刺激訊息 (Breton *et al.*, 2016)。

(1) 腸道微生物對於食物攝取的影響行為

關於腸道微生物對於宿主食物攝取的影響機制，主要涉及到腸道微生物能量的取得活動、或其所分泌的神經傳導物質與代謝物所致，另一方面，一種可能性的刺激來源是腸道微生物所釋出的蛋白，這些蛋白可能透過腸道的食慾調節機制或體循環機制，來進行宿主對食慾的攝取需求。過去的研究多集中於營養對於腸道微生物相的多樣性變化，而獲得能量的腸道微生物生長後，如何進一步影響宿主身體代謝就較少受到關注。實際上，人體在用餐後的能量供給，就是提供腸道微生物生長所需的營養來源，成長中的腸道微生物所合成生產釋放出的蛋白，成為刺激影響宿主食慾的因素。

α -MSH 是 POMC/CART 神經元釋放出的一種激發飽食感的神經勝肽，可以活化黑色素皮質激素受體 MC4R。由 MC4R 所介導 α -MSH 減少食慾的效應常見於腦核心部位，最近研究也發現，在腸內分泌細胞 EECs 上的 MC4R 受體經刺激活化後，可釋出 GLP-1 與 PYY 來抑制食

慾，此一現象說明在腸道也可發生相同作用，因此，由腸道微生物合成而釋出的 α -MSH 類似物質 (α -MSH-like)，亦可以刺激腸內分泌細胞產生調節食慾相關的訊息。由 *Escherichia coli* 產出的酪蛋白水解酶 ClpB (caseinolytic protease B)，是細菌內一種重要的熱休克蛋白 / 伴護蛋白，亦是 α -MSH 仿造物，可以誘導 α -MSH 交叉反應抗體與活化腦部內降低食慾神經元，來減少食物攝取。透過 ClpB 蛋白對於宿主食慾調節途徑的了解，可作為攝食障礙研究的一項新材料 (Tennoune *et al.*, 2014)。

(2) 微生物蛋白對於食慾調節在腸腦之間的可能影響途徑

法國魯昂大學研究團隊 (Breton *et al.*, 2016)，提出 ClpB 蛋白對於食慾調節在腸腦之間的可能影響途徑。以大腸桿菌 *E. coli* K12 作為腸道內 *E. coli* 菌群的模式菌株，利用蛋白質體技術分析在營養源供給下，不同生長周期內細菌所表現蛋白上的差異，並進一步以動物實驗來說明 ClpB 蛋白對於宿主在食慾調節作用的反應，以下簡單歸納說明。

在體外連續營養供給，*E. coli* 處於進食狀態會進入生長期，並維持 20 分鐘的對數生長，二十分鐘之後便進入穩定期，分析 ClpB 蛋白在此兩個生長階段表現情況，結果顯示細菌在穩定期，ClpB 蛋白的表現高於對數生長期約為 1 倍量。接著以灌流方式對結腸麻醉大鼠進行 *E. coli* ClpB 蛋白供給，量測結腸黏膜上 ClpB 蛋白的濃度，以提供穩定期 stat-ClpB 組較高，然而，在血漿中的濃度，兩組無顯著差異，此時血

漿可測到 *E. coli* 釋出的 ClpB 蛋白顯著上升，正好是一般人開始感到飽足的時候 (約 20 分鐘)。進一步分析血漿中飽足荷爾蒙的狀態，以灌流對數期 exp-ClpB 組，提高血漿中 GLP-1 濃度；而灌流穩定期 stat-ClpB 組，則提高血漿中 PYY 濃度。由實驗結果發現，由營養供給促進細菌生長後，細菌所生產的特殊蛋白，可以經由刺激飽足荷爾蒙的釋放，達到短效性的食慾控制。

以腹腔注射方式施以 ClpB 蛋白於大鼠，分析研究活化降低食慾途徑中的關鍵因子。透過 c-Fos 表現增加，出現在掌管飽食感中心的弓狀體 ARC 之 POMC 神經元細胞，與腹內核 VMN (ventromedial nucleus) 神經元細胞，因此降低對食物攝食。同樣地，類似 c-Fos 表現增加，

也出現在飲食後的飽食反映，或當 PYY 或胰多肽被誘導而分泌的情形。同時，觀察從投射到杏仁體中核 CeA 上較強 c-Fos 表現結果，加上 CeA 位於 POMC/CRAT 神經元的下游，因此，ClpB 蛋白的刺激也可能藉由另一組的腦部攝食調節途徑，如孤立束核 NTS 來達成降低食慾。目前對於 ClpB 蛋白是否直接作用於 POMC 神經元，或間接透過神經傳導途徑來作用的機制尚未明瞭，然而，ClpB 蛋白就如同 PYY 與瘦體素一樣，可以作為引發下視丘降低食慾途徑的生理活性物質。研究結果說明細菌蛋白所引發的訊號傳遞能夠作用於腦部神經元而導致食慾受到抑制，而其中腸道微生物可能協助我們調節進食狀況 (圖 2)。

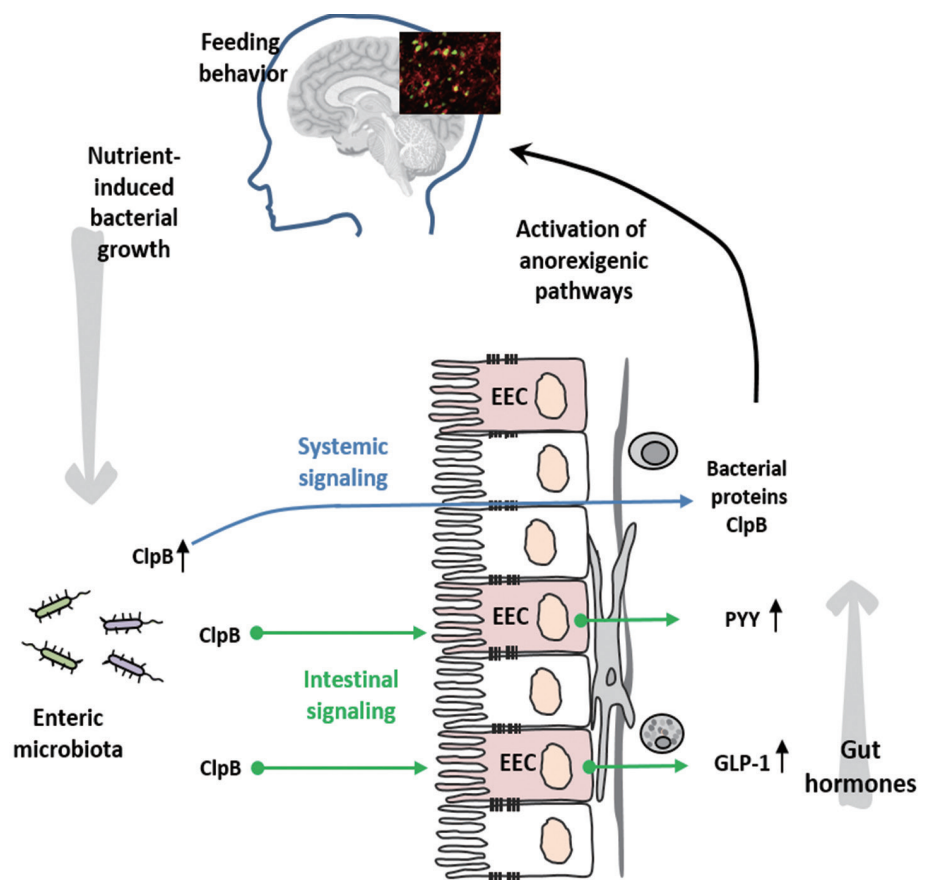


圖 2、ClpB 蛋白對食慾調節的影響

結語

近年來，科學家發現人體腸道就是一個「隱藏版」的大腦，它組成的腸道神經系統會影響神經傳導物質的分泌。而腸道內的微生物會刺激身體內不同的內分泌細胞、神經細胞等，傳達訊息給大腦以幫助維持身體機能的運作。越來越多的科學研究發現腸道微生物在人體免疫、內分泌、神經等生理功能，甚至對疾病的發生，扮演著極為重要角色，似乎左右著人體身體恆定與健康的大小事。腸道微生物在人體內發揮著極重要作用，讓我們學習到人體的生理代謝不僅受其自身基因的調控，同時受到腸道微生物的控制，逐漸也認識到維持腸道微生物平衡的重要性。腸道微生物可以透過中樞神經系統、自主神經系統、腸神經系統、下丘腦-腦垂體-腎上腺軸或免疫調節等作用，也參與腸-腦軸一起調節腦部各種功能、情緒及食慾等相關的行為。在食慾調控行為方面，

腸道微生物的生長活動可能會特異性地影響人體的飲食攝取行為，而其所發揮的作用原比我們預想的要大。面對腸道菌叢的複雜性值得深入探索，同時，若能更為清楚了解腸道菌叢與腸-腦軸之間的作用機制，未來對於飲食障礙有關的疾病研究將有深遠的助益。

參考文獻

- Bäckhed, F. *et al.* 2015. *Cell Host Microbe*. 17:852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
- Breton, J. *et al.* 2016. *Cell Metab.* 23:324-344.
- Carmody, R.N. *et al.* 2015. *Cell Host Microbe*. 17:72-84.
- Carabotti, M. *et al.* 2015. *Ann Gastroenterol.* 28:203-209.
- Christian, L.M. *et al.* 2015. *Brain Behav Immun.* 45:118-127.
- Coyte, K.Z. *et al.* 2015. *Science*. 350:663-666.
- De Silva, A. & Bloom, S.R. 2012. *Gut Liver*. 6:10-20.

- Korem, T. *et al.* 2015. *Science*. 349:1101-1106.
- Hoban, A.E. *et al.* 2016. *Transl Psychiatry*. 6:e774. doi: 10.1038/tp.2016.42.
- Holzer, P. *et al.* 2012. *Neuropeptides*. 46:261-274.
- Latorre, R. *et al.* 2016. *Neurogastroenterol Motil.* 28:620-630.
- Luczynski, P. *et al.* 2016. *Int J Neuropsychopharmacol.* doi: 10.1093/ijnp/pyw020
- Mace, O.J. *et al.* 2015. *Pharmacol Res Perspect.* 3:e00155. doi: 10.1002/prp2.155
- Norris, V. *et al.* 2013. *J Bacteriol.* 195:411-416.
- Sam, A.H. *et al.* 2012. *Neuropharmacology*. 63:46-56.
- Shoaie, S. *et al.* 2015. *Cell Metab.* 22:320-331.
- Tennoune, N. *et al.* 2014. *Transl Psychiatry*. 4:1-11 (doi:10.1038/tp.2014.98).

體重控制的另一扇窗—腸道微生物

生資中心 / 副研究員
黃喬盈

前言

食物攝取 (food intake)、能量消耗 (energy expenditure, EE) 和體脂肪 (body adiposity) 三者之間的調節是處於動態平衡 (homeostatically)。當一方失衡情況發生時，就會容易造成肥胖或代謝症候群等相關病症。肥胖是

一種複雜的健康問題，且可能引發如第Ⅱ型糖尿病、心血管等疾病。此外，行為、遺傳、和環境因素都被認為是造成肥胖的影響因素之一。目前有不少科學證據說明，存在於腸道內的微生物相 (gut microbiota) 可能影響人體營養的吸收和能量儲存，進而影響到控制體重的變化。體脂肪牽涉

到白色脂肪 (white fat cell) 和棕色脂肪 (brown fat cell)，白色脂肪簡稱 WAT，負責將攝食過多的能量儲存起來；棕色脂肪簡稱 BAT，負責代謝脂質產生熱。當攝食獲得的能量大於消耗的能量時，就會使體重增加，進而造成肥胖 (Seale & Lazar, 2009)。

白色脂肪、棕色脂肪的特性與體重的調節

白色脂肪主要將過多的能量以三酸甘油脂 (triglyceride, TG) 形式儲存，棕色脂肪主要是受到棕色脂肪細胞中粒線體所存在的組織特異性非結合蛋白 Ucp1 影響 (tissue-specific uncoupling

protein 1)。Ucp1 蛋白作用驅動細胞內合成 ATP，調節能量從粒線體釋放而產生熱量。在齧齒類和其他小型哺乳動物（含人類的新生兒）體內，棕色脂肪組織的功能是當處於寒冷天氣時，用來維持核心體溫主要的產熱組織 (Seale & Lazar, 2009)。而白色脂肪和棕色脂肪之間的轉換，與甲狀腺賀爾蒙 (thyroid hormone)、壓力、體內鐵含量（與胰島素抗性有關）、寒冷環境等因素有關。若處於低溫環境中，寒冷感覺會導致交感神經釋放兒茶酚胺 (catecholamines)，並透過刺激棕色脂肪細胞增殖而生成熱量。在齧齒動物的研究中也明確地顯示棕色脂肪細胞對於能量平衡和其活性影響了生物體重，並扮演了關鍵性的角色。由此可知，一般認為哺乳動物在寒冷環境中為了維持體溫，會使脂肪的轉換偏向棕色脂肪的形成，並透過燃燒脂肪獲得能量，進而使體重降低。

腸道微生物與能量轉換、體重控制的關係

腸道微生物是近來十分熱門的研究主題，其與宿主共同演化，或終其一生彼此和平共存、或互利共生，兩者間甚至互相影響，甚至可視兩者為一個個體，形成所謂超有機體 (superorganisms) 現象，因此，亦可將腸道微生物視為一種生物因素 (bio-factor) (張等, 2015)。由於腸道微生物獨特的性質和作用，學者認為可以將腸道微生物組看作是人體的內分泌器官之一，對於宿主生物學和生理學特徵的學習與認識，也應該包含腸道微生物一環。腸道微生物會直接影響生物體的健康和營養狀

況，其組成型態的分佈和宿主間平衡的改變，在肥胖、營養不良和糖尿病等代謝疾病的研究上均發現其關聯性 (張等, 2014)。

因此，學者推論生活於寒冷環境中的人群，其體內的腸道微生物可能藉由改變宿主的新陳代謝，來幫助宿主適應寒冷所帶來的正面作用，如體重減輕。根據瑞士日內瓦大學 (University of Geneva) 研究團隊所發表的研究結果指出，寒冷低溫環境確實會使腸道微生物組成發生變化，並透過參與宿主的能量平衡，影響營養物質在腸道的吸收 (Trajkovski, 2015; Chevalier *et al.*, 2015)。以下就其研究內容加以說明：

(1) 腸道微生物對於寒冷環境衝擊的反應與菌群變化

研究人員以 7-8 周大的小鼠進行兩組實驗，一組限制食物攝取 8 小時，另一組則是添加抗生素 (9 種) 於飲水中，用以降低小鼠體內的腸道微生物。實驗進行過程將小鼠暴露於寒冷低溫 6°C 環境) 中，結果顯示，突然暴露在寒冷環境時，限制食物攝取組的實驗相較於自由隨意進食的控制組，其小鼠有較低的體溫；反觀投予抗生素的小鼠降低了對冷的耐受性，且降低了血液中葡萄糖濃度。這些實驗數據均暗示了突然暴露在寒冷環境時，生物體攝取食物所得到的能量主要會用來維持體溫，而且腸道微生物亦參與並支援了整個過程 (Chevalier *et al.*, 2015)。

進一步探討室溫 22°C 和 6°C 環境中，小鼠體內腸道微生物組成分佈的差異。研究人員將小鼠分別暴露於寒冷環境 6°C 和室溫環境 22°C，於 0 天、11 天、

31 天分別收集小鼠糞便和盲腸檢體，以 16S rRNA 基因序列計算遺傳距離，對微生物菌相進行分類，並由主分量分析 (principal components analysis, PCA) 結果，可以看出在寒冷環境暴露 31 天的鼠糞便和盲腸檢體中的微生物菌相，兩者均有明顯的變化。以菌門 (phylum-level proportional abundance) 作為微生物的操作分類單位 (operational taxonomic units, OTUs) 的基礎，對已知腸內菌最多佔 70~75% 的厚壁菌門 (Firmicutes) 及擬桿菌門 (Bacteroidetes) 分析，研究結果顯示了厚壁菌門對擬桿菌門 (Firmicutes/ Bacteroidetes) 的比例，在寒冷環境中提高；而另一項發現在寒冷環境下，疣微菌門 (Verrucomicrobia) 則幾乎從小鼠的腸道中消失。

(2) 「適冷微生物相」的無菌鼠移植與腸道微絨毛的變化

研究人員將「適冷微生物菌相」(稱為 cold microbiota) 移植到無菌小鼠的腸道，並將牠們連續暴露在 6°C 環境 10 天。結果發現移植「適冷微生物菌相」後的無菌小鼠能夠改善體內葡萄糖代謝，提高了胰島素的敏感性，在適應力較強的小鼠體內還能形成米色脂肪 (beige fat)，使用脂肪燃燒和能量消耗來抵抗寒冷氣溫的環境，並使小鼠體重減輕。這些發現說明腸道微生物能夠直接調節能量平衡以應對環境的變化衝擊 (Trajkovski, 2015; Chevalier *et al.*, 2015)。

比較有無抗生素投予處理的小鼠其暴露在寒冷環境中的影響，由小鼠空腸 (jejunum) 上皮細胞微絨毛的電子顯微照片、微絨毛長度分佈的型態量化圖以及

微絨毛平均長度比較結果可明顯地發現，暴露於寒冷環境和投予抗生素（也就是使腸道微生物減少）的組別相較於室溫小鼠，增加了腸道微絨毛的長度。同樣的結果也發生在「適冷微生物菌叢」移植小鼠的腸道，比較無菌小鼠、移植「室溫微生物菌叢」、「適冷微生物菌叢」的小鼠在生活 19 天後，小鼠空腸上皮細胞微絨毛的電子顯微照片、微絨毛長度分佈的型態量化和微絨毛平均長度可明顯地看出，「適冷微生物菌叢」的移植小鼠相較於「室溫微生物菌叢」的移植小鼠，其空腸上皮細胞有較長的微絨毛 (Chevalier *et al.*, 2015)。

由上述結果可以知道，在寒冷中暴露一段時間後，體重則開始穩定，甚至有可能增加。實驗證明，腸道微生物長期在寒冷環境下暴露，「適冷微生物菌叢」組，將導致腸道體積變大，引起腸道表面積、絨毛和微絨毛長度的增加，營養吸收加大，這些使得哺乳動物從食物中獲取更多的能量來適應能量需求和有效防止體溫過低。另外，由階層式集群分析法 (hierarchical cluster analysis)，可觀察到生活環境溫度的衝擊對體內微生物變化影響，研究人員採用一些原先生活在 21℃ 室溫環境中的實驗小鼠，然後把其生活環境溫度調低到 6℃，維持 11 天、31 天的飼養，加以觀察腸道內細菌構成。分析結果發現當小鼠生活環境變冷後，其腸道微生物組成中，一種與肥胖和糖尿病相關的細菌幾乎從小鼠腸道消失，此細菌即是原本在腸道中佔有 3-5% 的 *Akkermansia muciniphila*，因為寒冷環境而大幅減少 (Chevalier *et al.*, 2015)。

(3) *A. muciniphila*、肥胖與第 II 型糖尿病的關聯性

文獻指出肥胖和第 II 型糖尿病的發生與腸道微生物、發炎和腸道屏障受到破壞有關，宿主體內微生物的組成和相互間的作用機制複雜，是如何影響腸道屏障功能尚未闡明。目前已知 *A. muciniphila* 是一種駐留在小腸黏液層的細菌，此細菌在肥胖和第 II 型糖尿病人體內的數量較正常人體少，而且用此細菌進行餵食治療後，逆轉了高脂飲食代謝所引起的代謝紊亂，如脂肪量增加，代謝的內毒素血症，脂肪組織炎症和胰島素抗性 (Everard *et al.*, 2013)。

在十年前從人類糞便樣品中分離出來到 *A. muciniphila*，其細胞是橢圓形 (oval-shaped)，非移動性 (non-motile)、革蘭氏染色為陰性 (Gram-negative)、絕對厭氧 (strictly anaerobic) (Derrien *et al.*, 2004)，由於具有粘蛋白降解的特性，使得它在腸道腔體與宿主細胞之間的粘膜界面扮演一個關鍵角色。*A. muciniphila* 雖然是近十年來才被分離出來，但卻引起許多學者的關切與濃厚的研究興趣，主要是因為它是唯一能夠被培養的疣微菌門內的代表細菌，也是人體腸道中少數可以作為系統演化 (phylogenetic) 和總體基因體學 (metagenomics) 檢測分析的模式菌株 (model strain) (Derrien *et al.*, 2016)。

生物體外 (Ex vivo) 的研究顯示將腸道中「適冷微生物菌叢」移植到無菌小鼠腸道的同時也移植 *A. muciniphila* 時，由測量空腸段的葡萄糖吸收情況及放射性標記葡萄糖，追蹤組織中葡萄糖 1 小時後的生化反應運輸路徑，

及小腸長度，以及口服葡萄糖耐受測試 (oral glucose tolerance test, OGTT) 結果均顯示，共同移植 *A. muciniphila* 的實驗組抑制了「適冷微生物菌叢」對葡萄糖的吸收，減少了小鼠的小腸長度，同時也抑制了口服葡萄糖耐受測試 15 分鐘後的最高血糖濃度，而且有助於能量的持續消耗 (Chevalier *et al.*, 2015)。

結語

由上述研究發現腸道微生物的分子機制在環境的衝擊變化下，能夠參與和影響宿主的能量平衡，同時，某些特殊的細菌，如 *A. muciniphila* 還可以透過重構腸道組織，得以預防肥胖、減少營養物質在腸道吸收的可能性。此外，在環境氣溫會改變腸道微生物的組成，進而影響體重。目前，已深深引起學者專家重視，將會持續投入此研究方向，以協助肥胖患者有效地控制體重。

參考文獻

- 張金堅等。2015。臺灣醫界。5: 269-273。
張澤等。2014。生命科學。26: 768-772。
Chevalier, C. *et al.* 2015. Cell. 163: 1360-1374。
Derrien, M. *et al.* 2004. Int J Syst Evol Microbiol. 54:1469-1476。
Derrien, M. *et al.* 2016. Microb Pathog. doi:10.1016/j.micpath. 2016.02.005。
Everard, A. *et al.* 2013. Proc Natl Acad Sci U S A. 110:9066-9071。
Seale, P. & Lazar, M.A. 2009. Diabetes. 58:1482-1484。
Trajkovski, M. 2015. Nature. 528:166。

腸道微生物也有生理時鐘？

生資中心 / 研究員
黃學聰

前言

胎兒在母體羊水內處於無菌狀態，隨著出生經過產道、成長後的攝食行為及與外在的接觸，其體內會逐漸有一群外來微生物定殖共生，可稱之為 microbiota, mircoflora，或是 normal flora。這些微生物群落與宿主之間，隨著時間的演化，相互競爭資源利用及整合，逐漸發展出互利共生的合作夥伴關係，彼此相互依存且影響，這種關係亦有學者稱之為超有機體 (superorganisms)。在這群微生物中最大的要屬「腸道微生物相 (gut microbiota)」，其影響人體的行為也最為明顯。最近學者提出的腸 - 腦軸 (gut-brain axis) 論述，說明腸道菌會藉由分泌一些醣類或小分子代謝物等，經由腸道黏膜吸收進入人體內循環。這些分泌的物質十分多元，有些對身體有益，有些卻會造成體內不適的反應。有些腸道菌分泌的毒素，如格蘭氏陰性菌分泌的脂多醣 (lipopolysaccharides, LPS)，會誘發體內一連串的發炎反應，嚴重時引起休克或死亡。此外，腸道菌亦會分泌有益於宿主物質，如丁酸，它可以被腸道細胞所吸收，降低細胞氧化壓力，減少細胞發炎與致癌的風險。最新研究顯示，腸道微生物會受到宿主的生理時鐘所影響，進而有週期規律性的變化，然而，這些腸道微生物菌相的變化亦會反饋來影響宿主的生理代謝，進一步影

響宿主的健康。本文將以以色列魏茲曼研究中心團隊提出的研究內容加以說明 (Thaiss *et al.*, 2014)。

腸道微生物具有規律變化的特性

研究顯示，宿主體內微生物具有週期性的規律變化。學者研究正常小鼠 (wild-type)，以控制飼養環境每 12 小時轉換光週期 (12 小時暗，12 小時亮)，作為日夜交替，並於每 6 小時採集糞便進行分析。藉由生物晶片 (microarray) 進行菌相分析，除了進行不同種類腸道微生物歸群，並由生物晶片微陣列的分析結果與 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome, 生物體內代謝各種分子調控路徑分析之資訊比對平台) 進行比對，及探討生理代謝與腸道微生物之相互關係。研究結果顯示，小鼠的腸道微生物主要包含 *Bacteroides*、*Odoribacter*、*Clostridiales* 以及 *Lactobacillus* 等，這些含量豐富的主要微生物之間存在著規律的變化，以 *Lactobacillus reuteri* 為例，在光照週期相對數量明顯增加，於暗週期又明顯下降；相反地，*Dehalobacterium spp.* 在光照週期相對數量明顯降低，於暗週期又明顯上升。

進一步歸納分析，將每 6 小時取得之糞便檢體進行 shotgun metagenomic sequencing 分析，並與 KEGG 資料庫比對，分析結果除了主要基因表現顯示穩定，如

flagellar assembly 及 glycosaminoglycan 外，其他基因表現亦呈現具有週期性的代謝調控變化，如 amino sugar 與 nucleotide sugar 的代謝在光照週期表現量呈現降低，然而在暗週期表現量呈現增加的趨勢，相反地，bacterial secretion system 則現在光照週期表現量呈現增加，在暗週期表現量反而呈現降低之趨勢。這些研究結果都再再說明宿主體內的微生物菌相具有規律而週期性的變化著。

腸道微生物受宿主生理時鐘影響而規律性變化

以 *Per1/2^{-/-}* 突變小鼠 (*Per1/2* double knockout mice) 為受宿主生理時鐘影響之變化的動物模式。*Per1/2^{-/-}* 突變小鼠為對生理時鐘調控的 *PER* 基因進行突變剔除使其喪失功能，導致在 *PER* 下游與生理時鐘相關基因均無法進行調控，因此 *Per1/2^{-/-}* 突變小鼠喪失其生理時鐘之規律性。由 *Per1/2^{-/-}* 突變小鼠與正常小鼠 (wild-type) 進行比對分析，結果顯示 *Per1/2^{-/-}* 突變小鼠體內之腸道微生物菌相其週期性變化變得不明顯，對於微生物相間隨著光照週期變化的消長也變得沒有顯著差異；再加上，其生理代謝上，基因隨著光照週期調控表現也沒有規律變化，顯示體內腸道微生物受宿主生理時鐘影響。此實驗說明，當宿主的生理時鐘週期性規律被破壞時，體內的腸道微生物也會受到宿主影響而失去了規律性週期變化 (Marcinkevicius *et al.*, 2015)。

實驗進一步將此兩種小鼠進行餵食試驗，各自分為三組，分別為光照週期、暗週期，以及全天候進行餵食。結果顯示，正常小鼠的微生物相變化在光照週期與暗週期餵食組中，恰好呈現

相反的變化趨勢，如 *Bacteroides acidifaciens* 為主的變化；而全天候進行餵食組的微生物相變化則較接近暗週期餵食組。由於小鼠為夜行性動物，主要進食時間會在暗週期（夜間），且宿主的攝食習慣會影響體內腸道微生物相的變化 (Asher *et al.*, 2015)。然而，在 *Per1/2^{-/-}* 突變小鼠試驗中，由於全天候進行餵食會使突變小鼠體內腸道微生物相變化的規律性較其他兩組更加紊亂，顯示宿主的攝食習慣成為影響體內腸道微生物相變化的主要原因。

宿主受環境干擾造成生理時鐘紊亂，亦會影響腸道微生物造成宿主生理代謝異常

利用每三天調整轉換光照週期（試驗組），使試驗小鼠具有 8 小時的光週期時間差，比對沒有進行調整的控制組。當試驗小鼠有頻繁的光週期時間轉換時，宿主體內的腸道微生物相變化會呈現紊亂沒有規律，亦造成生理代謝基因隨之沒有規律性；此外，以高脂飼料（增加 60% 卡路里）取代正常飼料，並進一步測定小鼠血糖分析，試驗組的血糖分析值呈現代謝症候群病症（即血糖高於 200mg/dl），然而控制組卻沒有此種現象；而且試驗組體重明顯高於控制組 15% 以上，以 MRI 分析試驗組體內亦有明顯脂肪堆積。若將控制組與試驗組同時餵食廣譜性抗生素，並持續一段時間後，控制組與試驗組小鼠血糖與體重均回到正常狀態。

研究進一步將代謝異常試驗組與無代謝異常控制組小鼠體內的腸道微生物分別接種至無菌小鼠體內 (germ-free mice)，在植入試驗組腸道微生物的無菌鼠亦會顯示代謝異常的現象，如血

糖與體重均有明顯增加，顯示體內的腸道微生物對宿主代謝的異常扮演重要角色。綜合研究結果，當環境改變造成宿主生理週期紊亂時，宿主體內的腸道微生物亦會受到影響而紊亂失去規律性，進一步反饋影響到宿主的生理代謝，而造成宿主的代謝異常 (Laermans and Depoortere, 2016; Voigt *et al.*, 2016)。

若以旅行的人進行受測試驗，討論旅行或日夜工作的轉換所造成生理時鐘之改變，是否會對體內腸道微生物相及生理代謝有影響。首先，受試人由美國西岸旅行至中東以色列，時差為 8 小時。實驗取受試人的腸道微生物（自糞便分離），以出發前一天、結束旅程後一天，以及結束旅程後兩週等三種樣品，分別植入無菌鼠體內腸道中。結果顯示當接種結束旅程後一天菌相之無菌鼠，體內之血糖較其他兩組高出許多，血糖高於 200mg/dl，體重也明顯高於其他兩組，經 MRI 分析體內亦有明顯脂肪堆積。此結果說明，若經常於國際間旅行或日夜交替的工作者，可能會因生理時鐘之頻繁改變造成體內腸道微生物相的規律性異常，使得體內的生理代謝發生異常，進而提高罹患疾病風險，而影響健康。

結語

人體腸道內住著上億的微生物，這些微生物的總量多達 0.9-2.7 公斤。隨著科學研究的探索發現，這些微生物與人體之間不僅僅只是主/客的角色，而是彼此之間有著既微妙又緊密的關連。腸道微生物不但主導人體的消化能力，亦會影響人的生理與心智發展，記憶與學習、甚至抑鬱或焦慮等情緒行為。以色列魏茲曼

研究中心團隊的研究以六個面向進行探討腸道微生物與人體生理時鐘週期影響的關係，歸納如下：(1) 說明腸道微生物受宿主影響，有規律的週期變化；(2) 以突變小鼠說明當宿主生理時鐘被破壞，腸道微生物相亦造成不規律變化；(3) 以小鼠餵食時間改變，說明宿主進食時間影響腸道微生物變化；(4) 由調整光照週期影響宿主小鼠的生理時鐘改變，進而影響腸道微生物變化；(5) 環境造成生理時鐘改變及紊亂，會影響腸道微生物變化，進一步造成代謝疾病風險；(6) 分析旅人時差與腸道微生物相變化，說明生理時鐘紊亂會影響腸道微生物變化，進一步造成代謝疾病風險，如肥胖。研究亦說明腸道內微生物受宿主生理時鐘影響，主要與宿主進食的時間有關，產生有規律性的改變，可由夜行性動物小鼠及日行性正常人的實驗說明。當小鼠有時差改變時，若飲食以高脂食物取代，其體重增加比例會特別顯著。進一步若以抗生素進行腸道微生物抑制時，此時脂肪代謝會回復到與控制組相似，結果顯示宿主的生理時鐘確實影響著體內腸道微生物，使得腸道微生物亦有規律性的週期變化，然而隨著腸道微生物的週期改變更會影響寄主的生理代謝，以累進方式相互影響著，進而造成宿主健康上的風險。

參考文獻

- Asher, G. *et al.* 2015. Cell. 161:84-92.
Laermans, J. & Depoortere, I. 2016. Obes Rev. 17:108-125.
Marcinkevicius, E.V. & Shirasu-Hiza, M.M. 2015. Cell Host Microbe. 17:541-543.
Thaiss, C.A. *et al.* 2014. Cell. 159:514-529.
Voigt, R.M. *et al.* 2016. Alcohol Clin Exp Res. 40:335-347.

腸道微生物與自閉症的關聯

生資中心 / 副研究員
吳淑芬

前言

過去對於腸道微生物的研究多聚焦在微生物相對腸胃道功能影響，但越來越多的研究證據顯示，腸道微生物與腦之間存在著許多關聯，因此有學者提出了腦-腸軸線 (gut-brain axis) 的新概念，並且認為腸道微生物對生物體的影響頗巨，不只關乎宿主的生理健康，也會對心理狀態產生影響。

Hsiao 等人 (2013) 對孕鼠採用母源免疫激活作用 (maternal immune activation, MIA) 誘導其後代出現自閉症的行為，並對類自閉症小鼠模型進行試驗，發現 MIA 小鼠餵食腸道菌 *Bacteroides fragilis*，可以降低腸道滲漏的情形，對小鼠的溝通以及刻板、焦慮行為的缺陷也會獲得改善。透過口服 *Bacteroides fragilis*，可改變腸道微生物相，調節體內代謝物的變化，進而恢復因代謝物所導致的某些異常行為狀況。研究結果說明了腸道微生物會對宿主的代謝產生影響，且腸道狀態與腦部有著高度關聯性，透過益生菌的治療將有助於改善腸胃道功能，以及神經系統的障礙。

事實上，人體腸道中的微生物數量非常多，而這些微生物在人體中的菌相變化受到許多因素影響，例如：遺傳、年齡、性別、飲食和生活方式等。雖然個體間的差異頗大，但相對來說，菌種越豐富，對宿主的健康越有益。此外，透過腸道微生物與腦之間

相互傳遞訊息，進而串起腸道-腦的關聯，當腸道缺乏健康的微生物相，可能影響宿主的身心健康 (Zhou & Foster, 2015)。

自閉症的定義與診斷方式

泛自閉症 (autism spectrum disorder, ASD) 的議題，由於台北市長柯文哲自述是亞斯伯格症的患者，引發了多方的討論與關注。根據「美國精神醫學學會精神疾病診斷與統計手冊第四版」的內容，將 ASD 定義成廣泛性發展障礙下的自閉症、雷特症候群、兒童期崩解症、亞斯伯格症候群、及未分類廣泛性發展障礙等症狀的統稱。而一般專家和家長在提及 ASD 時，指稱的僅是自閉症、亞斯伯格症候群、及未分類廣泛性發展障礙等症狀。

引用國內「身心障礙及資賦優異學生鑑定標準」第十二條中所描述：「本法第三條第十一款所稱自閉症，指因神經心理功能異常而顯現出溝通、社會互動、行為及興趣表現上有嚴重問題，致在學習及生活適應上有顯著困難者。前項所定自閉症，其鑑定基準依下列各款規定：1. 顯著社會互動及溝通困難。2. 表現出固定而有限之行為模式及興趣。」這二個評定準則，或可作為家屬初步評估孩童是否可能患有 ASD 之參考。

由於 ASD 患者的常見症狀之一就是溝通困難，這個特徵增加了診斷的困難度，學界診斷 ASD

的標準工具有數種，常用的評估量表之一，是自閉症診斷會談問卷 (Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R)，ADI-R 是由經過訓練的專業人員執行的半結構式會談問卷，透過對家長訪談的結果評分，以判斷受測對象是否為 ASD 患者。

腸道菌相與自閉症

ASD 兒童的主要症狀雖然是溝通障礙，以及刻板、焦慮行為缺陷，而 Tomova 等人 (2015) 的研究發現，ASD 兒童常伴隨腸胃道功能障礙，腸道菌相紊亂失調，且其功能障礙的程度、以及腸道中脫硫菌的數量與患者的 ADI 指數有高度的正相關。同時，若讓 ASD 兒童補充益生菌，有助於腸道菌相恢復正常。以下就其研究內容加以說明：

Tomova 研究團隊將受測對象分為三組，分別是對照組 - 非自閉兒 (C 組)、自閉兒 (A 組) 以及 A 組自閉兒的手足 (S 組)，年齡由 2-17 歲，每組 9-10 人。另 A 組在檢測腸道微生物相後，每天三次給予市售益生菌膠囊 “Children Dophilus”，連續服用 4 個月，每次口服的益生菌包含 3 種 *Lactobacillus* (60%)、2 種 *Bifidobacterium* (25%)，以及一種 *Streptococcus* (15%)，4 個月之後再次檢測腸道微生物相變化之結果 (A_L 組)，受測對象的分組情形。

研究結果發現，自閉兒 (A 組) 的腸胃道功能障礙評分，與對照組的非自閉兒 (C 組) 之間有顯著差異，且自閉兒的腸胃道功能障礙評分與其 ADI 評分有高度的正相關。此外，A 組及其手足 S 組的腸道菌相與 C 組有明顯的差異，擬桿菌 (*Bacteroidetes* spp.) 及厚壁菌 (*Firmicutes* spp.) 的菌數

及此兩種微生物相間的比例，A、S組與C組之間都有明顯的不同。但是每天給與A組三種益生菌，連續四個月之後，A組的腸道微生物相的數量以及微生物相比例就會恢復正常，與C組趨近，使得自閉兒與非自閉兒兩組之間變得沒有顯著差異。而且糞便中TNF- α 的量會減少，腸道發炎的現象也會改善，足見益生菌的補充有助於改善自閉兒腸胃道功能障礙的症狀。

值得注意的是，研究中也發現脫硫菌 (*Desulfovibrio* spp.) 的菌數亦會因為益生菌的補充而顯著降低，且脫硫菌的菌數與ADI評分也有高度正相關。Tomova 研究認為脫硫菌等腸道菌的代謝產物，如丙酸，會造成一些與ASD相關的行為和影響腦部的活動，而細菌產生的毒素則會影響腸道通透性和造成腸滲漏，進而導致腦神經疾病和行為的變化。因此，研究人員推測腸道菌相的變化確實會影響自閉症的表現，而益生菌的補充可能有助於改善自閉症

的症狀，但與其關聯的許多機制目前尚不清楚。

此外，在Tomova的研究中，S組的腸道菌相，並未如預期般與非自閉兒C組相近，甚至在某些菌相變化上，如擬桿菌/厚壁菌的比例，與C組間的差異比A組更大。由於腸道菌相會受到許多因素影響，研究人員推測可能是相似的飲食或其他家庭因素所造成。尤有甚者，研究人員認為從自閉症兒童身上傳給兄弟姐妹的細菌，有可能是導致自閉症的發生原因之一。然而這一切，現階段都屬推論，影響腸道菌相變化的因素太多，取樣不易也造成了研究上的困難，而且此篇研究的樣本數偏低，也可能因此導致代表性不足，要解開腸道菌相與自閉症間的謎團仍待未來研究人員繼續努力。

結語

近年來的研究證據都顯示腸道微生物與大腦之間存在著密切的關聯，腸道菌相的變化以及

腸道微生物所產生的代謝物，會影響大腦，進而影響行為表現。Tomova 等人發現腸道菌與自閉症的關係僅是其中的一項關聯而已。然而影響腸道菌相變化的因素太多，也造成試驗進行不易，且腦-腸之間的相互影響機制還有待更多更深入的研究來加以釐清。值得一提，儘管目前作用機制尚不清楚，各項研究都顯示，補充益生菌可以改善腸道菌相，進而對大腦產生正面的作用。益生菌過去的應用多侷限在生理健康的改善，如腸胃道功能改善、免疫提升，以及改善代謝功能。未來有望跨出一大步，進一步增進心理健康，讓身心都能因此得到助益。

參考文獻

- Hsiao, E.Y. *et al.* 2013. *Cell*. 155:1451-1461.
Tomova, A. *et al.* 2015. *Physiol Behav*. 138:179-187.
Zhou, L. & Foster, J.A. 2015. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11:715-723.

名詞解釋

1. 微生物相 (microbiota)

各種不同分類群之微生物棲息在一個特定環境中，相互影響並彼此平衡，從而形成了相對穩定的生態環境，這群具多樣性的微生物謂之 microbiota，中文譯名微生物相 (本中文譯名參考自國家教育研究院雙語詞彙、學術名詞暨辭書資訊網，大陸譯名微生物區系)。

2. 微生物組 (microbiome)

Microbiome=microbes and genome，因為在特定環境裡共生的微生物族群，包括可於實驗室培養及無法於實驗室培養，因為透過次世代定序 (NGS) 並利用 16S 序列資料比對現存資料庫，可定義出在特定環境中所有微生物的分類群。因此 microbiome 泛指在特定環境中的微生物及其基因體，中文譯名微生物組 (本中文譯名參考自科技部高瞻自然科學教

學資源平台，大陸譯名微生物區系)。

3. 菌叢或微生物叢 (Microflora)

過去的分類中微生物是在植物界，而在植物界中此微小的群落就稱之為 microbial flora (=microflora)，意思是微小的植物群。目前多數已經被 microbiota 取代 microflora 來描述棲息在同一區域中的一群微生物，中文譯名微植物群。(本中文譯名參考自國家教育研究院雙語詞彙、學術名詞暨辭書資訊網)。

生物資源保存及研究簡訊 第106期

發行者：財團法人 食品工業發展研究所

發行人：廖啟成所長

主編：陳倩琪

編輯：王俐婷、吳柏宏、許璦文、黃學聰

本著作權依補助契約歸屬財團法人 食品工業發展研究所

地址：新竹市食品路 331 號

電話：(03)5223191-6

傳真：(03)5224171-2

承印：國大打字行

電話：(03)5264220

ISSN：1021-7932

GPN：2009001214

中華郵政新竹誌字第0030號

交寄登記證登記為雜誌交寄

