

# 腸内フローラと健康

## —乳幼児期のフローラの重要性—



前東京大学大学院 農学生命科学研究科  
教授 伊藤 喜久治

### はじめに

腸内フローラが種々の病態とかかわっていることはよく知られることで(図1)、腸管の炎症性腸疾患( IBD)、大腸ガン以外にも過敏性腸症候群( IBS)、糖尿病、うつ病、肥満、高血圧、高コ

レステロール血症、腎臓病、心臓病、肺病、肝臓病、皮膚病、眼病などほとんどの病気とかかわりを持っている。最近Gut-Brain Axis (脳腸相関)ばかりでなくGut-Renal Axis, Gut-Skin Axis, Gut-Lung Axis, Gut-Retina Axisなどの表現が散見される。(Gut: 腸、Renal: 腎、Skin: 皮膚、Lung: 肺、Retina: 網膜)

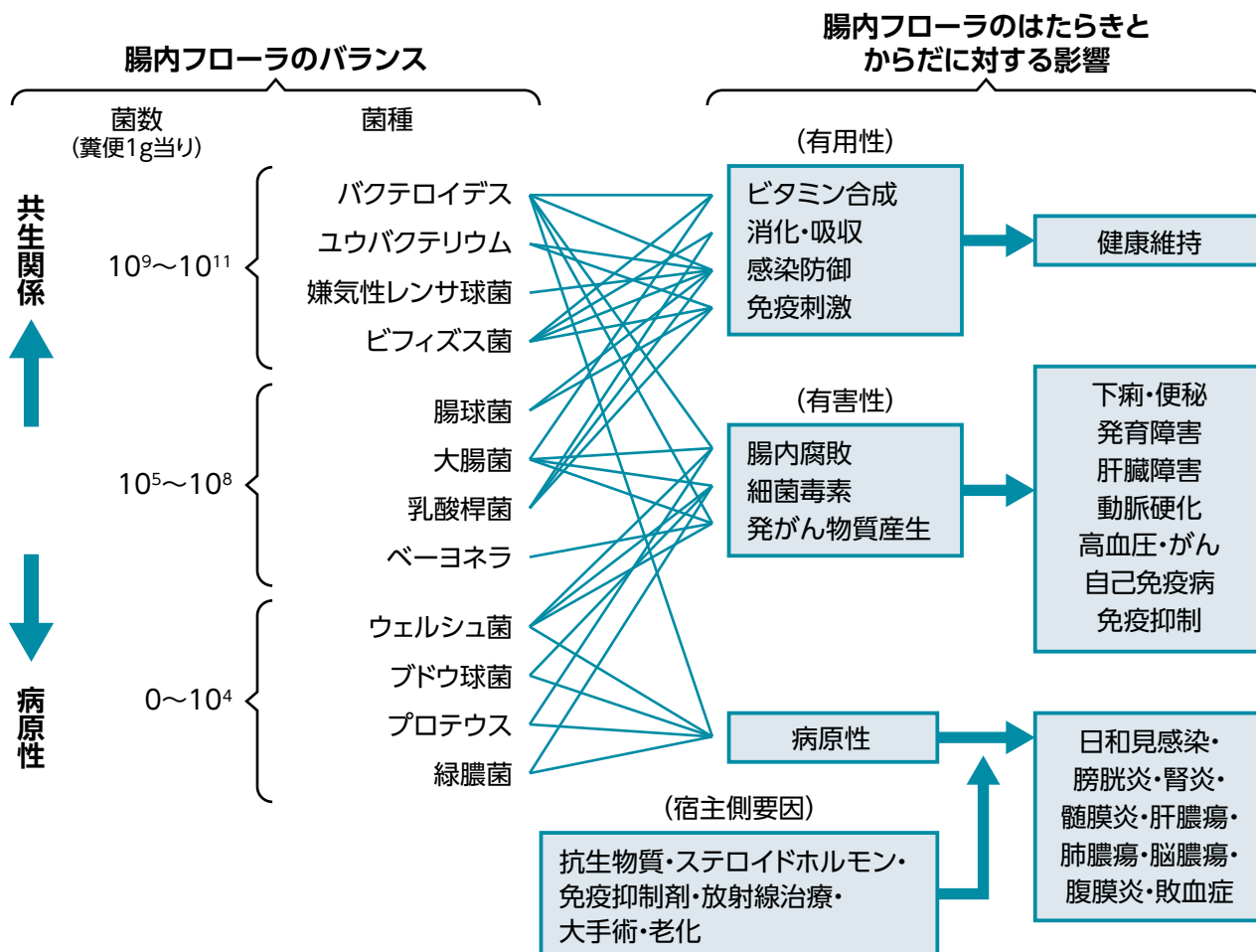


図1 腸内フローラと宿主の関係

腸内フローラの生体への影響は主に免疫機能(炎症)と腸内代謝により生成される生成物によるものと考えられる。いわゆる“dysbiosis”状態(腸内フローラの乱れ)では生体と共生菌との関係に異常が発生し疾病へとつながる。腸内フローラと生体とのかかわりは成人のその時点での腸内フローラが影響していると考えられるが、出生直後から定着する腸内細菌の違いにより乳幼児期での壊死性腸炎、喘息、食品アレルギーなどの発症が左右され、さらに一生涯にわたり乳幼児期の腸内フローラの乱れが糖尿病、肥満、炎症性の疾患などの発症に影響することが明らかとなってきた。また、乳幼児期の腸内フローラ形成は出生前の母体の体内環境も含めた種々の要因が関与することが報告されている。

本稿では出生直後から形成される腸内フローラの一生涯にわたる影響について考える。

## 1. 腸内フローラの年齢による変化

ヒトの一生涯にわたる腸内フローラ構成の変化は、出産直後から外界の細菌と接触し、生後1日目からすでに腸内に菌が検出される。離乳後にその構成が大きく変動し成人型の構成となる。成人型の腸内フローラは生後2~3才までに移行する。健康成人では安定した構成を維持するが年齢が進むにつれ変動が見られ、日和見感染を起こしやすい大腸菌、レンサ球菌ならびに

腸内腐敗を起こしやすいウェルシュ菌などが増加し、ビフィズス菌の菌数は減少する(図2)。近年、分子生物学的手法を用いたデータが多く報告されているが基本的パターンは光岡らの培養法の結果と同様である。

## 2. 乳幼児期の腸内フローラ

培養法を用いた検査の結果、出生後3~4時間で大腸菌、レンサ球菌、ブドウ球菌などの好気性菌が検出され、出生後1日目には $10^{10}$ ~ $10^{11}$ /gの菌数に達する。母乳栄養児では2~3日後にビフィズス菌が検出され、7日後までに最優勢となる。これとは逆に好気性菌数は減少する(図3)。この変化は出生後の腸内に発育速度の速い大腸菌のように酸素を利用できる菌が増殖して嫌気状態を誘導し母乳中のオリゴ糖を利用しやすいビフィズス菌が増殖する。それにより腸内に酸が生成され大腸菌などが抑制される。

乳幼児では菌のバリエーションが少なく徐々に増加していくこと、離乳前は乳糖分解に関連した遺伝子が腸内菌に豊富で、離乳食が始まると植物性ポリサッカライドを分解する遺伝子が存在するようになり、*Bacteroides*群が増加する。分子生物学的手法を用いた解析結果も基本的パターンは同様なものとなっている。乳幼児ではActinobacteria, Proteobacteriaが優勢で、離乳後にBacteroidetesやFirmicutesが優勢になる。

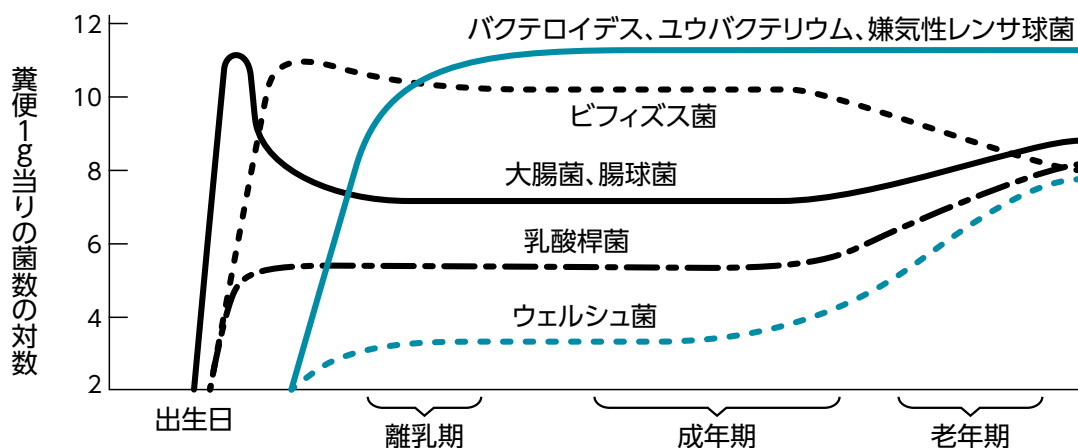


図2 年齢ともに移り変わる腸内フローラ

### 3. 乳幼児の腸内フローラ構成に影響する要因

そもそも乳幼児の腸内細菌はどこから来るのか。子宮内は無菌状態と考えられているが子宮内では細菌との接触があり、これらの細菌が免疫や代謝機能に影響を与えているとの報告もあるが更なる検討の余地がある。また、胎便から菌が検出されたとの報告もある。乳幼児の *Bifidobacterium* は自然分娩では母親由来であることが明らかにされており、菌種だけでなくタイプにおいても母体と乳幼児で同様なものが検出されている。帝王切開児では産院ごとでタイプに特徴があるとの報告もあり、環境からの菌が乳幼児腸内に侵入したものと考えられる。大腸菌やカビについても母親からの移行であると報告されている。帝王切開で生まれた乳幼児の腸内フローラは母親の皮膚のフローラに類似しているとの報告もあり、乳頭周辺に生息する菌や接触による皮膚からの移行と考えられる。

乳幼児の腸内フローラは成人に比べその構成は単純で個体差が大きい。乳幼児の腸内フローラ構成に影響する要因を表1に示す。乳幼児から分離される *Bifidobacterium* の菌種は成人のものとは異なり、乳幼児では *B. infantis*, *B. brave* が主で、成人では *B. longum*, *B. adreuscentis* グループが主となる。この一つの理由として乳

幼児に定着する菌種はオリゴ糖の利用能が高く母乳に含まれる各種オリゴ糖を利用するために優勢に存在することができる。また、Matsukiらは、乳幼児に定着するビフィズス菌の菌種でも株により母乳中のオリゴ糖の主成分であるフコシルラクトースの利用能が異なる。利用能のない菌株が定着した場合、腸内の酢酸濃度が低く、pHが高くなり腸内環境が異なることを報告した。この菌株間の違いは、ABC輸送体の有無によることを明らかにした。

人工乳と母乳による腸内フローラ構成を比較すると、どちらも *Bifidobacterium* が優勢となるが人工乳では大腸菌群やレンサ球菌、嫌気性菌の菌数検出率が高く、成人型のフローラ構成菌が混在すると報告されている。これは人工乳が改良され、オリゴ糖などが添加されたことによると考えられる。

Matsukiらの報告で人工乳にガラクトオリゴ糖を添加するとビフィズス菌の増加がみられるがその他の菌群では著しい差はみられなかった。腸内菌の  $\alpha$ -diversityは減少するが糞便のpHや有機酸の濃度はコントロールの非添加群と有意な差はなかったと報告している。

HarmsemらはFISH法で母乳と人工乳を比較し、母乳では全例でビフィズス菌が優勢となるが人工乳ではビフィズス菌と *Bacteroides* が同程度の菌数となり、さらに、母乳では乳酸菌や streptococci が、人工乳では staphylococci,

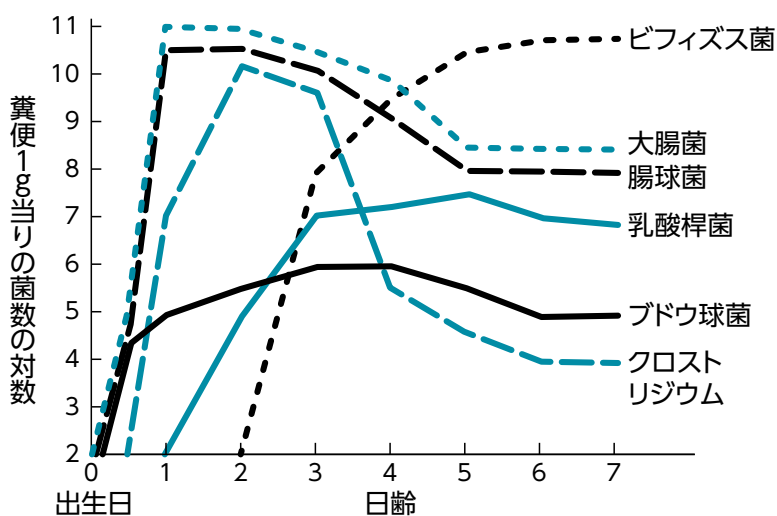


図3 出生直後の腸内フローラ変動

表1 乳幼児の腸内フローラ構成に影響する要因

|   |         |                            |
|---|---------|----------------------------|
| 1 | 妊娠期間    | 早産 ⇄ 正常期間                  |
| 2 | 栄養摂取    | 母乳 ⇄ 人工乳                   |
| 3 | 分娩方法    | 自然 ⇄ 帝王切開                  |
| 4 | 環境      | 集中治療室、<br>家庭(ペットの有無、兄弟の有無) |
| 5 | 医療処置    | 抗生物質 ⇄ プロバイオティクス           |
| 6 | 母体の健康状態 | 肥満、ストレス                    |

*Escherichia coli*, clostridiaが検出されたと報告している。また、乳幼児腸内での*Clostridium difficile*の定着は生後5日以内に母乳から人工乳にかえることで急激に減少または離乳時まで消失し、離乳期間*Bacteroides* spp., *Blantia* spp., *Parabacteroides* spp., *Coprococcus* spp., *Ruminococcus* spp., *Oscillospira* spp. は増加、*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia* spp., *Clostridium* spp. は減少する。それに伴い糞便のpHは5.5から7.0に変化した。RT-qPCRを用いて生後1日～3年までのフローラ検査で*Bifidobacterium*は生後3カ月で最優勢となり、7日から3カ月までで*Bifidobacterium*と*Enterobacteriaceae*の菌数は負の相関がみられた。さらに早い時期に人工乳に切り替えた場合、嫌気性菌の定着を促進した。自然分娩児と帝王切開児では、生後1カ月までの*Bifidobacterium*の菌数と生後6カ月までの*Bacteroides fragilis*の菌数は帝王切開児で低かった。

母乳にも菌が生存し約50属、200の菌種が検出されおおよそ $10^3 \sim 10^4$ /mlで検出される。最も頻繁に検出されるのが*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Enterococcus*, *Prohionibacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*である。これらの菌の検出は妊娠期間、出産方法、乳児の性別に関係なく同様のものであるが、抗生物質の使用により大きく変化する。肥満の母親では授乳6カ月でミルク中の*S. aureus*の数が正常体重の母親より高く検出されている。

自然分娩か帝王切開かにより乳幼児の腸内フローラ形成の初期段階で大きな影響を受ける。著者らの調査でも同じ産院で生まれた新生児だが生後4日までに自然分娩では17/20で*Bifidobacterium*が検出され、帝王切開児で0/17であった。抗生物質の使用や母乳か人工乳かに関係なく自然分娩児では帝王切開児に比べて*Bacteroides*の菌数が増加する。また帝王切開児の腸内フローラ構成は生後1年ほどで自然分娩児の腸内フローラ構成に近づくが、帝王切開児の腸内フローラはより混成状態であったとする。また、帝王切開児の腸内フローラは母親の皮膚のフローラ構成に類似し、自然分娩児は母親の

腸のフローラに類似しているとの報告もある。帝王切開児ではActinobacteriaとBacteroidetesの菌数や多様性が低く、Firmicutesの菌数と多様性が増え、*Clostridium*や*Lactobacillus*属の菌がより定着する。

母親の状態が乳幼児腸内フローラに影響するとの報告もある。肥満や体重増の妊婦の腸内フローラは正常体重妊婦に比べて*Bacteroides*, *Clostridium*, *Staphylococcus*の菌数が高く、*Bifidobacterium*の菌数が低い。正常体重妊婦では*Akkernansia muciniphilia*, *Staphylococcus*, *Clostridium difficile*の菌数が低い。これらのフローラが乳幼児に移行しdysbiosisを介して子の肥満へと影響する。また、ストレス状態の母親から生まれた子の腸内では大腸菌数が高く*Bifidobacterium*の菌数は低い。そのため乳幼児の腸内フローラを考えると母親の肥満を含めた健康状態の管理も重要な要因となる。

医療行為としてさらに感染予防のための抗生物質の使用は乳幼児の腸内フローラ構成に重大な影響を与える。抗生物質の使用は総菌数や菌の多様性を著しく減少させる。このような急激な変化で腸内フローラの機能も劇的に変化する。使用される抗生物質の種類、投与量、投与期間によりその影響は異なる。未熟児で通常用いられる抗生物質の長期使用は*Clostridium*, *Klebsiella*, *Veillonella*などの増加を誘発し敗血症の確率を増すことにもなる。低濃度の抗生物質を出産後短期間のみ使用したとしても腸内フローラと宿主の関係に乱れを生じさせ、その後の共生関係にも影響する。また、H2ブロッカーの使用も大きな影響を与え、日和見感染を起こしやすい菌の増加を誘導する。

環境要因としては産院や家庭環境の違いが乳幼児の腸内フローラ形成に影響する。産院ごとで優勢となる*Bifidobacterium*の菌種が異なることから、産院の環境に生息する*Bifidobacterium*の違いによるものと考えられる。環境要因の一つとしてペットとの接触が報告されている。出生後のペットとの接触は肥満やアレルギーのリスクを減らし、特に帝王切開で出生した乳幼児には影響が大きい。ペットと接触した乳幼児では*Oscillospira*, *Ruminococcus*が高い菌数とな

り、これらの違いが乳幼児のアトピーや肥満を減少させるとの報告もある。また、家庭内で兄弟がいるかどうかでも腸内フローラ構成パターンに違いがみられると言う。

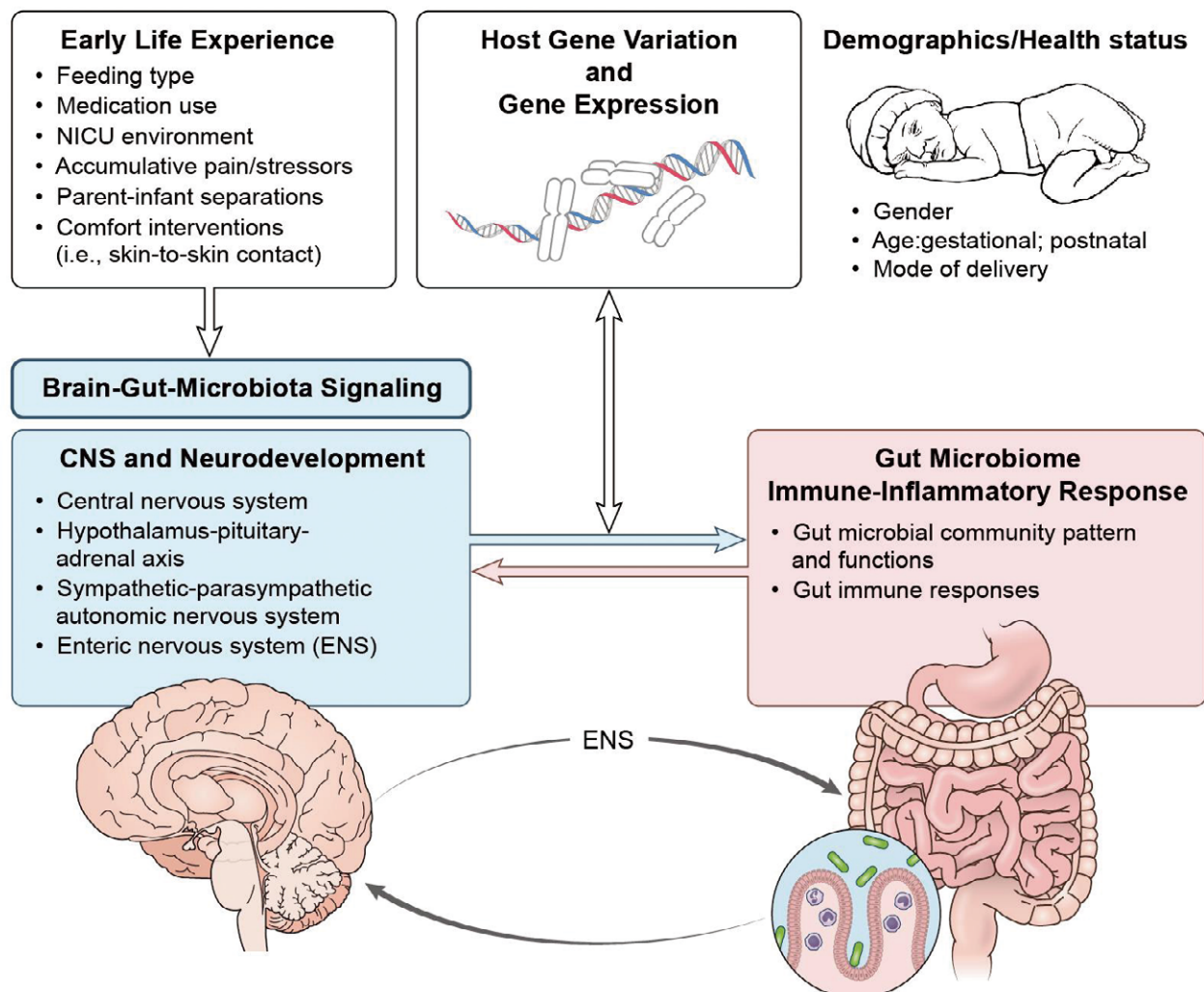
#### 4. 乳幼児腸内フローラの“dysbiosis”による病態

dysbiosisによる乳幼児への影響は壊死性腸炎、肥満、アトピー、喘息、敗血症、下痢症などの深刻な問題につながる。腸管のバリアー機能低下によるものと考えられる。成人になってからの疾病では、免疫に関するもの、つまり“炎症”に関わる疾病、例えばIBD、アレルギー、喘息など、代謝に関係した肥満、糖尿病などのメタボリックシンドロームなどの報告が多い。最近では脳・

神経に関する乳幼児期のdysbiosisの影響についての報告も多い。

代謝との関係ではIsolauliら(2008)のアレルギーと腸内フローラに関する研究の延長線上での肥満と腸内フローラの関係が報告された。7歳時のBMIが15.56の正常な子供の3カ月、6カ月齢での糞便中の*Bifidobacterium*の菌数はBMIが20.16の肥満児に比べて優位に高く、*S.aureus*の菌数は低い値であった。また、Sonderborgらは無菌マウスとヒト糞便を用いての研究で、肥満の親から生まれた子供は肥満や非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)のリスクが高く、肥満の親から生まれた乳児の2週齢時の糞便を無菌マウスに定着させたex-GFマウスでは小胞体でのストレス遺伝子発現が上昇し、門脈周囲炎やNAFLDの組織学的変化、腸

図4 乳幼児の健康と宿主微生物ゲノミクスによる乳幼児期の発育



管の浸透性の上昇、腸管マクロファージの食能の低下、サイトカイン生産能の低下がみられたと言う。また、このex-GFマウスに西洋食を給餌すると体重増加、NAFLDの増進が見られた。これは母親の肥満を介しての乳児腸内フローラのdysbiosisによると考えられる。また、5～6歳児に抗生物質を投与するとBMIの上昇を引き起こすことが報告され、dysbiosisの影響と考えられる。

乳幼児の腸内フローラは免疫器官の解剖学的発達や免疫機能の発達に大きく関わっている。無菌動物と腸内フローラを持つSPF動物での比較でも明らかである。病気との関係では免疫機能の異常によるIBD、セリアック病、アレルギーなどに関与しているが、乳幼児での腸内フローラdysbiosisが免疫機能の異常をどのように誘導するかは不明な点が多い。興味あることにTH17の誘導はSegment filamentous bacteriaが、Tregの誘導は*Clostridium*が関与していると報告されているが、IgEの産生については、腸内フローラの多様性が特定の菌の定着よりも重要で、乳幼児期の腸内フローラの多様性が低い場合正常なIgEレベルが維持できない。

Gut-Brain Axisと言われるように、乳幼児での腸内フローラが脳の発達や精神的発達に関与していることは種々のデータから考えられる。Brain-Gut-Microbiota Signalingにはいくつかのシステムが関与している(図4)。最近の報告でプロバイオティクスの摂取はヒトの脳の機能を増進させるとの報告があり脳と腸内フローラの密な関係を示唆している。多くの乳幼児期のストレスは脳や神経の発達を抑制しdysbiosisを誘発することが考えられる。乳幼児でのストレス軽減は腸内フローラを介しての健康維持に強く関与している。興味あることに乳幼児期に受ける種々のストレスに対してメスはオスに比べ緩やかな反応を示すと言う。

## おわりに

Blaserはその著書「失われてゆく、我々の内なる細菌」(みすず書房)の中で腸内フローラと健

康について興味ある内容をまとめている。現代人の慢性疾患の原因の多くが乳幼児期の抗生物質の過剰使用、無駄な予防的処置のための抗生物質の使用、消毒薬の過剰使用、帝王切開の横行によりこれまで共生関係にあった細菌数や多様性を著しく低下させることで生体の正常なホメオスタシスが維持できなくなったことに起因するとしている。Blaserはもともと*Helicobacter*、*Campylobacter*の研究者で*Helicobacter*の抗生物質治療で逆にアレルギーが増えたとの疫学調査も紹介している。*Helicobacter*はもともと生体との共生関係にあり、*Helicobacter*がいなくなることで免疫的バランスの乱れが起きたのではないかと考えている。

昔は開発途上国では子供は痩せて背も低かったが、今は現地での衛生状態も良くなり医療の発展も見られている。そのため多くの抗生物質が用いられている。もちろん栄養状態が改善されたこともあるが、最近の子供はむしろ肥満気味の子が多くみられると言う。また昔に比べこの子供たちの腸内フローラは大幅に菌数ならびに菌の多様性が失われていることも関与していると考察している。

また、帝王切開の横行にも注意喚起を行っている。帝王切開は抗生物質の使用も含めて乳幼児の腸内フローラにdysbiosisを誘発し、本来の宿主と腸内フローラの共生関係に乱れを生じさせることで、成人になってからの現在頻発する疾病のもとになっているのではと警告を鳴らしている。

以上のように乳幼児期の腸内フローラの正常化はその後の成人となつてからの疾病とも深くかかわっており、この時期でのプロバイオティクスやプレバイオティクスの投与実験の報告も多数あるが、効果があったとするものも、なかったとするものもあり乳幼児期での使用に関しては安全性を含めて更なる検討が必要と考える。