

腸内細菌叢と周産期医療

腸内細菌叢の乱れと小児疾患の関係

久田 研*¹ / 清水 俊明*²

順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科・思春期科*¹

順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科・思春期科教授*²

Key words

- 腸内細菌叢
- 疾病
- 小児
- 腸管免疫
- dysbiosis

はじめに

ヒトの身体にはさまざまな常在細菌が定着しており、その種類は約1,000種類、個体数にすると100兆以上といわれている¹⁾。特に、消化管は最も多種多様な細菌叢を形成し、宿主であるヒトの数十倍にも及ぶ遺伝子を有する。しかしながら、腸内細菌叢は培養困難な細菌が多く、従来の培養法を基にした解析手法では、腸内細菌叢全体を網羅し解釈することが困難であった。近年、次世代シーケンサーの開発、普及とともに、培養法によらない腸内細菌叢の解析方法が飛躍的に進歩し、さまざまな疾病の発症に腸内細菌叢が関与することが示唆され、健康維持、発症予防、疾病の治療における腸内細菌叢の重要性に注目が集まっている。本稿では、出生から小児に至る

腸内細菌叢の変化と、その後の小児疾患について概説する。

腸内細菌叢と宿主の免疫

腸内細菌叢は、宿主の腸管免疫を発達維持させ、腸管の粘膜バリアは物理的にも病原体の侵入や炎症の惹起から消化管を保護している。一旦形成された腸内細菌叢の回復力は強く、一時的に腸内細菌叢が乱れても、やがて正常な腸内細菌叢に回復し、消化管の恒常性が保たれる。一方、生活環境の変化、腸内細菌叢が発達段階にある感受性の高い新生児や乳児においては、分娩方法や抗菌薬の使用など一過性の影響であっても、その影響は長期にわたり腸内細菌叢の変化を生じさせる。この腸内細菌叢の菌種や構成割合、そして、多様性に著しい異常をきたした状態をdysbiosis(腸内細菌叢の乱れ)と呼ぶ。このようなdysbiosisは、代謝産物である短鎖脂肪酸や有機酸などの産生にも影響し、腸管免疫の恒常性に変化をもたらす。そして、宿主の遺伝的な背景や要因が加わると消化管の恒常性が破綻

し、疾病が発症すると考えられている(図1)²⁾。Dysbiosisにより粘膜バリアの統合性が崩れると、グラム陰性桿菌や菌体成分であるリポ多糖体(LPS)の粘膜固有層への侵入を阻止できなくなり、慢性的な炎症をきたす(図2)³⁾。粘膜バリアの破綻は、腸内細菌叢の代謝によって生じる腐敗産物の血液中への流入も阻止できない。フェノール類は、細胞毒性や発がん、腸管上皮のバリア機構の更なる脆弱性を、トリメチルアミンは肝臓で酸化され動脈硬化に関与するといわれている。このようにdysbiosisは、消化管疾患に留まらず、肥満、糖尿病、自閉症スペクトラム障害(autism spectrum disorder; ASD)など、さまざまな全身疾患に関連することになる。

腸内細菌叢が腸管免疫に及ぼす影響は動物実験によりさまざま検討されている。炎症を惹起する腸内細菌にはProteobacteria門、*Fusobacterium*属、*Ruminococcus*属(*R. gnavus*)などが、炎症を抑制する腸内細菌として*Clostridium*属、*Bifidobacterium*属、*Ruminococcaceae*科に属する*Faecalibacterium prausnitzii*⁴⁾などの酪酸産生菌が報告されてい