第64回日本小児保健協会学術集会　会頭講演

腸内細菌叢からみた小児の健康

金　子　一　成（関西医科大学小児科学講座）

Ⅰ．はじめに

ヒトの口腔，消化管，気道，皮膚，泌尿･生殖器には，種類にして1,000種類以上，数にして100兆～1,000兆に及ぶ細菌が常在細菌叢を形成している。その中で90％以上を占める消化管の細菌叢，すなわち『腸内細菌叢』が近年，注目されている。『腸内細菌叢（gut microbiota）』は腸内フローラ（gut microbial flora）とも呼ばれ，ヒトの腸内で一定のバランスを保ちながら共存している多種多様な腸内細菌の集団を指す。最近の研究によってヒトの体内で腸内細菌叢の果たす役割が明らかになるにつれ，ワクチンや抗生物質にも匹敵する人類にとって重要な医学的発見と考えられるようになっている。例えば，医学論文のオンラインデータベースであるアメリカ国立医学図書館運営の PubMed で“Gut Microbiota”をキーワードに検索してみると，関連する論文数がここ10年で30倍に増えていることがわかる（図１）。また「腸内細菌叢」という日本語をグーグル検索にかけると約600,000件もヒットする（平成29年10月検索）。このように「腸内細菌叢」は，近年，研究者のみならず，一般国民にも広く注目されている。

そこで，本稿では腸内細菌叢の基本的事項と小児の健康との関わりについて，最近の報告を中心に紹介する。

Ⅱ．腸内細菌叢に関する基礎的事項

１．腸内細菌叢の解析方法の進歩

腸内細菌研究の歴史は，オランダのレーベンフック（Antonie van Leeuwenhoek）が顕微鏡で糞便中に細菌を観察した1681年にさかのぼるが，1800年代になってドイツのコッホ（Heinrich Hermann Robert Koch）が炭疽菌の純粋培養に成功したことを機に，分離培養法による研究が行われるようになり急速に進展した。そして1970年代以降は，わが国の光岡知足博士が分離培養法の工夫などを行って次々と新たな腸内細菌の発見・分類・同定に成功し，“腸内細菌学”が確立した。しかし腸内細菌の中には生きているにもかかわらず培養できない細菌（viable but non-culturable）も多く，分離培養法による研究には限界があった。

そのような中，1990年代になって細菌に特異的な16S リボソーム(r)RNA 遺伝子を分子生物学的に解析する手法が導入されてからパラダイムシフトが起きた。16SrRNA 遺伝子は約1,500bp 塩基からなる細菌の構造 RNA の一つで，この遺伝子には各細菌を特徴づける多様化した領域（可変領域：variable region）が存在するため，遺伝子解析によって細菌の同定が可能となった。16SrRNA 遺伝子を標的とした系統解析法には，FISH 法，定量的 PCR による解析法，ターミナル RFLP 法や次世代シークエンサーを用いたメ

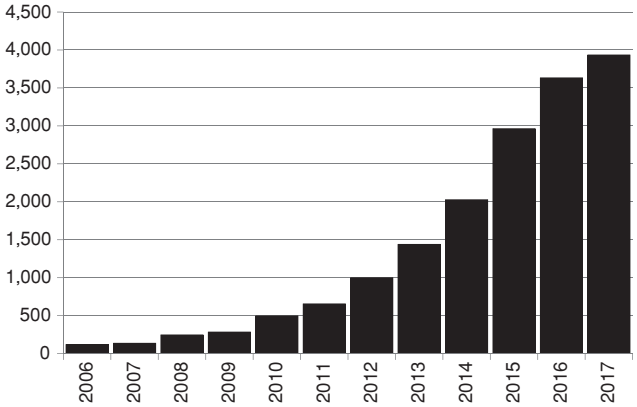

図１　腸内フローラに関する論文数の年次推移
（“*Gut Microbiota*”をキーワードに PubMed で2017年６月に検索。2017年分は推定数）

Presented by Medical*Online

表1　腸内細菌の分類階級と学名

階級名	接尾語	例：大腸菌の分類
界（kingdom）		Bacteria
門（phylum）		Proteobacteria
綱（class）	-ia	Gammaproteobacteria
目（order）	-ales	Enterobacteriales
科（family）	-aceae	Enterobacteriaceae
属（genus）		*Escherichia*
種（species）		*Escherichia coli*

タゲノム解析がある。16SrRNA 遺伝子の分子生物学的解析手法によって，それまで糞便の分離培養法で確認されていた腸内細菌は実際の腸内細菌叢全体の10〜50％程度でしかないことがわかった[1]。

このような解析法の進歩に伴って細菌の分類法も変遷し，現在は**表1**のように，界（kingdom）から始まって，門（phylum），綱（class），目（order），科（family），属（genus），および種（species）に分類される[2]。ちなみに表記の際には，属名と種名はイタリック体で，また科以上の階級は語頭を大文字にするのがルールである。

2．分子生物学的解析手法によって明らかとなったヒトの正常な腸内細菌叢

前述のように，分子生物学的解析手法が導入されてから腸内細菌叢に関する情報量は飛躍的に増加した。ヒトの腸内細菌叢に関して近年明らかになったこととしては，①腸内細菌の種類は1,000種類以上（ヒト一人あたり約160種類）存在するが，ヒトでは30〜40種類で大半を占めること，②腸内細菌の菌数はヒトの体を構成する細胞数（約30兆個）を上回る40兆個以上（重さにして1〜2 kg）に及ぶこと，③腸内細菌叢の持つ遺伝子の合計数は約330万とヒトの100倍以上（ヒトの遺伝子数は2万〜2万5千）と推測されること，④成人の腸内細菌叢を構成する主な菌種は，約60％を占める Firmicutes 門（多くが *Clostridium cluster XIV&IV*）と約20％を占める Bacteroidetes 門（*Bacteroides* 属など）の2門であること，⑤ヒトの健康維持に欠かせないさまざまな役割を果たしていること，⑥一方で宿主にとって毒性物質や発癌物質を産生する菌種もあること，などが挙げられる[1, 3, 4]。

3．加齢に伴うヒトの腸内細菌叢の変化

腸内細菌叢は年齢によって変化していく。すなわち，

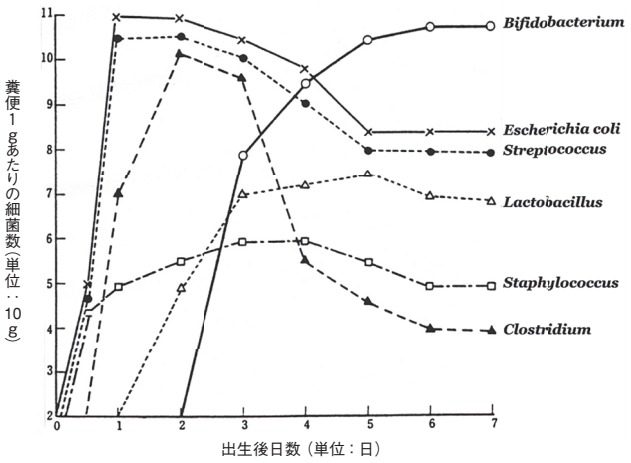

図2　出生から生後1週間の腸内細菌叢の変化
（文献[4]より和訳して引用）（CC ライセンス：Non-Commercial No Derivatives）

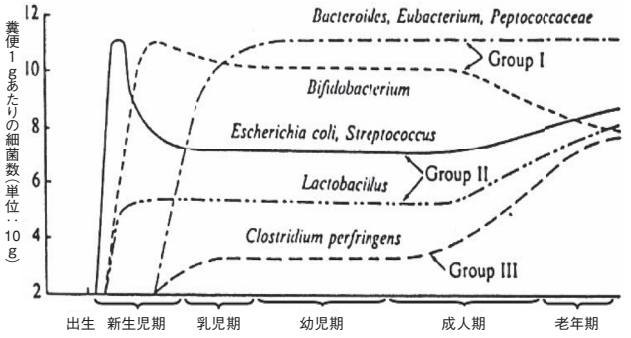

図3　ヒトの一生における腸内細菌叢の変化
（文献[4]より和訳して引用）（CC ライセンス：Non-Commercial No Derivatives）

出生直後の新生児の腸管は無菌的であるが，**図2**に示すように出生後3〜4時間経過すると，*Streptococcus*，*Escherichia coli* や *Clostridium* が出現する。哺乳開始後，細菌数は急激に増加し，生後1日目には糞便1 g あたりの総菌数は10^{11}個以上に達する。そして出生後7日目ごろには腸内細菌叢のバランスはほぼ安定する。その後は**図3**に示すように，生後1ヵ月までに急速に Actinobacteria 門の *Bifidobacterium*（ビフィズス菌）が増殖し，乳児期（離乳期）に入るまでに腸内細菌叢の大半を占める。離乳期になると *Bifidobacterium* 属はやや減少し，Bacteroidetes 門の *Bacteroides* や Firmicutes 門の *Eubacterium* や *Clostridium* が増える。そして成人期の腸内細菌叢は主に Bacteroidetes 門と Firmicutes 門の2門になる。老年期に入ると，ウェルシュ菌として知られる *Clostridium perfringens* や大腸菌などの腸内腐敗の原因となる菌群が増える。このような加齢に伴う腸内細

Presented by Medical*Online

菌叢の変化についての研究は前述の光岡博士の功績によるところが大きい[4]。

以上のように，ほぼ無菌的な胎児の腸管内に細菌が定着し，腸内細菌叢を形成し始めるわけであるが，その起源は母体の産道であると考えられている。すなわち母体の腟内細菌や腸内細菌と経口的あるいは経皮的に接触することで最初の腸内細菌叢が形成される。逆に産道を通過せずに帝王切開で出生した新生児の腸内細菌叢は母体の皮膚常在菌が主体となることが知られている[5]。具体的には，出生後24時間以内に排泄された新生児の胎便中の細菌叢を解析すると，経腟分娩で出生した新生児は，*Lactobacillus* 属，*Prevotella* 属や *Sneathia* 属など母親の腟内細菌叢に類似した腸内細菌叢が形成されるが，帝王切開で出生した新生児は，*Staphylococcus* 属，*Corynebacterium* 属 や *Propionibacterium* 属といった菌種が優位で，母親の皮膚常在菌叢に類似する[5]。また新生児期以降も乳児期の栄養方法（母乳栄養か人工栄養か）や抗生物質の投与の有無，離乳食以降の食事内容によって腸内細菌叢に大きな差が生じてくる[6]。

4．ヒトの健康維持における腸内細菌叢の役割

腸内細菌叢が健康維持に果たす役割が明らかになるにつれ，これまで以上に疾患との関わりにおいて注目されている。例えば，腸内細菌叢はヒトが消化できない食物繊維（難消化性糖類）を発酵し，短鎖脂肪酸（炭素数が６以下の脂肪酸で，酢酸，プロピオン酸，酪酸の３種が代表的）を大腸で産生する。産生された短鎖脂肪酸は大腸から体内に吸収され，酪酸は主に大腸上皮細胞のエネルギー源として，酢酸とプロピオン酸は肝臓を始めとする全身の細胞のエネルギー源や脂肪合成の基質として用いられる。短鎖脂肪酸はヒトの維持エネルギーの20%以上を担う重要なエネルギー栄養素とも考えられている。その他，消化管の蠕動運動や吸収を助け，物質代謝（胆汁酸，尿素，コレステロール，薬剤など）の調節に寄与し，感染防御や免疫の賦活化や発がんの抑制にも関与している。一方で生体にとって有害な腸内腐敗産物の産生や変異原物質や発がん物質の生成・活性化など生体にとって不利益をもたらす場合もある。

Ⅲ．腸内細菌叢の異常との関連が示唆されている疾患

腸内細菌叢は安定した生態系であるが，抗生物質の投与や食餌内容によって大きく変化する。また宿主側のさまざまな因子（胃酸や胆汁酸，各種の酵素や多糖類の分泌量）も大きな影響を及ぼす。前述のように，腸内細菌叢は生体の健康維持に重要な役割を果たしているため，その菌種や構成比率に変化が生じるとさまざまな疾患の原因になることは想像に難くない。事実，成人では炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎），過敏性腸症候群，アルコールおよび非アルコール性脂肪肝炎，糖尿病，動脈硬化，自己免疫疾患（多発性硬化症や慢性関節リウマチなど），アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎や食物アレルギー），がん（肝臓がん，大腸がんなど）や精神疾患（うつ病や認知症）など，多くの疾患に腸内細菌叢の異常が関与していると考えられている[3]。

小児期，とくに新生児期から乳幼児期は，腸内細菌叢が形成される重要な時期であることを考えると，成人以上に腸内細菌叢の異常が健康に及ぼす影響は大きいと思われる。実際，最近の研究では**表２**に示したように小児の疾患においても腸内細菌叢の異常との関連が示唆されている。しかし腸内細菌叢の異

表２　腸内細菌叢の異常との関連が示唆されている主な小児疾患

- 新生児疾患：新生児壊死性腸炎
- アレルギー疾患：アトピー性皮膚炎，気管支喘息
- 精神・神経疾患：自閉症，多発性硬化症
- 代謝性疾患：肥満，１型糖尿病
- 消化器疾患：炎症性腸疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎），過敏性腸症候群
- リウマチ性疾患：若年性特発性関節炎
- 腎泌尿器疾患：慢性腎臓病

（PubMed で ‘Child or Pediatric’ and ‘Disease’ and ‘Gut microbiota’ と掛け合わせ検索した場合に，論文が複数ヒットした疾患を提示：2017年10月時点での検索結果）

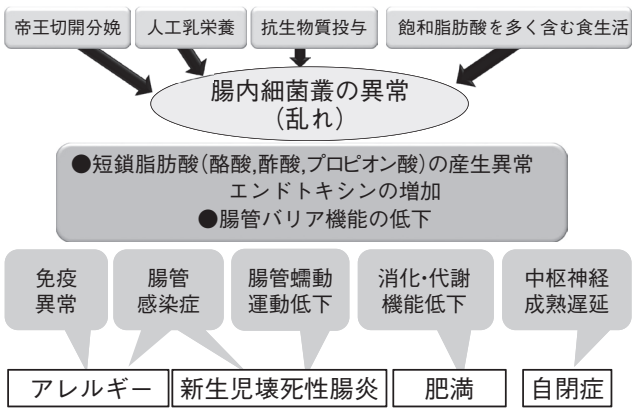

図４　腸内細菌叢の異常と小児疾患の関連についての仮説

Presented by Medical*Online

常が疾患の原因（病因）であるのか，疾患に罹患した結果として腸内細菌叢に異常が生じるのか，といった因果関係については明確でないものも多い。**図 4** には因果関係が示唆されている（腸内細菌叢の異常が疾患の原因と考えられている）疾患について，その発症メカニズムに関する筆者の仮説を示した。すなわち出生から乳幼児期にかけて，正常な腸内細菌叢の確立を妨げる要素（帝王切開分娩や人工乳栄養，抗生物質の投与，そして飽和脂肪酸を多く含む食生活）があると，腸内細菌叢の乱れが生じ，そのため短鎖脂肪酸（酪酸，酢酸，プロピオン酸）の産生量が変化し，エンドトキシンが増加し，腸管バリア機能が低下する。その結果，免疫異常や感染症，代謝機能低下，中枢神経系の成熟遅延などに起因する疾患を引き起こすという考え方である。この仮説を裏付ける例としては，「帝王切開分娩で出生した小児や乳児期に抗生物質を投与された小児に学童期の喘息の発症が多い」という疫学研究がある[8,9]。

腸内細菌叢の異常が具体的にどのような分子を介して疾患の発症につながるのかという研究も盛んに行われている。いくつか例を挙げると，「アレルギー疾患患者に認められる腸内細菌叢の異常（酪酸産生菌の減少）は，制御性 T 細胞の減少を招き，アレルギー疾患を引き起こす」[7]といった仮説，「異常な腸内細菌の代謝産物（例：プロピオン酸）が自閉症スペクトラムを引き起こす」[3]可能性，そして「肥満者の腸内細菌叢で優勢な Firmicudetes 門の細菌群はエネルギー回収効率が良好なため肥満を招く」[3]といった仮説がある。

Ⅳ．腸内細菌叢の是正を目的とした治療

ヒトの健康における腸内細菌叢の役割が明らかにされるにつれて正常な腸内細菌叢の維持，あるいは異常な腸内細菌叢の是正を目的とした疾病予防法や治療法が検討されている。

1．プロバイオティックスやプレバイオティクスの摂取

プロバイオティックスは，「宿主に健康増進効果をもたらす生きた微生物，またはそれを含む食品」と定義される。古くから整腸作用を期待して乳酸菌を含むヨーグルトや発酵乳が摂取されてきたように，プロバイオティックスが健康にとって有用であるという考え方は新しくない。一方，プレバイオティクスとは「健康維持に有益な腸内細菌叢の活性化に影響を及ぼす非消化性食餌成分」のことで，いわば腸内細菌叢のエサである。プレバイオティクスとしては，オリゴ糖や多糖類を含む食物線維，難消化性炭水化物などが挙げられる。最近は，プロバイオティッ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も定着してきた[3]。逆に抗生物質で腸内細菌叢を乱された自閉症の小児に対してバンコマイシンを投与して腸内細菌叢の是正を試みたところ臨床症状の改善を認めたという興味深い報告もある[10]。

2．糞便移植（便微生物移植）

腸内細菌叢の重要性が認識されるにつれ，腸内細菌叢を一つの“臓器”として捉えるようになってきた。その結果，腸内細菌叢の異常を是正する治療法として糞便移植という“臓器移植”が出現したのは必然であるとも言える。前述のプロバイオティックスに比較した場合の利点としては，大量かつ多様な腸内細菌を一度に投与できることが挙げられる。米国では再発性クロストリジウム感染症に対する治療として糞便移植が承認されている。その他，潰瘍性大腸炎や過敏性腸症候群などにおいても有効性が期待されて各国で臨床治験が行われている[3]。わが国でも慶應義塾大学を中心に検討が行われている。具体的には，健常ドナーから得られた糞便を，内視鏡を用いて十二指腸，または大腸から投与する方法がほとんどである。

3．擬似経腟分娩

近年，さまざまな理由で帝王切開による分娩が増えている。前述したように帝王切開による分娩では胎児が母体の産道を通過しないため，新生児期に特殊な腸内細菌叢（母体の皮膚常在菌が多い）が形成される[5]。最近，こういった新生児期の腸内細菌叢の変化が乳児期，小児期の健康に大きな影響を及ぼす可能性が指摘されている。実際，帝王切開で分娩した新生児は，その後さまざまな慢性疾患（喘息，膠原病，炎症性腸疾患，免疫不全や白血病）に罹患するリスクが高いことが報告されている[11]。したがって帝王切開で出生した新生児の皮膚や口腔周囲を母体の膣細菌を含むガーゼで拭う，いわば擬似経腟分娩を帝王切開分娩出生の直後に経験させることで，正常な腸内細菌叢を獲得させようという試みが報告され注目を集めている[12]。

Presented by Medical*Online

Ⅴ．おわりに

細菌特異的な16SrRNA 遺伝子の分子生物学的解析手法が導入されてから腸内細菌叢の研究は飛躍的に進展し，その菌数と機能は私たちの予想をはるかに上回る多様性を有することやヒトの健康と密接に関わっていることが明らかとなってきた。したがって今後はさまざまな疾患に特有な腸内細菌叢の異常の同定，そしてその結果に基づいた是正策（予防と介入）が研究されていくと思われる。

文　献

1）平山和宏．腸内細菌叢の基礎．Modern Media 2014；60：307-311.
2）森　浩二，中川恭好．微生物名ってどうやって決まるの？　生物工学会誌　2011；89：336-339.
3）野村秀明．腸内細菌と疾患―宿主を制御する常在細菌叢のバイオロジー．神戸常盤大学紀要　2016；9：1-12.
4）Mitsuoka T. Establishment of Intestinal Bacteriology. Biosci Microbiota Food Health　2014；33：99-116.
5）Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA　2010；107：11971-11975.
6）Nagpal R, Yamashiro Y. Early-Life Gut Microbial Composition. J Pediatr Biochem　2015；5：41-50.
7）長谷耕二．腸内細菌とアレルギーとのかかわり．実験医学　2016；34：2996-3001.
8）Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, et al. Mode of Delivery and Asthma at School Age in 9 European Birth Cohorts. Am J Epidemiol　2017；185：465-473.
9）Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, et al. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr：a dose-dependent relationship. Pediatr Allergy Immunol. 2013；24：762-771.
10）Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. J Child Neurol　2000；15：429-435.
11）Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders. Pediatrics　2015；135：e92-98.
12）Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nat Med　2016；22：250-253.

Presented by Medical*Online