

第64回日本小児保健協会学術集会 ミニシンポジウム 2

小児疾患と腸内細菌

小児疾患と腸内細菌叢

永 田 智 (東京女子医科大学小児科学講座主任教授)

要 旨

ヒトの腸管には、人の構成細胞数およそ60兆個をも凌ぐ100兆もの腸内細菌が一定のバランスを保って生息し、消化・吸収、代謝、感染予防など多方面でヒトと共生関係を保っているといわれている。このバランスが崩れると、便秘や下痢などの消化管運動、ウイルス・細菌感染症、アレルギー、生活習慣病、がんなどを起こしやすくなってくることが指摘されている。*Lactobacillus* や *Bifidobacterium* のように、宿主に有益な作用をもたらすとされる生きた微生物をプロバイオティクスと呼び、近年、これを含む食品や主成分とする薬剤が広く普及するようになった。小腸に主に生息する通性嫌気性菌である *Lactobacillus* 属は、NK細胞、Th1細胞を主体とした免疫応答を惹起し、これが、ウイルス感染症、がん、アレルギーに対する予防・治療効果を発揮することが証明されている。また、大腸を拠点とする偏性嫌気性菌である *Bifidobacterium* 属、*Clostridium* 属などは、酢酸や酪酸などの短鎖脂肪酸を産生することにより、腸管細菌感染症の予防や調節性T細胞誘導にも寄与すると考えられている。

小児領域においては、整腸作用、アレルギー疾患の治療・予防効果については、十分なエビデンスはまだ得られていない。潰瘍性大腸炎、Crohn病ともに寛解導入、および過敏性腸症候群の治療へのプロバイオティクスの有効性が証明されているが、薬剤に並ぶ信頼性を獲得するには至っていない。一部の *Lactobacillus* には、小児肥満抑制に有効である可能性があり、今後の臨床応用が期待される。

I. はじめに

ヒトの腸管には、人の構成細胞数およそ60兆個をも凌ぐ100兆もの腸内細菌が一定のバランスを保って生息し、消化・吸収、代謝、感染予防など多方面でヒトと共生関係を保っているといわれている。腸内細菌叢の持つ遺伝子数は、ヒトの遺伝子の100倍にも上ることから、ヒトは、自分にはない遺伝子を腸内細菌叢のそれに求め、自らの健康維持と代謝、成長、発達などに役立てている可能性がある。一方、近年の本邦は、欧米型の食生活に大きく変化したことで、旧来の食物繊維が豊富な和食から、高タンパク・高脂肪の西洋型の食事が多くなったこともあり、生活習慣病が飛躍的に増加したことはよく知られていることである。*Lactobacillus* や *Bifidobacterium* のように、宿主に有益な作用をもたらすとされる生きた微生物をプロバイオティクスと呼ぶが、腸内細菌叢の乱れにより起こるとされるさまざまな疾患の治療、予防のために、これらを応用しようという流れは、むしろ自然なものかもしれない。本項では、小児疾患と腸内細菌叢の関連性について、科学的なエビデンスをもとにプロバイオティクスの効果も交えて解説していきたい。

II. 腸内細菌叢と健康維持

1. 生体防御システム

1) Th1型免疫およびNK細胞誘導

小腸に生息する *L. casei* のような通性嫌気性菌は、gut-associated lymphoid tissue (GALT) にサンプリングされた後マクロファージに IL-12 を産生させて、Th1型免疫応答を誘導し、Th2型免疫応答を抑制することによりアレルギー予防に働くことが期待されて

いる¹⁾。IL-12により活性化されるNK細胞は、ウイルス感染症のみならず、がん細胞に対抗する宿主免疫増強につながる²⁾。さらに、プロバイオティクスの細胞壁構成成分の一つであるペプチドグリカンは、発癌物質であるヘテロサイクリックアミン類を吸着・排出させることで、抗がん作用を持つものと期待されている。

2) 制御性T細胞 (Treg) の誘導

これに対して、大腸に生息する *Bifidobacterium* 属などの偏性嫌気性菌は、ほとんど免疫学的な活性は持たないと信じられてきた。しかし、近年、*Clostridium* 属の細菌の産生する酪酸により Treg の産生が誘導されることが報告されている³⁾。

2. 整腸作用

Clostridium の代謝産物である酪酸が、腸管神経叢のセロトニン受容体に作用して腸管の蠕動運動を刺激して便秘抑制に作用することが証明されている⁴⁾。下痢に関しては、整腸薬で用いる腸内細菌の効果が最も実地医家に期待されているにもかかわらず、感染性の下痢の原因となるウイルスと細菌の活性化の抑制や管腔内の高浸透圧の原因になる炭水化物の分解など、間接的な作用しか想定されていない。抗ウイルス、抗菌作用については、次項に譲る。

3. 感染防御作用

腸管は無数の病原体に日常的に曝露されているが、消化管粘膜を覆う厚いムチン層に存在する常在腸内細菌が、まずこれらの外敵と対峙することになる。これらの外敵のうち、腸内細菌叢による感染防御メカニズムがある程度証明されているものは、細菌感染とウイルス感染である。

1) 細菌感染

消化管粘膜を覆うムチン層は、常在腸内細菌が列をなし、それが花畑のようであることが、腸内細菌叢がかつては腸内フローラ（フローラは「花の女神」の意味）と呼ばれた所以でもある。この花畑に外敵が侵入して、常在菌は、「場所、栄養素」の競合によりこれらを排除しようとする。さらに、多くの病原体がpHの低い環境には弱いことから、常在菌は、炭水化物などを分解した代謝産物として、酢酸や酪酸といった短鎖脂肪酸を産生して（それぞれ *Bifidobacterium* 属、*Clostridium* 属が産生）、管腔内の病原体の増殖を妨

げる。これらの有機酸は、上述のように消化管上皮細胞の栄養にもなるし蠕動運動も刺激するので合目的である。この防御バリアをかいぐった病原菌に対しては、バクテリオシン（*Lactobacillus* の一種が産生）に総称される抗菌ペプチドを産生したり、Peyer 板など GALT を刺激して病原体特異的 IgA 抗体の産生を誘導するなど獲得免疫系に影響を与えることも想定されている。

2) ウイルス感染

体内に侵入したウイルスを直接攻撃する自然免疫の代表がNK細胞であり、*Lactobacillus*の中には、この活性効果が証明されているものがある⁵⁾。ロタウイルス性胃腸炎の重症化の抑制に *Lactobacillus* の一種である LGG 株が有効であることは、ほぼ実証されているが⁶⁾、そのメカニズムとして同菌がNK活性誘導に特に優れているかについては証明されていない。ノロウイルスについては、小児例ではないが、*L.casei* 菌株が高齢者の同ウイルス感染の重症化の低減に貢献したとする報告がある⁷⁾。

III. 腸内細菌叢と疾患

上述した腸内細菌の免疫学的・生物学的作用を臨床応用したものがプロバイオティクスであるが、下記の代表的な疾患に対する同治療効果について概説する。

1. アレルギー

Lactobacillus などの宿主免疫応答細胞への Th12 産生誘導により Th1 型免疫応答が優位になり Th2 型免疫応答を抑制することが、臨床におけるプロバイオティクスのアレルギー抑制作用の説明と考えられるが、*Lactobacillus* の中でもこのような免疫作用が証明されている菌株は限られており、二重盲検法 (RCT) ではあまり芳しい結果はない⁸⁾。そのような中、これも成人例ではあるが、*L. plantarum* という *Lactobacillus* の1菌株が IL-10 の産生を誘導し、花粉症を軽減するという報告がある⁹⁾。

2. 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎と Crohn 病が代表的な疾患で、近年本邦でも患者数が増加の一途を辿っている。原因は明らかにされていないが、遺伝的な素因を持った個体とそれに起因する免疫異常が基礎にあることは確かであるが、近年患者数が増加している理

由として食生活などの環境因子の関与は明白であり、その中で最も重要な因子は腸内細菌叢ではないかと考えられている。プロバイオティクスは、潰瘍性大腸炎、Crohn 病の寛解導入と維持に臨床応用が試みられている。概して両疾患の寛解導入と潰瘍性大腸炎の寛解維持には、*Lactobacillus*、*Bifidobacterium* とともに有効性が証明されているが、Crohn 病の寛解維持への効果については成功していない¹⁰⁾。ちなみに動物実験では、*L.casei* の 1 菌株が Crohn 病の寛解導入・維持のいずれにも有効であることが証明されている¹¹⁾。

3. 過敏性腸症候群

近年、ストレスによる視床下部-下垂体-副腎へのシグナル伝達によりカテコラミンなどのストレスホルモンの受容体を持つ腸内細菌叢が増殖し、鎮痛作用を有する *Lactobacillus* や腸管蠕動をコントロールする短鎖脂肪酸の産生源である *Bifidobacterium*、*Clostridium* などの偏性嫌気性菌が減少することなどの原因で、過敏性腸症候群が発症することが知られ、プロバイオティクス (図 1)¹²⁾ や糞便移植の効果が立証されている。乳児領域で証明されているのは、夜泣きに対する *L. reuteri* の効果で、その機序は、同菌の腸管の透過性亢進の制御にあるといわれている¹³⁾。

4. 肥 満

腸内細菌叢の産生する短鎖脂肪酸は、グレリン分泌の抑制などを介して、インスリン抵抗性の促進とエネルギー消費の亢進に与る。短鎖脂肪酸は、エネルギーが不足しているときはエネルギーの取り込み効率を上昇させるが、dysbiosis によりインスリン抵抗性が上昇している場合や過剰な脂質を摂取した場合は adipogenesis を促進すると考えられる。

筆者らは2016年に12人の肥満児を対象とし、*L.casei*

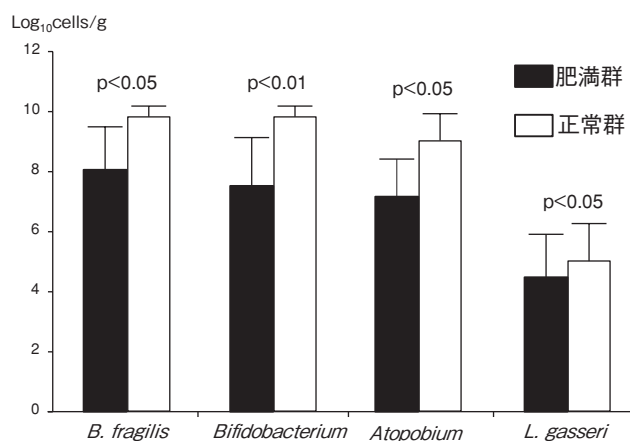


図2 肥満児と健常児の腸内細菌叢解析の比較 (文献¹⁴⁾より引用、一部改変)

を含む乳飲料を6か月間摂取させたところ、体重が有意に減少し ($-2.9 \pm 4.6\%$; $p < 0.05$), HDL コレステロールの上昇 ($+11.1 \pm 17.6\%$; $p < 0.05$) を認めた¹⁴⁾。介入前の肥満児は、便中 *Bifidobacterium* 数とその代謝物である酢酸濃度の減少をそれぞれ認めた (図2) が、同飲料摂取開始6か月後には便中 *Bifidobacterium* 並びに酢酸の増加が確認された。

IV. おわりに

腸内細菌叢は有史以来人類と厚い共生関係にあり、またそれ全体があたかも一つの生き物のように調和を保ち、宿主の腸管の中に納まっていることを考えると、われわれが健康であることが彼らの健康でもあり、また逆に彼らを健康にすることによりわれわれも健康になり得るのだと理解できる。ともすれば概念的な空論に思われがちだが、腸内細菌叢を無視した生活習慣、医療行為が、小児の将来を暗くする生活習慣病、がん、発達障害などへの進展を後押しすることがないよう、更なるエビデンスが集積されていくことを願う。

文 献

- 1) Nagata S. Probiotics, Microbiome and Gut Function — Transforming health and well-being. Elsevier India, 2015 : 99-106.
- 2) Shida K, et al. Gut Microbes 2011 ; 2 : 109-114.
- 3) Atarashi T, et al. Science 2011 ; 331 : 337-341.
- 4) Fukumoto S, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003 ; 284 : R1269-R1276.
- 5) Takeda, et al. Clin. Exp. Immunol 2006 ; 146 : 109-115.

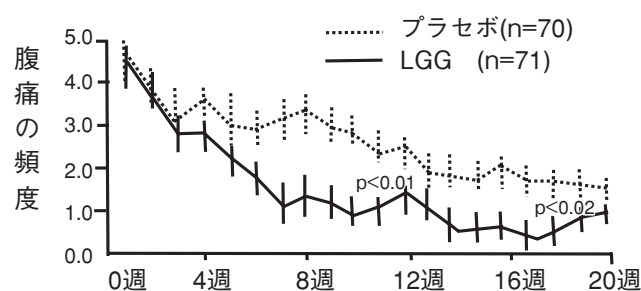


図1 LGGの過敏性腸症候群の腹痛軽減効果 (文献¹²⁾より引用、一部改変)

- 6) Szajewska H, et al. JPGN 2001 ; 33 : S17-S25.
- 7) Nagata S, et al. Br J Nutr 2011 ; 106 : 549-556.
- 8) Abrahamsson TR, et al. Clin Exp Allergy 2012 ; 41 : 1729-1739.
- 9) Harima-Mizusawa N, et al. Benef Microbes 2016;7: 649-658.
- 10) Rahimi R, et al. Dig Dis Sci 2008 ; 53 : 2524-2531.
- 11) Matsumoto S, et al. Clinical and Experimental Immunology 2005 ; 140 : 417-426.
- 12) Francavilla R, et al. Pediatr 2010 ; 126 : e1445-e1452.
- 13) Savino F, et al. Pediatrics 2010 ; 126 : e526-533.
- 14) Nagata S, et al. Beneficial Microbes 2017 ; 8 : 535-543.