



2020年11月9日放送

「マイクロバイオームと小児疾患」

くぼたこどもクリニック 院長 久保田 恵巳

はじめに

腸内細菌が様々な疾患と深く関わっていることがいろいろな技術の開発により解明されつつあります。次世代シーケンサーの開発により、培養に頼らない細菌叢の網羅的解析が可能となり、またメタボローム解析という代謝産物の網羅的解析も組み合わせることにより、急速にこの分野の研究が進歩し臨床応用もされるようになってきました。現在は消化器のみならず、免疫や神経、代謝など多岐にわたって腸内細菌がそのバランスを司っていることが示唆されています。腸内細菌は言わば、多種多様なものを媒介できる「動く臓器」とみなすことができます。今回はマイクロバイオームと小児疾患についてお話していきたいと思えます。

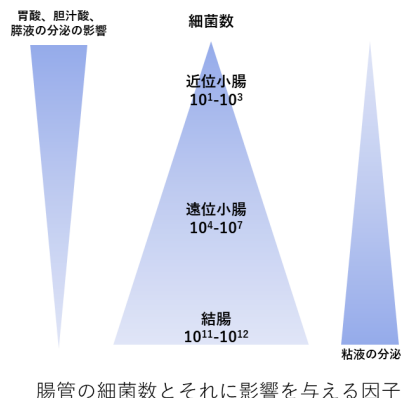
実際の次世代シーケンサー



Illumina 社
MiSeq

消化管微生物の地理的生態系

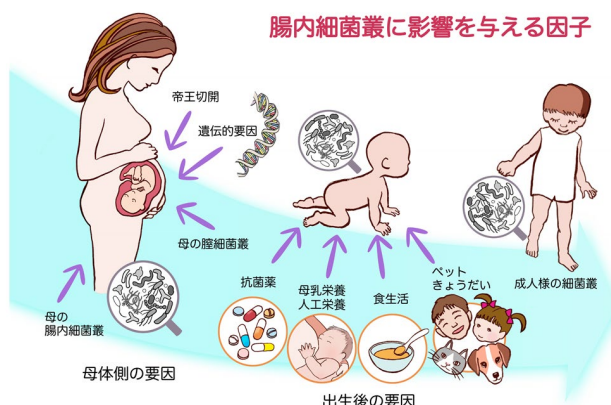
マイクロバイオームとは微生物叢を次世代シーケンサーで解析したゲノム情報の事を指します。腸内微生物のみならず、口腔内から消化管全般、皮膚、生活環境に存在する微生物も対象であり、また、細菌だけでなく、ウイルス、真菌もゲノム解析が可能です。ヒトの消化管には約 1000 種類、100 兆個以上の腸内細菌が生息しており、またその部位によって種類や数も異なっています。



す。口側から大腸側に行くにつれて細菌の数は増加し、微生物の数と種類とコミュニティの構成は近位側の腸管では消化液により影響を受けています。また、腸管の酸素濃度と粘液層の分布により、空腸側は通性嫌気性菌が多いのですが、大腸側に行くにしたがって、偏性嫌気性菌が増加します。これらの要因により、消化管微生物の地理的生態系が構成されています。腸内細菌の組成や多様性に影響を与える因子として考えられているものとして、遺伝的要因、生活習慣、生活環境、性別、食事内容、年齢など多数あります。生後すぐから細菌の入植

(colonization) は始まりますが、それは母の膣や便、皮膚の細菌、医療従事者の手や医療器具からも影響を受けています。その後も成長につれて、母乳、離乳食、疾病、薬剤摂取などのライフイベントごとに影響を受け次第に種類の豊富な成人様の腸内細菌に変化していきます。いったん成人様の腸内細菌叢が

定着するとそれは驚くほど安定しており、高い回復力をもっています。しかしそれも老化とともに次第に変化していき、多様性も減少していきます。健常人の構成とは明らかに逸脱している腸内細菌の状態を dysbiosis と呼び、細菌数の減少や多様性の低下などが起こっています。

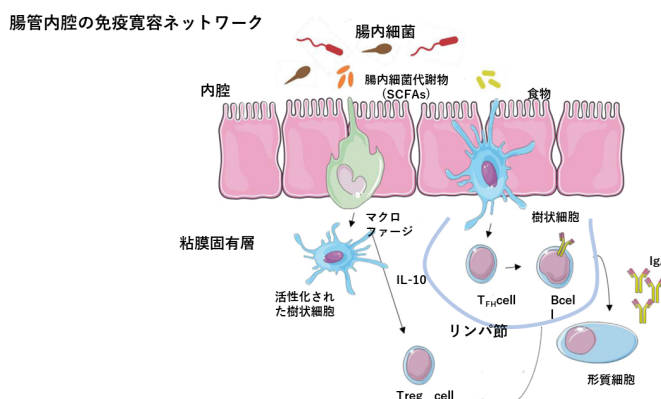


具体的な疾患と腸内細菌の関連

次に、具体的な疾患と腸内細菌の関連について紹介してきたいと思います。

アレルギー疾患と腸内細菌との関係は以前より指摘されていますが、そのメカニズムとしては、次のようなことが考えられています。新生児は分娩時に産道を通ってくる時に、母体の膣や皮膚、そして糞便の細菌に初めて接触し、これが児の未熟な免疫システムに影響を及ぼし、そして細菌が移植されます。新生児の免疫機構は、TH1による炎症を回避するようにもともと TH2-phenotype となっており、それによって微生物が入植し、定着しやすい状態となっています。これが新生児の免疫が未熟で易感染性である原因です。そして成長にともなって多様な菌に暴露されて、TH2 優位から TH1 優位へとシフトしていき、徐々にアレルギー耐性を獲得していきます。しかしこの時期に dysbiosis があると TH1 優位の炎症が惹起しやすい状態となり、IL-12 や IFN- γ などが分泌されます。この炎症が組織を損傷したり、炎症の治癒や組織の修復をし損なったりして、正常の免疫反応をかき乱し、炎症性腸疾患やアレルギー、自己免疫疾患の誘因となる可能性が指摘されています。一方、腸管内では腸内細菌が粘膜固有層に存在するパイエル版の樹状細胞を刺激し、B cell を活性化させ、クラススイッチにより特異的 IgA 抗体産

生に導きます。この樹状細胞への刺激は、腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸などによって行われます。これらの腸管内腔における免疫寛容ネットワークには、腸内細菌とその代謝産物、摂取食物、上皮細胞、樹状細胞、IgA抗体そして制御性T cell が関与していると言われています。このように腸内細菌は免疫システムにおける感作と寛容のバランスにも関わっています。



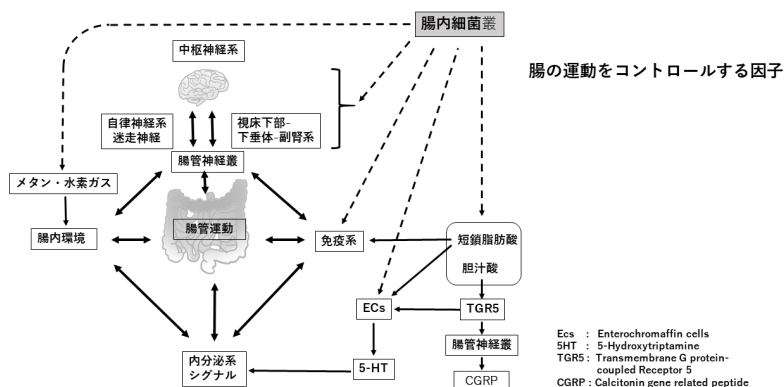
Pascal, M. et al. Microbiome and Allergic Diseases. Frontiers in Immunology 2018;9: 1584.より一部改変

低出生体重児にとって、深刻な問題である壊死性腸炎や敗血症と腸内細菌についても多数の研究があります。出産時や出産後の細菌の入植との関係が推測されています。実際に、細菌の入植パターンは羊水感染や妊娠週数、出産方法、栄養の種類、抗菌剤の暴露などによって、大きく異なっていることが分かってきています。また、壊死性腸炎の児の腸内細菌は多様性の低下が起こっていると言われています。ほかにも、プロバイオティクスの予防投与がランダム化比較試験において、壊死性腸炎の予防と未熟児の死亡率の低下に統計学的に有意な効果が認められています。現状ではどのプロバイオティクスが壊死性腸炎の予防に最も適しているかという十分なデータはありませんが、今後の集積が期待されています。

脳と腸は自律神経系やホルモンやサイトカインなどを介してお互いに密に関連していることが知られています。この双方向的な関連を腸脳相関と呼んでいます。小児では、発達障害児に特徴的なマイクロバイオーームについての研究が近年盛んにおこなわれていますが、現状ではエビデンスが十分とは言えません。しかし、プロバイオティクスを予防投与する研究では、その効果が報告されています。75人に生後半年間、*Lactobacillus rhamnosus GG*とプラセボを投与したあと、13年間追跡調査したランダム化比較試験があります。13歳の時点で、注意欠陥多動性障害または自閉症スペクトラム障害と診断された児はプラセボ群では6/35人であったのに対し、プロバイオティクス群は0人でした。2017年には自閉症スペクトラム障害と診断された児に健常人の腸内細菌を移植するという試みが行われています。この研究では、消化器症状および自閉症症状ともに有意な改善が認められ、治療後8週間経過した後も腸内細菌叢の変化と臨床症状の改善が持続していることが確認されています。

機能性消化器障害も腸内細菌と強い関連性が考えられている疾患群です。腸内細菌と腸の蠕動運動は相互に影響を及ぼしあっており、腸内細菌の代謝産物である、短鎖脂肪酸と胆汁酸は特に腸管運動に強く関連しています。短鎖脂肪酸には酪酸、プロピオン酸、

酢酸などがあり、腸内細菌が腸管内で炭水化物を発酵することにより産生されます。短鎖脂肪酸は腸管内の PH を減少させ、それが刺激となり腸通過時間を短縮させたり、短鎖脂肪酸自体が水分の吸収を促進したり、腸管神経系を刺激して、腸の蠕動運動を増大させたりすると言われています。中枢神経系と腸管神経叢は自律神経と視床下部-下垂体-副腎系を介して腸管の運動を調節しており、ここでも腸脳相関がそのバランスを司っています。短鎖脂肪酸は腸のクロム親和性細胞から 5-HT (セロトニン) の放出を誘導して、迷走神経を求心性に刺激し、腸の分泌と運動を促し、腸管の収縮を調整しています。腸内細菌は自らの代謝産物を利用して腸内細菌-腸クロム親和性細胞-求心性迷走神経を介して中枢神経と腸管を双方向に調節しているのです。



中枢神経系と腸管神経叢は自律神経と視床下部-下垂体-副腎系を介して腸管の運動を調節しており、ここでも腸脳相関がそのバランスを司っています。短鎖脂肪酸は腸のクロム親和性細胞から 5-HT (セロトニン) の放出を誘導して、迷走神経を求心性に刺激し、腸の分泌と運動を促し、腸管の収縮を調整しています。腸内細菌は自らの代謝産物を利用して腸内細菌-腸クロム親和性細胞-求心性迷走神経を介して中枢神経と腸管を双方向に調節しているのです。

ワクチン領域では、プロバイオティクスをアジュバントとして利用する試みが行われています。従来、発展途上国における経口ワクチンの効果が先進国と比較して低いことが指摘されてきました。ロタウイルスワクチンに関しては 50%以下との報告もあります。その原因に関しては宿主の栄養不良や微量元素欠乏症、腸管の dysbiosis などの仮説があります。プロバイオティクスをロタウイルスワクチンやインフルエンザワクチンに併用することにより、ワクチンの効果を上昇させたという報告があります。このように、ワクチンとプロバイオティクスの関係は、今後さらなる発展が期待される分野の一つです。

おわりに

次世代シーケンサーを使用した微生物の研究はまだ始まったばかりで、現在はエビデンスを蓄積している過程にあります。そもそも、個人ごとに腸内細菌の種類は異なっており、正常な腸内細菌の構成というものも明らかにはなっていません。食事や住む場所の環境、人種などによってそれぞれに適応した腸内細菌を有すると考えられています。胎児期から成人様の腸内細菌叢を形成する 1 歳~3 歳までの期間の事を Early-Life Microbiome と言い、アレルギー疾患や、自己免疫疾患、将来の生活習慣病、そして悪性疾患などの疾病予防の観点において、大切であると言われています。どの時期に、どの因子が、どのように Early-Life Microbiome の形成に影響を与えているかを解明することが、今後の子ども達の健康にとって重要な課題です。