シンポジウム 2 基調講演

# DOHaD における腸内細菌の役割
# The role of gut microbiota development in DOHaD

山城雄一郎
順天堂大学大学院医学系研究科 プロバイオティクス研究講座
Yuichiro Yamashiro
Probiotics Research Laboratory,
Juntendo University Graduate School of Medicine



DOHaD（developmental origins of health and disease）とは“受胎から乳幼児期（生命誕生早期）の環境要因が生涯にわたってその健康と疾患の発症に関与する”とする説で，成長早期の過程が非感染性慢性疾患（non-communicable disease: NCDs）の発症リスクを決定する重要な役割を果たすとする免疫，臨床および動物実験に基づくエビデンスから導き出された学説である．NCDs とは，肥満および肥満関連疾患（高血圧，心血管疾患，2 型糖尿病，慢性肺疾患，アレルギー疾患，癌など）である．

活発に発育，成長する胚，胎児そして乳児が受け取る種々の生理・代謝シグナルは，その児が将来成長する環境を予測して適応（predictive adaptive response: PAR）して有利に生存できるように，親由来の遺伝子の規則を改編して（epigenetics）発育することがある．その曲型例が母体の栄養状態である．母体の栄養状態および食事摂取内容に胚および胎児の栄養状態が大きく左右され，低栄養状態は低出生体重児（2,500g 未満），過栄養（妊婦の肥満，糖尿病を含む）は過体重児（4,000g 以上），巨大児の出生を招く．いずれの出生児も成長後に肥満，NCDs のリスクが高い事は広く知られている．胎児は，子宮内発育期の栄養供給が悪い状態で生き抜くために，最も重要な脳や心臓への栄養供給を優先する結果，他臓器（肝酵素，腎糸球体，膵 $\beta$ 細胞など）の発達は不良のまま出生する（thrifty phenotype hypothesis）．

DOHaD 理論から明らかなように，NCDs は妊娠前の母体の健康状態，そして胎児期以降，出生して成人に至る過程の環境が強く関与する．その環境の重要な要因としては，食事と密接な関係を有する腸内細菌である．

子宮内の胎児腸管は羊水中の菌を嚥下し，無菌でなく，菌を有し，出産時に種々の細菌群に曝露され，多種多様な菌を獲得する．経腟分娩児は腟の優性菌である *Lactobacillus* をはじめ，通性嫌気性菌の *Enterobacteriaceae*，*Enterococcus*，*Staphylococcus* が出現するが，産道を通過しない帝切児は *Lactobacillus* が少なく経腟分娩児のそれと異なる．経腟分娩児は生後 1 週間前後で急速に偏性嫌気性菌の *Bifidobacterium*，*Bacteroides* が出現して優位を占めるようになり，母乳栄養児では生後 3 ヶ月頃までに *Bifidobacterium* 優位の菌叢になって，生後 6 ヶ月頃ピークに達して腸内細菌叢の 95％以上を占める．*Bifidobacterium* は幼児期以降から減少傾向にあるも優勢な菌であり続け，他の偏性嫌気性菌である *Bacteroides*，*Clostridium* そして通性嫌気性の *Lactobacillus*，*Enterobacteriaceae*，*Staphylococus* などが徐々に増加傾向を示す．

新生児，早期乳児の腸内細菌叢構成に影響する因子として帝王切開，人工栄養，未熟児等の影響が強く，菌構成異常 dysbiosis を呈する．

例えば未熟児では，グラム陰性菌が増加し，その菌壁成分で内毒素である lipoplysaccaride（LPS）が腸粘膜を障害し腸透過性が亢進する結果，LPS が血中に侵入し，macrophage などの免疫細胞を刺激してサイトカインなどが分泌され炎症を生じる．腸透過性亢進は腸内細菌の bacterial translocation を併発し，菌血症，更には敗血症を惹起する．血中の LPS は blood brain barrier を通過し脳内へも移行して，未熟

児脳病変特有のperiventricular leukomalaciaを含むwhite matter injuryをも発症するリスクを高める．演者らの研究グループは，dysbiosisにともなうLPSの血中移行がT2糖尿病での菌血症，脳梗塞における脳細胞損傷に関与している事を報告している．当発表では，当研究グループの知見を基に文献的考察を加えて述べる予定である．