

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年6月27日放送

## 腸内細菌叢・プロバイオティクスと小児疾患および免疫・生体防御

順天堂大学 小児科学  
主任教授 清水 俊明

近年の基礎ならびに臨床研究の発展により、ヒトの腸内細菌叢が宿主の健康に重要な影響を及ぼしていること、さらにはプロバイオティクスの投与がさまざまな病態や疾患の治療あるいは予防に有効であることがわかってきました。小児領域においても腸内細菌叢やプロバイオティクスに関する研究が盛んに行われており、これまで想像もつかなかった研究が行われその成果が臨床現場でも大いに注目されています。

早産・低出生体重児では、最も腸内細菌叢の影響を受け易く、さまざまな理由から有用菌であるビフィズス菌が定着しにくいいため、これが合併症として問題となることが少なくない重症感染症や新生児壊死性腸炎の原因として考えられています。また、種々の消化管疾患に対するプロバイオティクスの有効性が報告されており、特に急性感染性下痢症や抗菌薬関連下痢症、新生児壊死性腸炎などに対する効果は高いエビデンスが認められています。炎症性腸疾患、消化管アレルギー、*Helicobacter pylori* 感染症に対する効果は未だ検討の余地があると考えられています。さらに最近では、肥満や生活習慣病、悪性腫瘍、あるいは種々の免疫疾患と腸内細菌叢との関係が論じられています。

ここでは、腸内細菌叢と免疫・生体防御との関係、さらには腸内細菌叢の乱れ、いわゆる

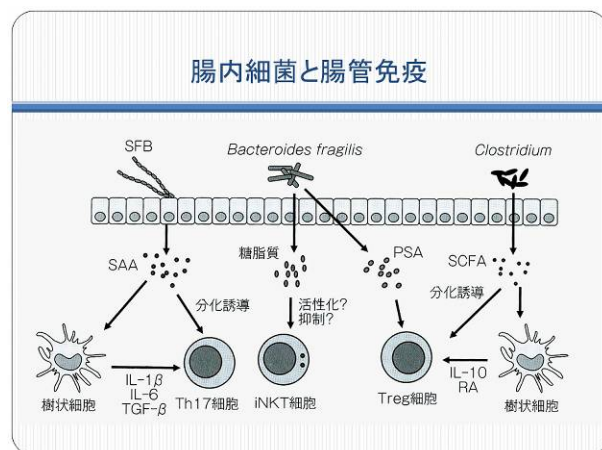
### プロバイオティクスの作用

1. 整腸作用(下痢、便秘)
2. 抗癌作用(大腸癌、乳癌、膀胱癌など)
3. 感染防御作用(大腸菌O-157、*H.pylori*菌など)
4. 免疫調節作用(食物アレルギー、炎症性腸疾患など)
5. 腸内細菌叢の確立(低出生体重児など)

dysbiosis と小児疾患について、解説したいと思います。

腸内細菌叢は Th17 細胞の誘導や、制御性 T 細胞の誘導、natural killer T 細胞などの自然リンパ球との相互作用、樹状細胞、マクロファージといったミエロイド系を介した作用を通して、免疫系と複雑なネットワークを形成しています。

消化管の粘膜には CD4 陽性ヘルパー T 細胞が多く存在していますが、その中でも、IL-17 の産生を特徴とする Th17 細胞が多く含まれています。Th17 細胞が産生する IL-17 や IL-22 などのサイトカインは、その受容体が腸管上皮細胞に発現しており、上皮細胞を活性化させ、抗菌ペプチドの産生を促進し感染制御に働くことが知られています。一方、IL-17 は好中球の集積や炎症を誘導することが知られており、自己免疫疾患モデル動物を用いた解析により、多発性硬化症や関節リウマチ、炎症性腸疾患などの発症における Th17 細胞の関与が示唆されており、近年注目を集めています。マウスの腸内細菌を

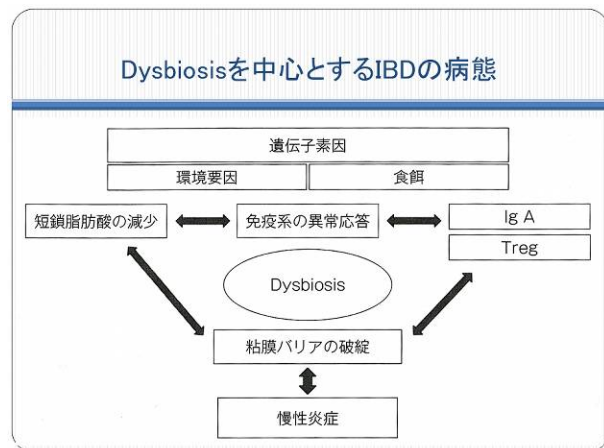


比較したところ、セグメント細菌の存在と Th17 細胞との関連が明らかになりました。セグメント細菌は分節した形態の線維状の腸内細菌であり、小腸上皮細胞に強く接着することが知られていて、その接着により血清アミロイド A 蛋白の産生が誘導され、それが直接 Th17 細胞を誘導、または粘膜固有層に存在する樹状細胞からの IL-1β、IL-6、TGF-β を介して、Th17 細胞の分化が誘導されると考えられています。

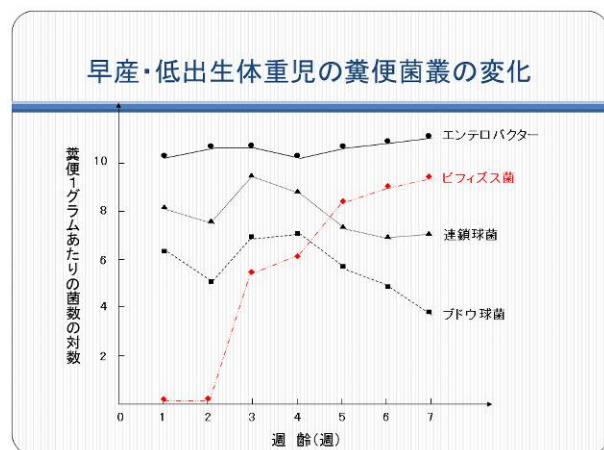
Th17 細胞と同じく CD4 陽性ヘルパー T 細胞のサブセットの一つである制御性 T 細胞は、T 細胞の活動を抑制する制御性の免疫細胞であり、IL-10 などの抑制系のサイトカインを放出し、適切に免疫を制御しています。この制御性 T 細胞も腸内細菌と密接な関連をもつことが知られています。Bacteroides 属はヒトやマウスの腸内細菌叢を構成する代表的な菌の一つですが、その中の Bacteroides fragilis が polysaccharide A の産生を介して、無菌マウスにおける T 細胞の増加や免疫バランスの改善をもたらすことが報告され、その後の解析により Toll-like receptor 2 を介して制御性 T 細胞の分化を誘導することが報告されています。

IgA は粘膜組織における主要な免疫グロブリンサブクラスであり、腸内細菌との密接な関係が知られています。無菌マウスでは IgA 産生細胞が著明に減少していることが明らかとなっており、また、B 細胞が IgA 産生細胞へクラススイッチする際に必須である酵素が欠損したマウスでは、腸内細菌の細菌量が異常に増加することが報告されています。腸内細菌により IgA の産生が誘導される機序としては、細菌由来のフラジェリンが粘膜固有層の樹状細胞に作用してレチノイン酸の産生を誘導し、IgA 産生細胞への分化誘導を促進することが知られているほか、樹状細胞の産生する TNF、iNOS、B cell activating factor (BAFF) などの関与が知られています。

Crohn 病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、腸内細菌叢由来の抗原に対する異常な免疫反応が病態に関与していると考えられていて、小児でも、最近患者数が増加している疾患です。炎症性腸疾患患者においても *dysbiosis* が報告されており、*E coli* の増加や *Bacteroides* および *Firmicutes* の減少が示されています。また活動期潰瘍性大腸炎の生検検体では *Bifidobacterium* の増加、活動期 Crohn 病では *Lactobacillus* の増加がそれぞれ報告されています。また抗菌薬の投与により炎症性腸疾患患者の症状が改善するという報告がある一方で、小児期の抗菌薬投与が炎症性腸疾患のリスク上昇に関連するとの報告もあります。



近年、糞便移植法 (fecal microbiota transplantation 以下 FMT) が注目を浴びています。FMT は健常人の糞便を患者の腸内へ移植し腸内環境を変える治療法であり、現在世界的に取り組まれています。安全であり効果も高いといわれる反面、臨床試験としてさまざまな検討結果がでており、未だ一定のコンセンサスは得られていません。他方、FMT の前処置として抗菌薬の前投与により効果を認めたとする報告もあり、小児においてもその効果が期待されています。FMT は、治療開始のタイミングや投与の間隔あるいは回数などが確立されておらず、また適切なドナーの選定や感染症の伝播の問題も懸念されており、今後の課題として解決していく必要があります。

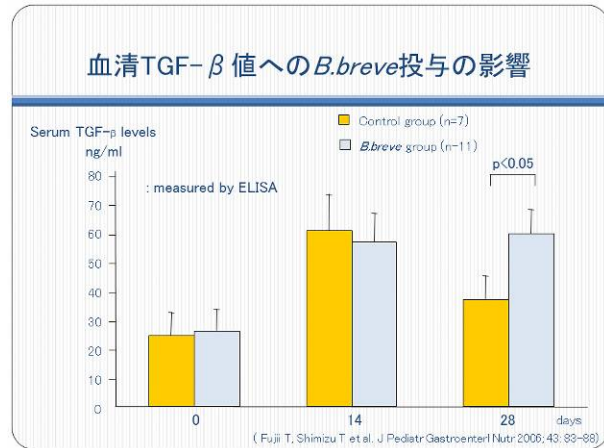


他方、新生児・乳児では腸内細菌叢は形成段階にあり、この時点の未熟な腸内細菌叢への様々な影響は、後の腸内環境や疾病の発症と密接に関係してくる可能性が考えられます。特に早産・低出生体重児においては、病院環境、母乳栄養の確立の遅れ、抗菌薬の使用などの影響により、正常な腸内細菌叢の確立が遅れることから、消化管における免疫学的防御機構の未熟性を伴って、感染症や消化器疾患の発症リスクとなります。そこで、新生児壊死性腸炎や敗血症への予防効果を期待し、腸内細菌叢を改善することを目的に、現在多くの施設でビフィズス菌などのプロバイオティクスの投与が行われるようになってきました。

早産・低出生体重児の免疫能への影響に関する我々の検討では、*Bifidobacterium breve* を投与することにより、生後4週で免疫調節性サイトカインである血清 TGF-β が有意に高値を示し、また、TGF-β の細胞内シグナル伝達分子である Smad 分子の発現においては、Smad3 が有意に増強し、Smad7 の発現が減弱していることから、TGF-β の核内へのシグナル伝達も促進してい

る可能性が示唆されました。TGF- $\beta$ は消化管粘膜上皮の発育に欠かせないサイトカインであるとともにIgAの産生亢進、炎症性サイトカインの産生制御に関わっており、腸管の発育にも重要なサイトカインです。この様に、プロバイオティクスは、免疫学的な発達を介して感染防御に対する作用も有していると考えられています。

以上述べてきましたように、腸内細菌叢と免疫・生体防御との間には密接な関係が存在し、腸内細菌叢の乱れ、いわゆるdysbiosisによって容易に免疫・生体防御機構に異常を来たし、様々な疾患の病因となっていることは想像に難くないと思われます。従って今後は、dysbiosisの予防および正常な腸内細菌叢への誘導などが、様々な小児疾患の予防や治療につながるものと思われます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>