



新生児の腸内細菌叢 —その獲得と種々の病態との関連—

ともたきせいいち
友滝清一

要 旨

近年、腸内細菌叢がヒトのさまざまな病態や疾患と関係していることが次々と報告され、注目を集めている。新生児は腸内細菌叢を「獲得」し「確立」させていく存在であり、新生児における腸内細菌叢についても非常に注目されてきている。新生児期の腸内細菌叢の確立には、分娩様式・栄養内容・在胎期間・抗菌薬の使用など、さまざまな因子が関わっており、早産では正常な細菌叢の確立が難しくなる。それだけでなく、近年、胎児期からすでに母体の影響を受けて細菌叢を獲得している可能性が示唆されている。また、新生児における腸内細菌叢と種々の病態との関連についても、免疫系・代謝・脳機能などをはじめ、さまざまなことがわかってきた。本稿では、新生児において腸内細菌叢がどのように獲得されていき、どのように新生児の生理機構や病態と関係しているのかについて、最新の知見をもとに概説する。

[小児科臨床 74 : 1385, 2021]



KEY WORDS

腸内細菌叢, 新生児, 早産, 胎児, 代謝



はじめに

近年、腸内細菌叢がヒトのさまざまな病態や疾患と関係していることが次々と報告され、注目を集めている。腸内細菌叢から産生されたさまざまな代謝物質が、宿主に対して働きかけ、免疫系や代謝だけでなく、脳の機能にまで密接に関与していることがわかってきている。次世代シーケンサーや質量分析計などの解析装置の発展により、網羅的な解析が可能となったことも、腸内細菌叢の研究を飛躍的に発展させた。

新生児は、出生によってそれまでの「ほぼ無菌的な」環境から、多種多様な菌の存在する環境へとという劇的な環境変化の途中にあり、「細菌叢を獲得していく」という、小児や成人にはない非常に大きな特徴を持っている。「The first 1000 days」と言われるように、生後1000日の腸内細菌叢の獲得が、乳児期だけでなく、その後の健康状態にまで関与する可能性も報

告され^{1)~3)}、新生児期～乳児期の腸内細菌叢の獲得に注目が集まっている。

また、これまで羊水や胎盤は基本的には無菌環境であると考えられていたが、近年胎盤に特定の細菌叢が存在することや、血流や胎盤を通して母体の細菌叢が胎児に移行することなども報告されており、胎児期からすでに母体の影響を受けて細菌叢を獲得している可能性が示唆されている。

まだまだわかっていないことの多い新生児の腸内細菌叢だが、本稿では、新生児において腸内細菌叢がどのように獲得されていき、どのように新生児の生理機構や病態と関係しているのかについて、最新の知見をもとに概説する。



新生児の腸内細菌叢の獲得

新生児は主に出生後から皮膚細菌叢・腸内細菌叢などの細菌叢を獲得していくと考えられてきたが、近

年、胎児期からすでに母体の影響を受け獲得しているという報告が増えてきている。

●胎児期の腸内細菌叢の獲得

破水や子宮内感染がない限り、羊水や胎盤は無菌であると考えられてきた。しかし、2014年にAagaardらが胎盤に特定の細菌叢が存在し、母体の細菌叢が胎盤を通じて胎児に移行しているという報告⁴⁾をして以来、羊水や胎盤も無菌ではないと考えられるようになった⁵⁾。しかし一方、多くの場合で分娩時やサンプル採取・解析時などにコンタミネーションが生じているという説⁶⁾もあり、胎盤に細菌叢が形成されるかどうかについては議論が分かれている。とはいえ、児の胎便と母体の口腔内の細菌叢が類似している⁷⁾ことなどから、血流や胎盤を通して、母の細菌叢の少なくとも一部は胎児に移行していると考えられるようになってきている。胎盤は胎児と母体とを隔てるバリアというだけではなく、胎児と母体を繋ぐコミュニケーションの担い手という側面も持っているのかもしれない。

●新生児期の腸内細菌叢の獲得

出生後、児は多種多様な菌のいる環境に晒されることになる。通常、生後数日は *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia* などの通性嫌気性菌（酸素があってもなくても増殖できる菌）が主体となるが、その後、通性嫌気性菌が酸素を消費することにより、*Bifidobacterium*, *Bacteroides* などの偏性嫌気性菌（酸素があると増殖できない菌）が増殖できるようになりこれらが主体の腸内細菌叢が形成される⁸⁾。偏性嫌気性菌は腸管粘膜のバリアを強化して bacterial translocation を防いだり、短鎖脂肪酸を産生することで病原性を持つ菌の定着を防いだりしていると言われており、児にとって望ましい腸内細菌であると考えられる。

出生後のさまざまな因子が児の細菌叢に影響する。分娩様式・栄養の内容・母児接触・在胎期間・抗菌薬の使用・プロバイオティクス・環境などに加え、遺伝的形質なども影響すると言われている。

〈分娩様式〉

分娩様式（経膣分娩か帝王切開か）が新生児の腸内細菌叢獲得に大きな影響を及ぼすことは、数多くの文献により報告されている^{9)~12)}。経膣分娩で出生した児の細菌叢は、母体の膣細菌叢に類似した *Lactobacillus* spp. を主体とした細菌叢となる⁹⁾。一方、帝王切開分娩で出生した児の細菌叢は、*Staphylococcus* や *Streptococcus* といった皮膚の常在菌を主体とした細菌叢となる¹³⁾。帝王切開で出生した児を追跡した大規模コホートにより、喘息や食物アレルギーが多いこと¹⁴⁾が報告されており、分娩様式が児の細菌叢獲得とその後の健康に影響を及ぼしている可能性も指摘されている。近年、帝王切開で出生した児に母体腔分泌

物を接触させ、分娩様式による細菌叢の差をなくすことを目指す vaginal seeding という方法が報告されている¹⁵⁾。しかし、その安全性と有益性はまだ証明されておらず、推奨されるには至っていない。

〈栄養内容 母乳栄養と人工乳栄養〉

母乳栄養は、新生児の腸内細菌叢の確立において重要な意味を持っており、腸内細菌叢の多様性の獲得に大きく寄与している¹⁶⁾。母乳栄養児の腸内細菌叢は、人工乳栄養児と比較して、*Bifidobacterium* が多い一方で、*Enterobacteriaceae* が少ない。母乳にはヒトミルクロリゴ糖（HMOs）が多く含まれるが、*Bifidobacterium* はこの HMOs を栄養源として利用することができるため、増殖に有利であると考えられている¹⁷⁾¹⁸⁾。また、*Bifidobacterium* は母乳に多く含まれるリゾチームにも耐性を有していることも生存・増殖に有利であると考えられている¹⁹⁾。*Bifidobacterium* が HMOs を消化した際に短鎖脂肪酸が産生されるが、短鎖脂肪酸は腸管内腔の pH を低く保つ作用があり、これによって病原性を持つ菌が定着するのを防いでくれる。

〈抗菌薬の使用〉

抗菌薬投与により腸内細菌叢は大きく乱れるため、新生児期の抗菌薬投与が腸内細菌叢の獲得に大きく影響することは想像に難くない。生後だけでなく、分娩中の母体への抗菌薬投与により、生後すぐの新生児の腸内細菌叢の多様性が減ったり、*Bifidobacterium* が減ったりすることが報告されている²⁰⁾²¹⁾。特に広域なスペクトラムを持つ抗菌薬は、短期的影響のみならず、長期的にも腸内細菌叢に影響を及ぼす²²⁾。動物実験では、生後早期の抗菌薬投与により、成獣に至るまで Th1/Th2 バランスが変化すること²³⁾が報告されており、新生児期～乳児期の抗菌薬投与が長期にわたって免疫能に影響を与えることが示唆された。新生児ではさまざまな理由により抗菌薬投与を受ける必要性が生じることがあるが、可能な限り最小限の投与に抑えることが重要である。

早産児の腸内細菌叢

早産児は、出生後の環境が正期産児とは大きく異なり、細菌叢獲得に大きな影響を受ける。新生児集中治療室に入院するような早産児の腸内細菌叢は、正常児と比べて、正常細菌叢の定着が遅いことや、細菌叢の多様性が乏しくなりやすいなど、特徴が大きく異なることが報告されている。*Bifidobacterium* や *Bacteroides* などの偏性嫌気性菌が減り、*Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella* などの通性嫌気性菌あるいは病原性を持つ菌が増える²⁴⁾。母体への抗菌薬の投与、前期破水や子宮内感染、早期からの母

児分離、児への抗菌薬の使用、新生児集中治療室という環境、臓器の未熟性、帝王切開分娩となる頻度が多いことなど、多くの因子が早産児の細菌叢獲得に影響する²⁵⁾。

早産児の命に関わる合併症として、壊死性腸炎や敗血症が挙げられるが、壊死性腸炎の発症前には *Lactobacillus* が減り、*Escherichia*、*Klebsiella* などが増えるといった腸内細菌叢の変化が見られることが報告されている²⁶⁾。腸内細菌叢の変化が壊死性腸炎や敗血症のバイオマーカーになるのではないかと期待され、研究が進んでいる²⁷⁾。

早産児の細菌叢を正常に保つためにできることとしては、できる限りの母児接触、プロバイオティクスの使用、可能な限り抗菌薬の使用を制限することなどが挙げられる。

新生児における病態と腸内細菌叢との関連

●免疫系

アレルギーや喘息、炎症性腸疾患などと腸内細菌叢との関与が知られている。1歳時に喘息・アトピーに罹患している児の生後3カ月時点での腸内細菌叢は、*Faecalibacterium*、*Lachnospira* などが少なく、短鎖脂肪酸の減少が見られた²⁸⁾。また、これらの減少した菌種を喘息モデルマウスに投与すると喘息症状が改善することも示されたことから、これらの菌種を喘息発症リスクの高い乳幼児へ投与する臨床試験の計画も進んでいる。また、食物アレルギーを持つ乳幼児と健常児の腸内細菌叢が異なること²⁹⁾や、食物アレルギーの発症と生後3～6カ月時の腸内細菌叢とが関連するといった報告³⁰⁾など、食物アレルギーと腸内細菌叢の関連は数多く報告されている。

●代謝

2006年に Turnbaugh らが腸内細菌叢と肥満との関連を報告³¹⁾して以来、成人ではメタボリックシンドロームなど代謝内分泌学的異常への関与も注目されている。肥満症患者の腸内細菌叢では *Firmicutes* の増加と *Bacteroidetes* の減少が見られること³¹⁾³²⁾や、2型糖尿病患者の腸内細菌叢で酪酸産生菌の割合が低いことなど^{33)～35)}、腸内細菌叢の異常とメタボリックシンドロームとの関連はいくつも報告されている。腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸の作用によりインクレチン（小腸内分泌細胞から分泌される消化管ホルモンで、膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を促進したり、脳に作用して食欲を低下させたりする作用を持つ）の分泌が亢進する³⁶⁾。また、プロバイオティクスなどによる腸内細菌叢の改善が、インクレチンを含めた消化管ホルモンの分泌を変化させ、血糖値の安定や肥満改

善をもたらすことなどが報告されており、メタボリックシンドローム発症における腸内細菌叢とホルモン動態の関係に注目が集まっている³⁶⁾。特定の菌種を投与することにより肥満や糖尿病を改善させる試みもすでに始まっており、腸内細菌叢はメタボリックシンドロームの治療標的としても注目されてきている。

早産児は将来のインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの発症リスクが高いことが知られている。また、新生児、特に早産児においては、経腸栄養の確立の過程で、高血糖や低血糖を繰り返すなど、大きな血糖変動が生じることがある³⁷⁾。腸内細菌叢やインクレチン分泌の異常が、大きな血糖変動や将来のメタボリックシンドロームに関連している可能性があると考えられ、我々は早産児・新生児の腸内細菌叢と血糖変動やインクレチンとの関係などについて研究を進めている。

●脳機能

腸内細菌叢と脳機能の関係についても盛んに研究が行われている。腸内細菌叢は自律神経系や免疫応答、代謝産物などを介して脳に影響していることがわかっており³⁸⁾、「microbiome-gut-brain interaction」などと称され、注目されてきた³⁹⁾。小児科領域でも、自閉症スペクトラム障害において腸内細菌叢の多様性が低いことが報告されていたり、動物モデルで注意欠陥多動性障害と腸内細菌叢の関係が報告されている。また、母体の腸内細菌叢の変化が、母体の免疫系を介して児の脳機能や社会性に影響するという報告も相次いでいる^{40)～42)}。新生児の長期神経学的予後と腸内細菌叢の関連についてはまだ報告は多くないが、今後の研究が期待される。

おわりに

新生児における腸内細菌叢の確立と種々の病態との関連について、最新の知見を交えて概説した。新生児・小児期の多様な病態に関与していることが明らかになってきており、新生児期の腸内細菌叢の確立がいかに大切かがうかがえる。しかし新生児の腸内細菌叢についてはまだわかっていないことも多く、今後のさらなる研究が期待される分野である。

【謝辞】

本稿で触れた研究の一部は公益財団法人小児医学研究振興財団平成30年度アサヒグループ食品（和光堂）研究助成金の助成を受けて行いました。

【利益相反】

本稿について、開示すべき利益相反はありません。

- 1) Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, et al. : The first thousand days – intestinal microbiology of early life : establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014 ; 25 : 428-438.
- 2) Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. : Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014 ; 158 : 705-721.
- 3) Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. : How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016 ; 352 : 539-544.
- 4) Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. : The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 237ra65.
- 5) Walker RW, Clemente JC, Peter I, et al. : The prenatal gut microbiome : are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes* 2017 ; 12 : 3-17.
- 6) de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. : Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature* 2019 ; 572 : 329-334.
- 7) Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. : Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 2014 ; 9 : e90784.
- 8) Henderickx JGE, Zwittink RD, van Lingen RA, et al. : The preterm gut microbiota : an inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. *Front Cell Infect Microbiol* 2019 ; 9 : 85.
- 9) 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 U S A* 2010 ; 107 : 11971-11975.
- 10) Rutayisire E, Huang K, Liu Y, et al. : The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life : a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016 ; 16 : 86.
- 11) Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. : Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 4997.
- 12) Mitchell CM, Mazzoni C, Hogstrom L, et al. : Delivery mode affects stability of early infant gut microbiota. *Cell Rep Med* 2020 ; 1 : 100156.
- 13) Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. : Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17 : 690-703.
- 14) Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. : Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015 ; 135 : e92-e95.
- 15) 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.
- 16) Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, et al. : Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome* 2016 ; 4 : 68.
- 17) Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, et al. : A microbial perspective of human developmental biology. *Nature* 2016 ; 535 : 48-55.
- 18) Kitaoka M, Tian J, Nishimoto M. : Novel putative galactose operon involving lacto-N-biose phosphorylase in *Bifidobacterium longum*. *Appl Environ Microbiol* 2005 ; 71 : 3158-3162.
- 19) Minami J, Odamaki T, Hashikura N, et al. : Lysozyme in breast milk is a selection factor for bifidobacterial colonisation in the infant intestine. *Benef Microbes* 2016 ; 7 : 53-60.
- 20) Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, et al. : Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture based techniques. *J Pediatr* 2010 ; 156 : 20-25.
- 21) Jauregui F, Carton M, Panel P, et al. : Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 5184-5188.
- 22) Langdon A, Crook N, Dantas G. : The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016 ; 8 : 39.
- 23) Oyama N, Sudo N, Sogawa H, et al. : Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T (H) 1/T (H) 2 balance toward T (H) 2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 153-159.
- 24) Arboleya S, Binetti A, Salazar N, et al. : Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol* 2012 ; 79 : 763-772.
- 25) Lee JK, Hern Tan LT, Ramadas A, et al. : Exploring the role of gut bacteria in health and disease in preterm neonates. *Int J Environ Res Public Health* 2020 ; 17 : 6963.
- 26) Claud EC, Keegan KP, Brulc JM, et al. : Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013 ; 1 : 20.
- 27) Berkhout DJC, Niemmarkt HJ, de Boer NKH, et al. : The potential of gut microbiota and fecal volatile organic compounds analysis as early diagnostic biomarker for necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 12 : 457-470.
- 28) Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. : Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 307ra152.
- 29) Ling Z, Li Z, Liu X, et al. : Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014 ; 80 : 2546-2554.
- 30) Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. : Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 138 : 1122-1130.
- 31) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. : An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444 : 1027-1031.
- 32) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. : Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 ; 444 : 1022-1023.
- 33) Qin J, Li Y, Cai Z, et al. : A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012 ; 490 : 55-60.
- 34) Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. : Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013 ;

- 498 : 99-103.
- 35) Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, et al. : Gut dysbiosis and detection of “live gut bacteria” in blood of Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014 ; 37 : 2343-2350.
 - 36) Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. : TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009 ; 10 : 167-177.
 - 37) Mizumoto H, Kawai M, Yamashita S, et al. : Intraday glucose fluctuation is common in preterm infants receiving intermittent tube feeding. *Pediatr Int* 2016 ; 58 : 359-362.
 - 38) Sampson TR, Mazmanian SK. : Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17 : 565-576.
 - 39) Niemarkt HJ, De Meij TG, van Ganzewinkel CJ, et al. : Necrotizing enterocolitis, gut microbiota, and brain development : role of the brain-gut axis. *Neonatology* 2019 ; 115 : 423-431.
 - 40) Kim S, Kim H, Yim YS, et al. : Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature* 2017 ; 549 : 528-532.
 - 41) Shin Yim Y, Park A, Berrios J, et al. : Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation. *Nature* 2017 ; 549 : 482-487.
 - 42) Powell CM. : Neuroscience : Mum's bacteria linked to baby's behaviour. *Nature* 2017 ; 549 : 466-467.

Microbiota in neonates : acquisition and association with various conditions

Seiichi Tomotaki

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Recently, it is reported that microbiota is associated with various human physiology and pathophysiology, such as immune system, metabolic system, and neurological function, and microbiota is receiving a lot of attention. Neonates “acquire” and “establish” microbiota. Evidence is increasing that the infants' initial microbiota has already acquired by maternal transmission before birth. Establishment of neonatal microbiota is influenced by various factors, and to establish normal microbiota in preterm infants is difficult. The findings about the role of neonatal microbiota are increasing. This article provides an overview on the acquisition of neonatal microbiota and association between neonatal microbiota and various conditions.

Key Words : microbiota, neonate, preterm, fetus, metabolic

