

栄養管理研修会

腸内細菌叢と脳腸相関  
~コロナ禍において免疫機能を見直そう~

2021年1月23日 14:00-16:00

東京女子医科大学 小児科  
永田 智

栄養管理研修会  
利益相反状態の開示

演者氏名： 永田 智  
所 属： 東京女子医科大学 小児科

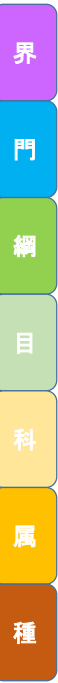
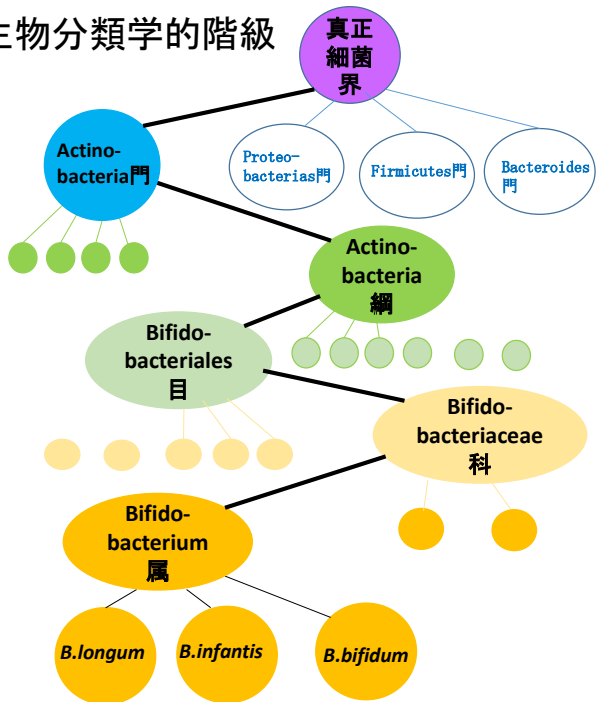
開示すべき利益相反状態はありません。

# 本日のお話し

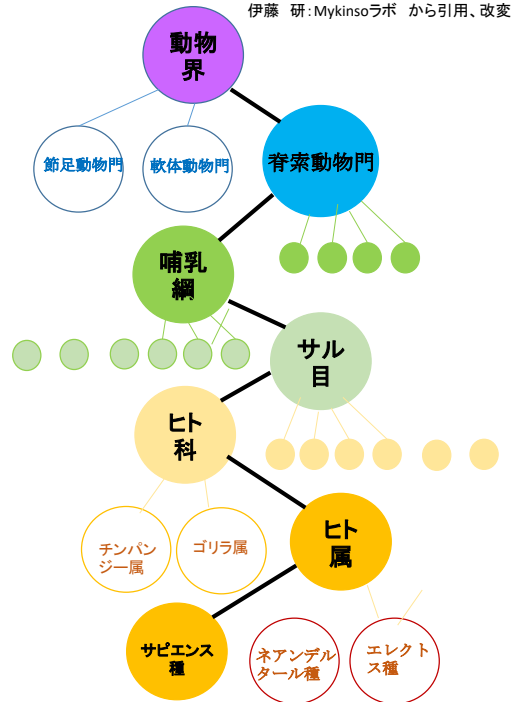
## 1. 腸内細菌について

### ① 分類

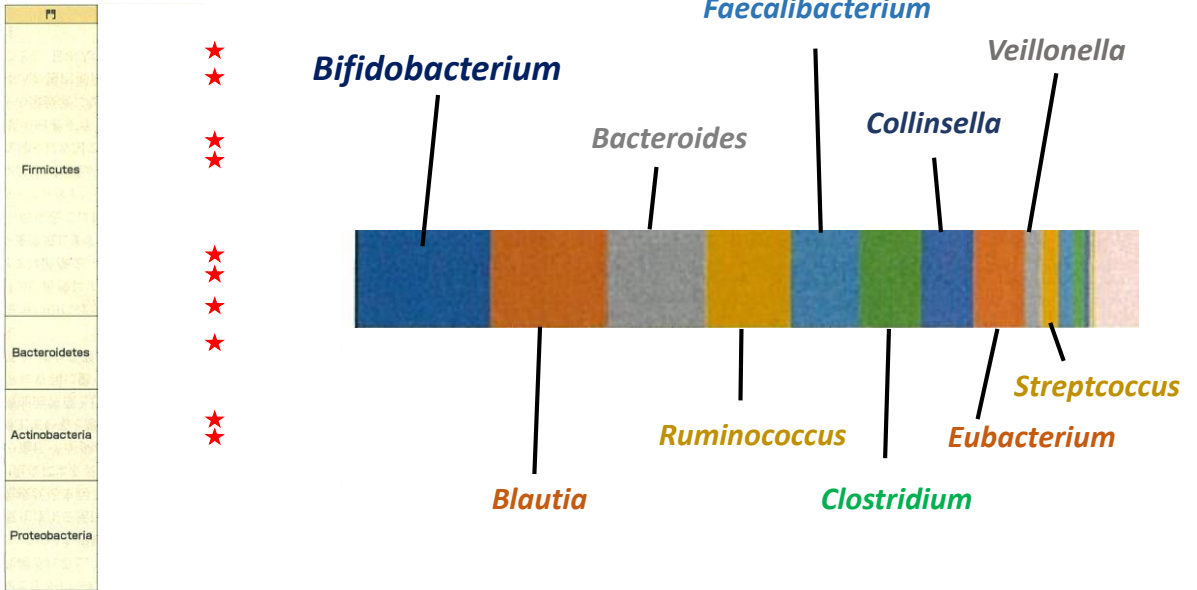
#### 生物分類学的階級



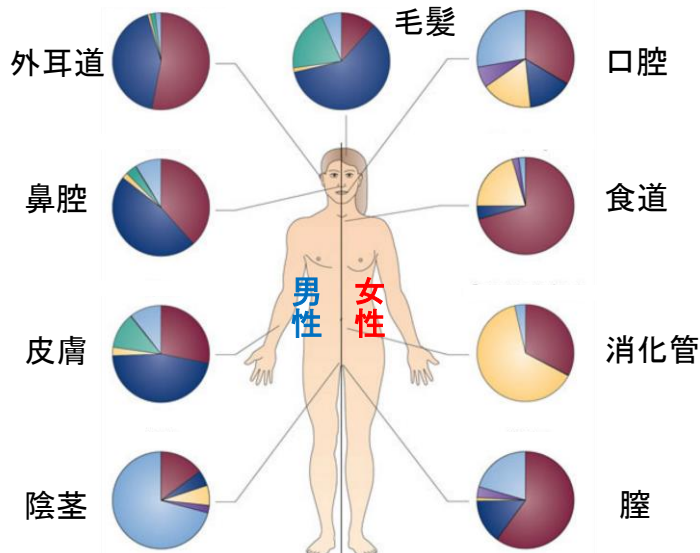
伊藤 研: Mykinsoラボ から引用、改変



# ヒトの腸内細菌叢の構成



# ヒトにおける常在菌の分布



## 本日のお話し

### 1. 腸内細菌について

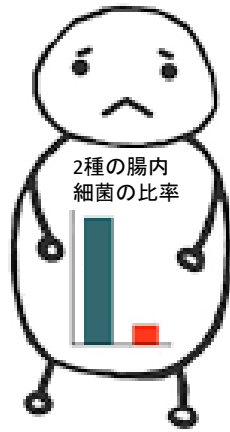
#### ② 測定法

## 腸内細菌叢の分析法

	利点	欠点
①菌特異的プライマーを用いたPCR法	<ul style="list-style-type: none"><li>・特定の細菌の増減がわかる</li><li>・定量性に優れている</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・細菌叢の構成をみることができない</li><li>・遺伝子情報の不十分な細菌は解析できない</li></ul>
②メタゲノム解析（次世代シーケンサー）	<ul style="list-style-type: none"><li>・細菌叢の構成をみることができ</li><li>・遺伝子情報の不十分な細菌の解析も可能</li></ul>	評価に耐えられるデータベースが十分ではない

肥満

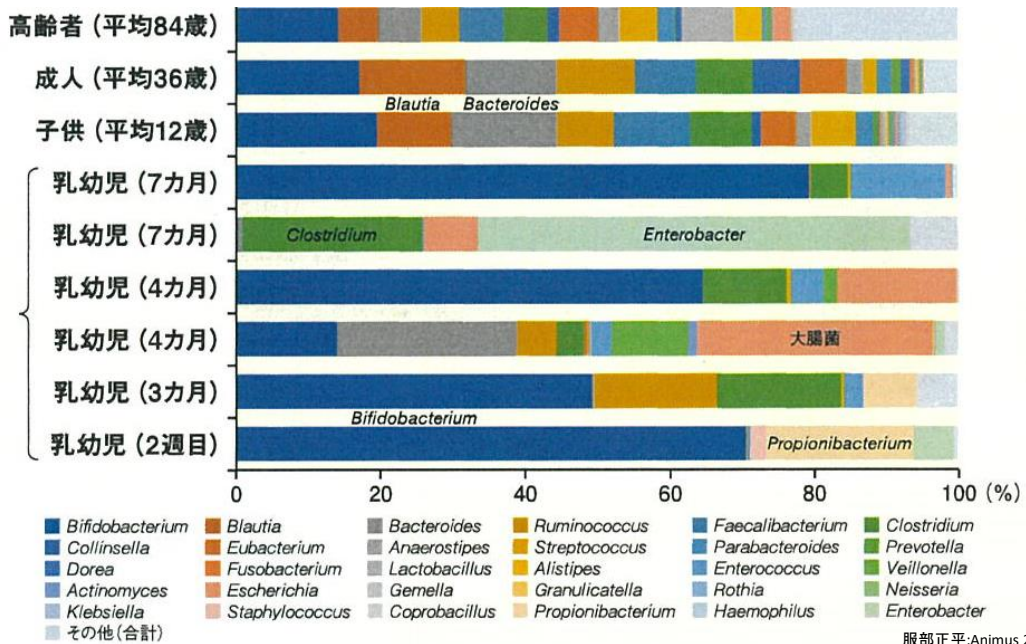
健常



Firmicutes ■  
Bacteroidetes ■

Ley, R.E. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2005; Nature 2006 より引用、改変

年齢別の腸内細菌叢の構成の移り変わり



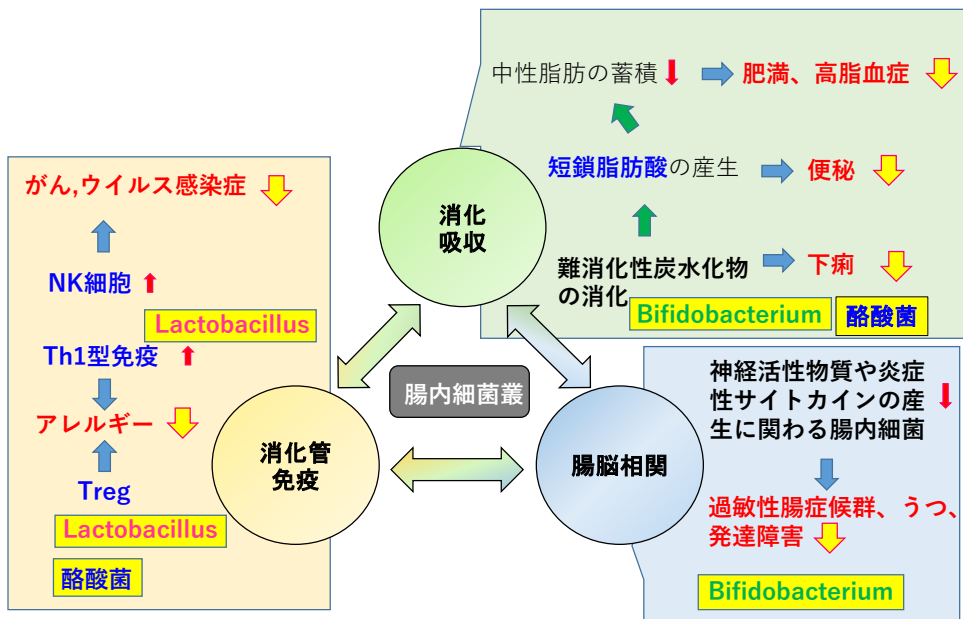
服部正平:Animus 2018 No.97 より引用

# 本日のお話し

## 1. 腸内細菌について

### ③ はたらき

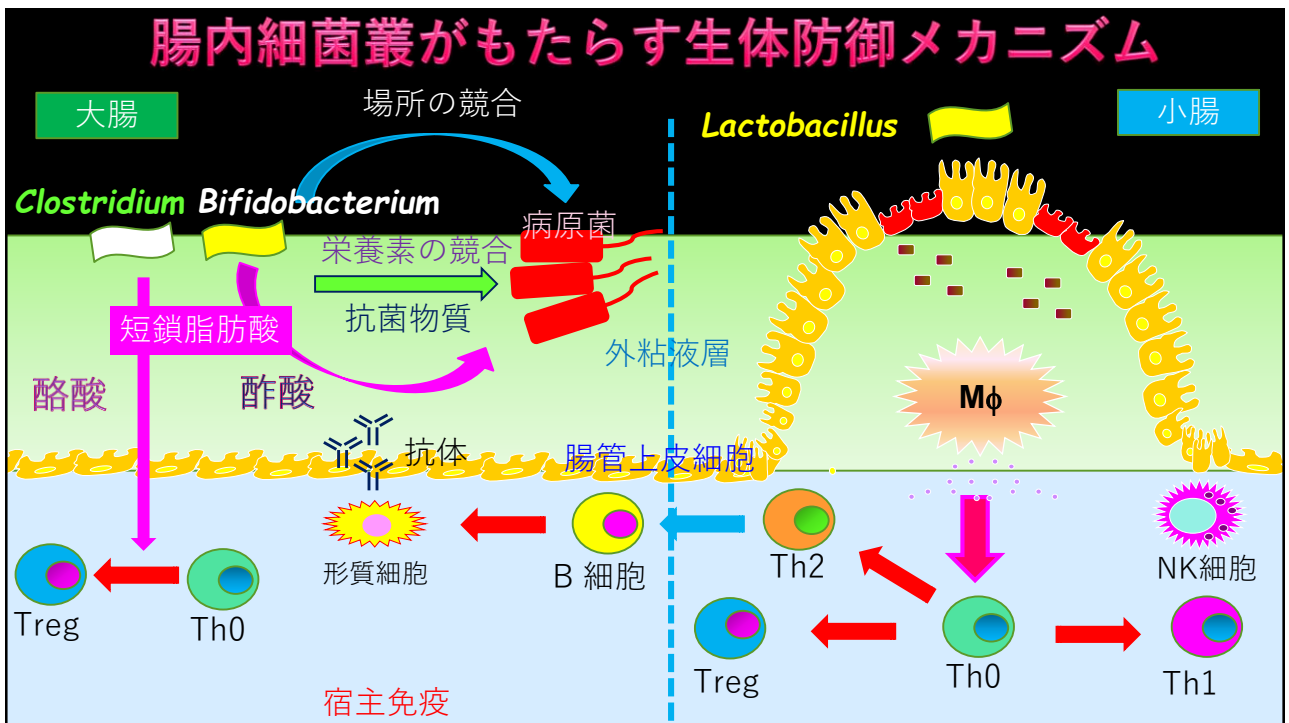
#### 消化管の3つの柱と腸内細菌叢の関り



# 本日のお話し

## 2. 腸内細菌と感染症

### ① 腸内細菌と宿主感染防御

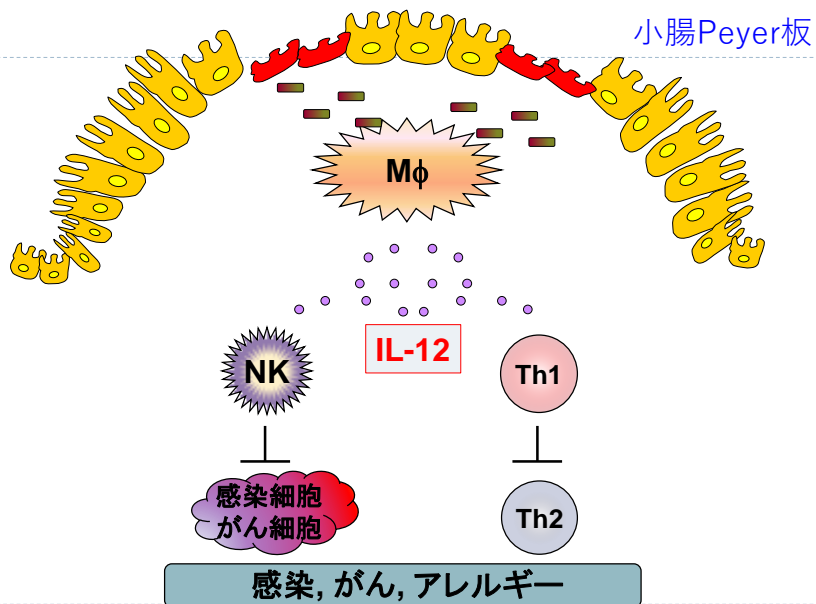


# 本日のお話し

## 2. 腸内細菌と感染症

### ② 腸内細菌とウイルス感染症

### プロバイオティクスの免疫調節作用



Shida K, Nanno M & Nagata S. *Gut Microbes* 2:109-14, 2011



## プロバイオティクスとは？

▶ 乳酸菌やビフィズス菌のように、腸内細菌のバランスを改善することにより、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物 (Fuller, 1989)

### 主な プロバイオティクス

#### 乳酸桿菌： *Lactobacillus*



*L.casei*  
*L.rhamnosus* (LGG)  
*L.gasseri*  
*L.paracasei*  
*L.reuteri*  
*L.fermentum*  
*L.acidophilus*

#### ビフィズス菌： *Bifidobacterium*

*B. breve*  
*B. infantis*  
*B. bifidum*  
*B. longum*  
*B. lactis*



腸球菌： *Enterococcus faecium*  
乳酸球菌： *Streptococcus faecalis*  
糖化菌： *Bacillus mesentericus*  
酪酸菌： *Clostridium butyricum*  
酵母： *Saccharomyces boulardii*

LACTOBACILLUSとBIFIDOBACTERIUMの差

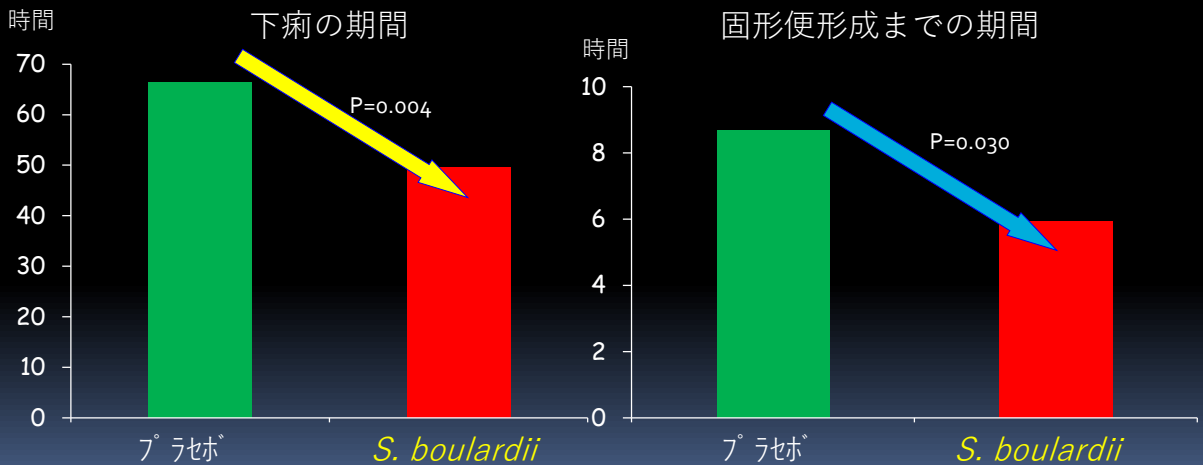
い

	乳酸桿菌 <i>Lactobacillus</i>	ビフィズス菌 <i>Bifidobacterium</i>
分類	グラム陽性桿菌 <b>通性</b> 嫌気性菌	グラム陽性桿菌 <b>偏性</b> 嫌気性菌
分子系統	<b>Firmicutes 門</b>	<b>Actinobacteria 門</b>
生息部位	小腸優位に存在	大腸優位に存在
生息数	$10^{5-6}$ /糞便1g	$10^9-10^{10}$ /糞便1g
抵抗性	胃酸、胆汁に <b>抵抗性</b>	胃酸、胆汁に <b>弱い</b>
主要産生	(L型)乳酸主体	酢酸主体
免疫作用	<b>Th1型優位</b>	ほとんどない?
副産物	Bacteriocins 過酸化水素	ビタミンB群

プロバイオティクスと下痢  
急性下痢



年齢：3-59m (平均31m), n = 108, 5日間

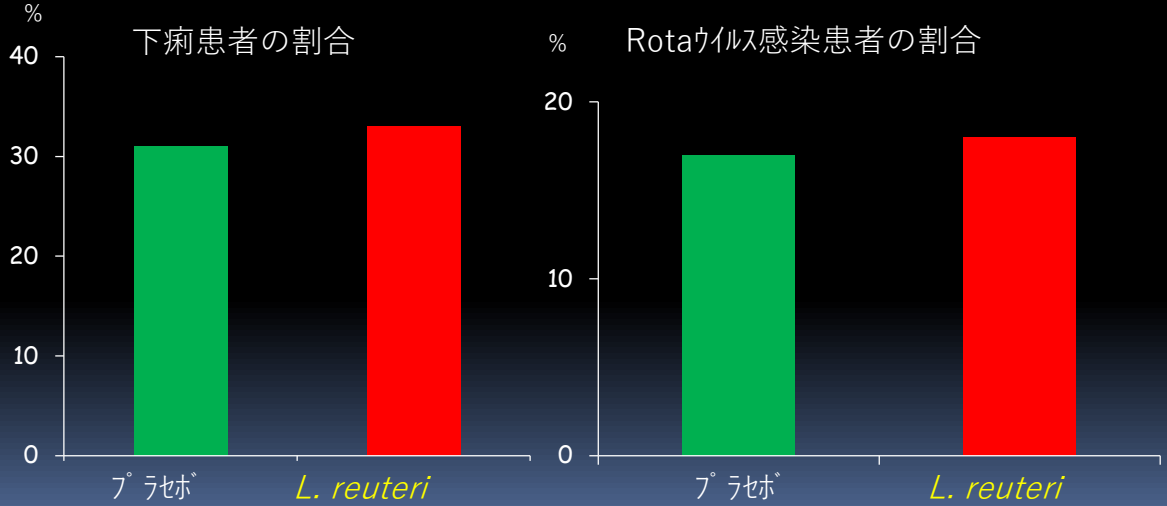


Riaz M, et al. Indian J Pediatr 2012;79:478-482

# プロバイオティクスと下痢 院内感染性下痢

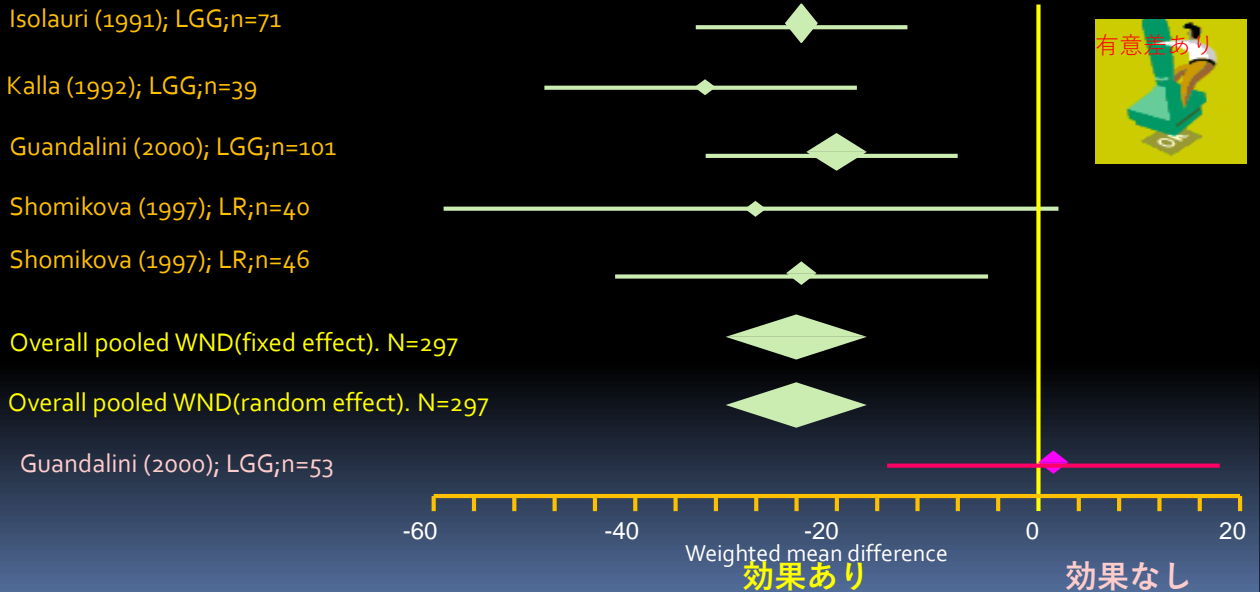


年齢：1-48m (平均11m), n = 106, 7-8日間投与



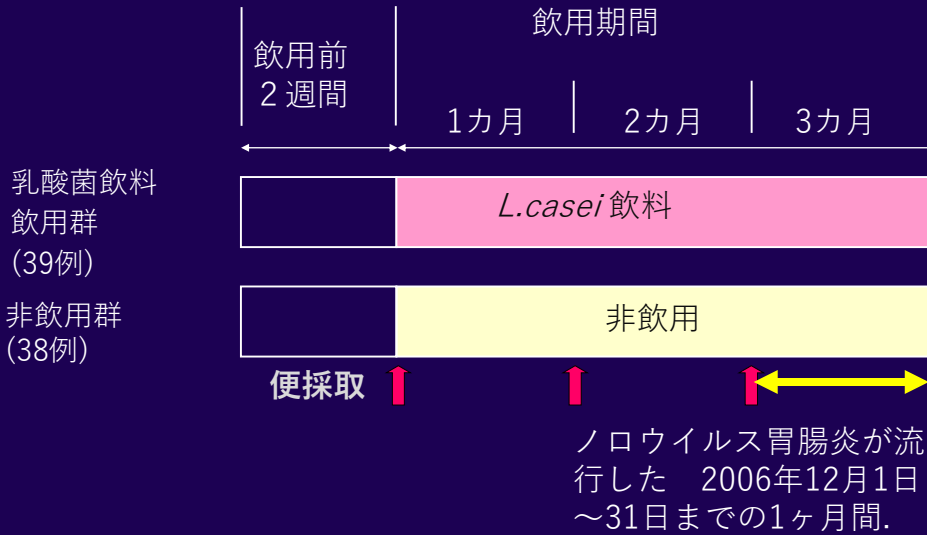
Wanke M, et al. J Pediatr 2012;161:40-43

# ロタウイルス腸炎に対するプロバイオティクスの効果に関するメタ解析 (Szajewska H, et al. JPGN 33:S17-S25, 2001.)

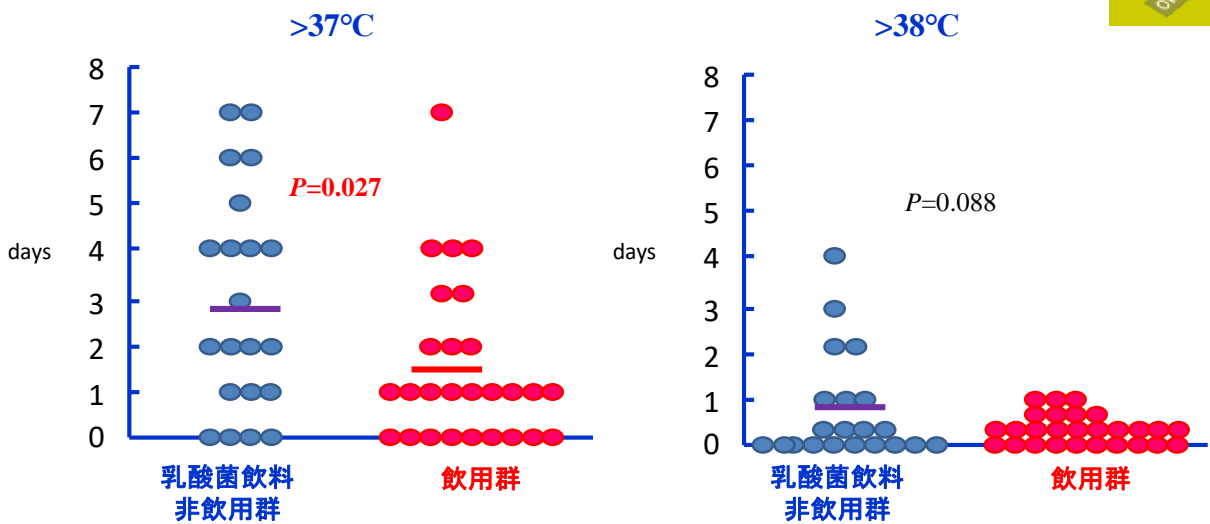


# 方法

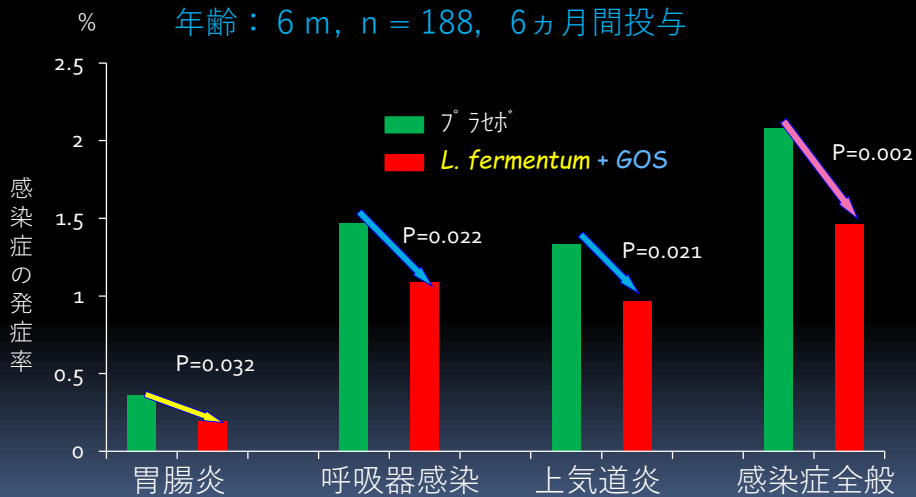
## ノロウイルス性胃腸炎へのかかりやすさ (Open試験)



## ノロウイルス胃腸炎による発熱期間



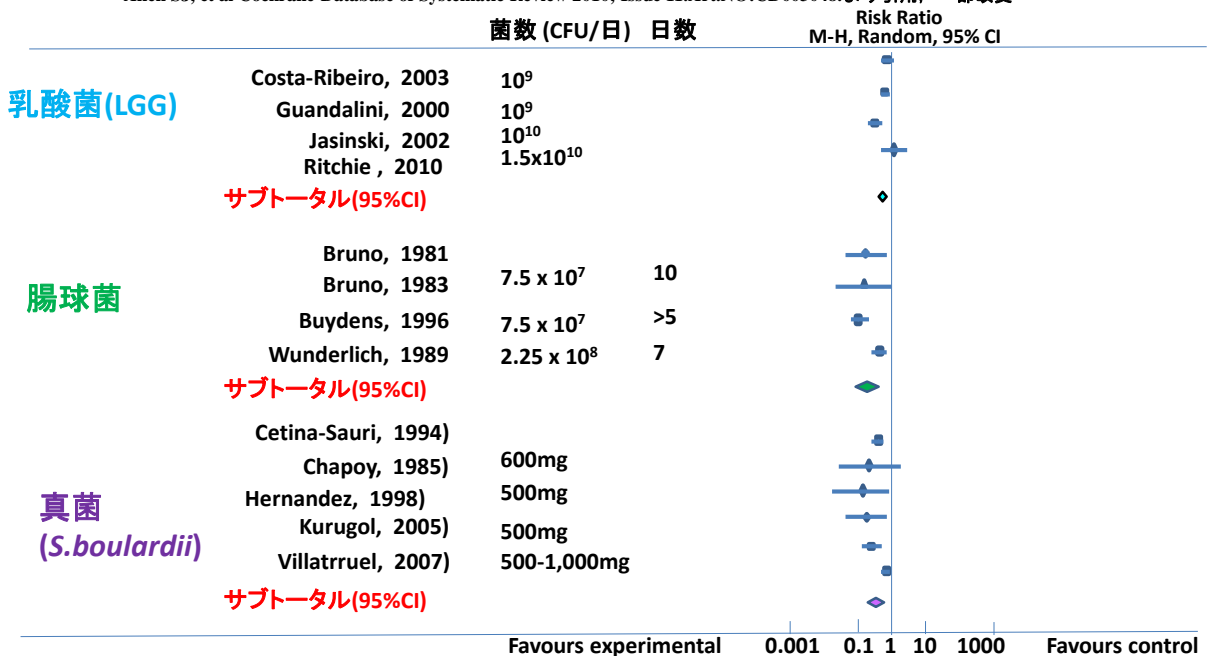
シンバイオティクス（プロバイオティクス+増殖因子）と感染症  
腸管、気道、感染症全般



Maldonado J, et al. JPGN 2012;54:55-61

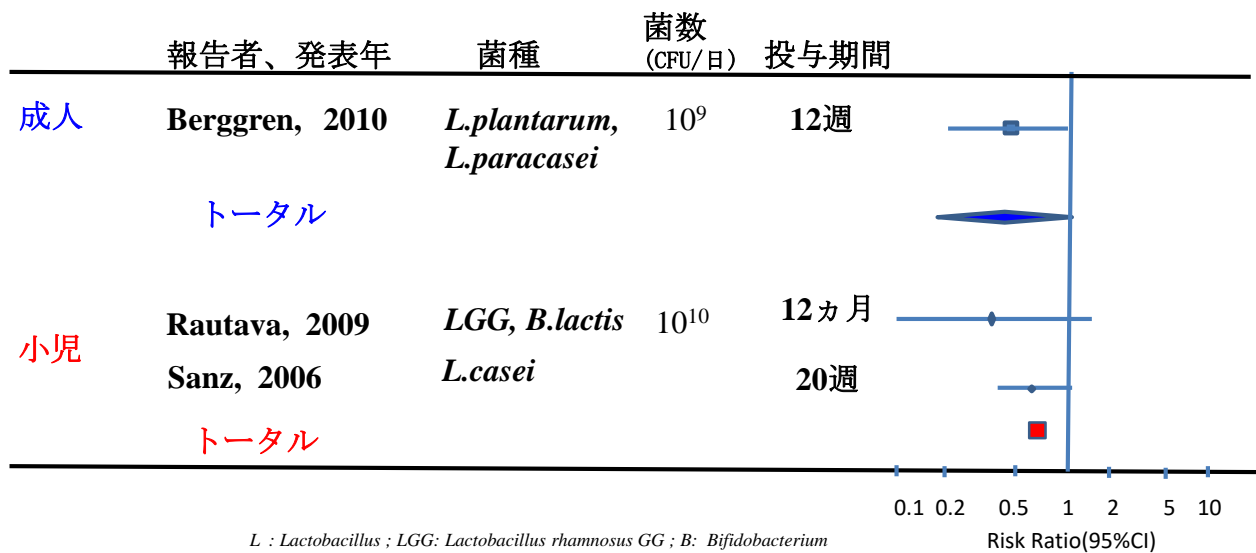
プロバイオティクスが小児の感染性の急性下痢に与える影響を調べたRCTのメタアナリシス

Allen SJ, et al Cochrane Database of Systematic Review 2010; Issue 11.Art.NO:CD003048.より引用、一部改変



プロバイオティクスの成人・小児の急性上気道炎の罹患回数に与える影響に関するメタアナリシス

Hao Q, et al, Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; CD006895より引用、改変

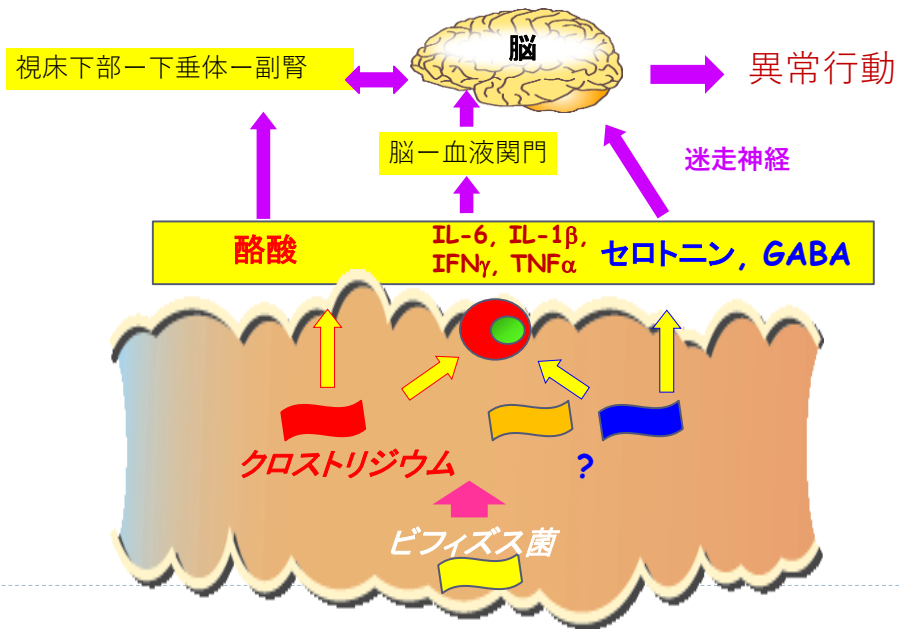


## 本日のお話し

### 3. 腸内細菌と脳腸相関

#### ① 脳腸相関とは

## 発達障害を抑制する腸内細菌



## 本日のお話し

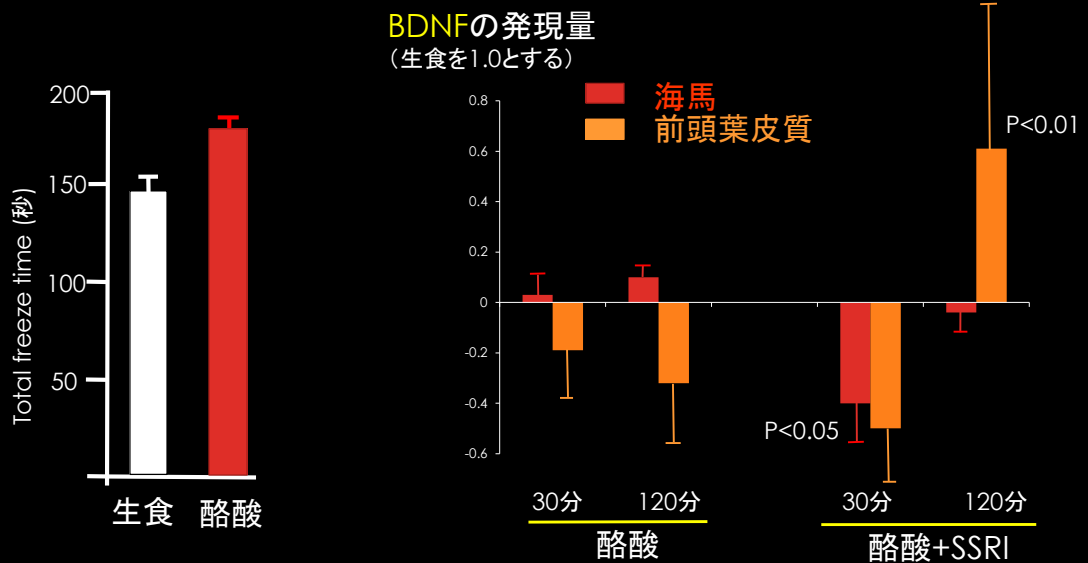
### 3. 腸内細菌と脳腸相関

#### ② 腸内細菌と脳腸相関

# プロバイオティクス と うつ



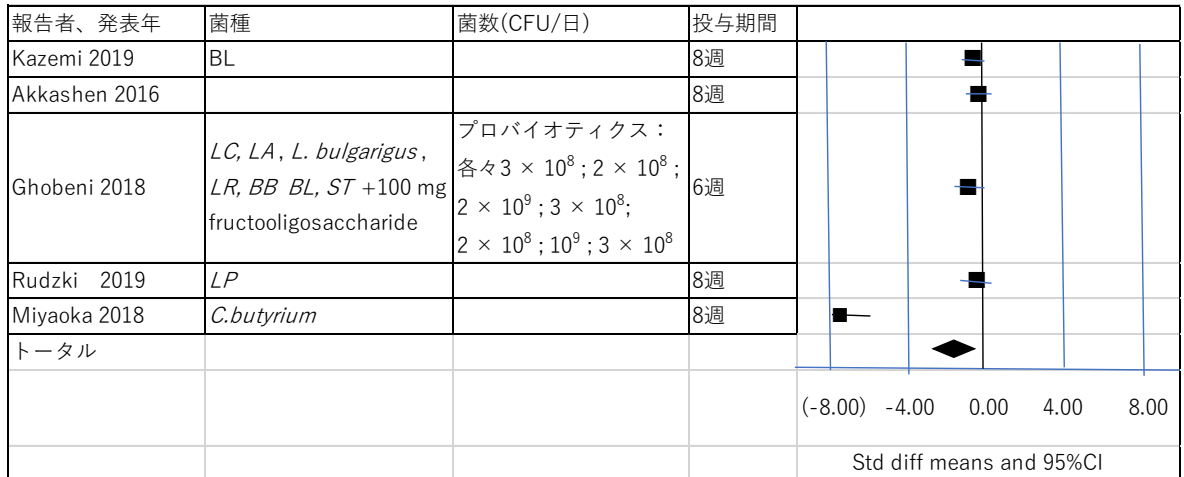
酪酸はマウスの前頭葉のbrain-derived neurotropic factor(BDNF)の発現を増強してうつ病を抑える (Frederick A et al. Biol Psychiatry 2007;62:55-64)





## プロバイオティクスの一部はうつにより影響を与える

(Sanada K, et al, Journal of Affective Disorder 2020;266:1-13より引用、一部改変)



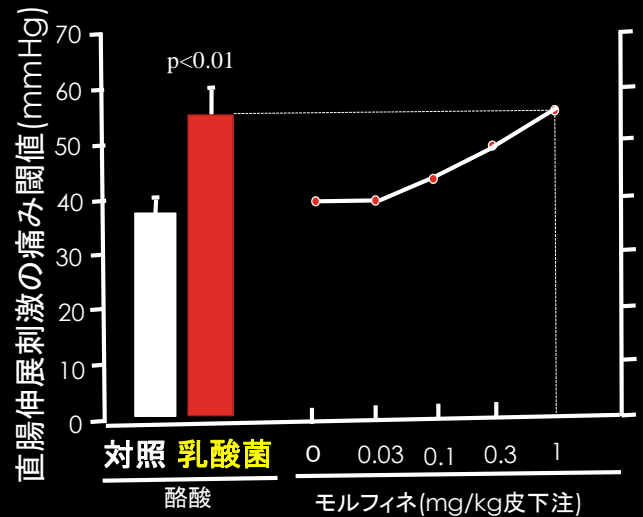
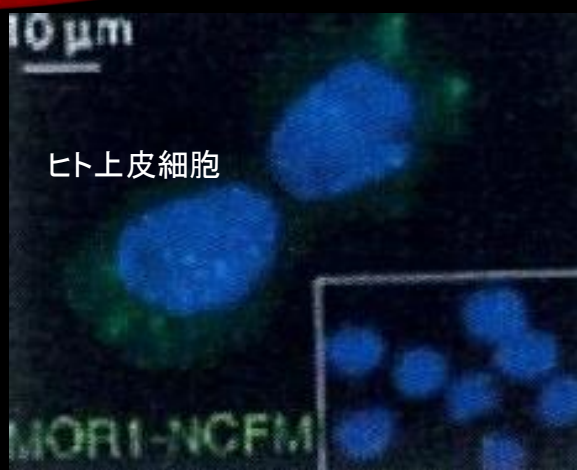
▶ B: *Bifidobacterium*; L: *Lactobacillus*; LA: *L. acidophilus*; LC: *L. casei*; LR: *L. rhamnosus*; LP: *L. plantarum*; BB: *B. bifidum*; BL: *B. longum*; ST: *S. thermophilus*; C: *Crostridium*

プロバイオティクス と  
夜泣き



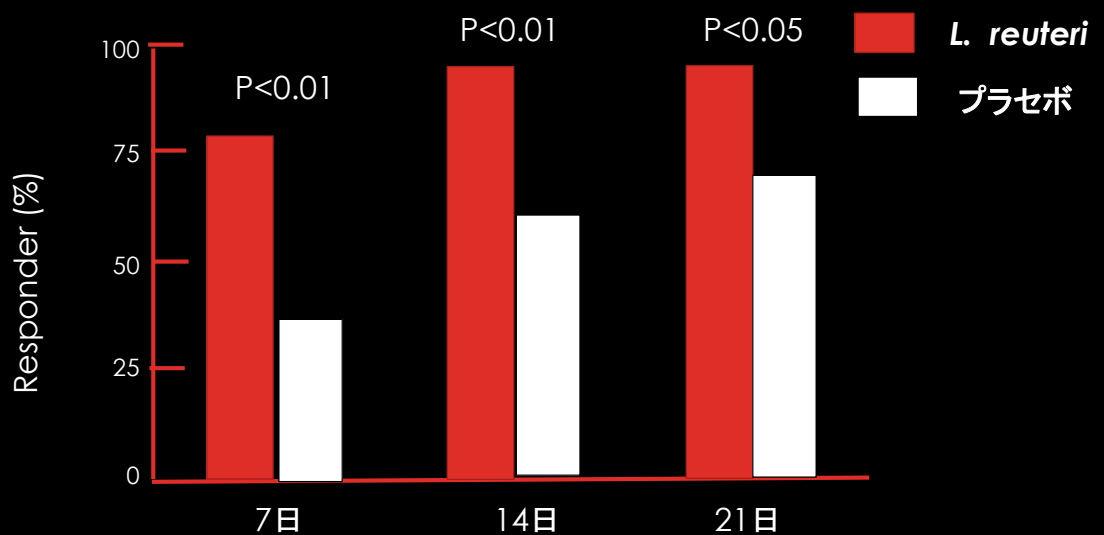
## Lactobacillus acidophilusはオピオイドμ受容体を介して腸管の疼痛を抑制する

(Rousseaux C. et al. Nat. Med. 2007;13:35-37)



## Lactobacillus reuteriは乳児の腸疝痛による夜泣きを和らげる効果を持つ

(Savino F. et al. Pediatrics. 2010;126:e526-33.)



プロバイオティクスの中には乳児の夜泣きにより影響を与えるものもある  
 (Cochraneレビュー: Ong TG et al. 2019: CD012473. より引用, 一部改変)

報告者、発表年	菌種	菌数(CFU/日)	投与期間	
Baldasarre 2014	<i>LP, LA, LB, BB, ST</i>	$9 \times 10^{11}$	母体 出産前4週 + 生後4週	
Kukkonen 2008	<i>LGG, BB, Propionibacterium freudenreichi + 0.8gGOS</i>	$8 \sim 9 \times 10^9$	母体: 出産前4週 出生児: 生後6ヵ月まで	
Partty 2013	<i>LGG</i>		母体: 出産前4週; 母乳授乳なら生後も 出生児: 生後6ヵ月まで	
トータル				
				0.002 0.1 1 10 500
				Risk Ratio(95%CI)

LA: *L. acidophilus*; LB: *L. bulgaricus*; LP: *L. plantarum*; LGG: *Lactobacillus rhamnosus GG*; BB: *B. bifidum*; ST: *S. thermophiles*; GOS: ガラクトオリゴ糖



プロバイオティクス と  
認知症



プロバイオティクスの一部は、**Alzheimer病**と**MCI(軽度認知障害)**の認知機能により影響を与える

(Deng H.Aging 2020 vol.12 N0.4 より引用、一部改変)

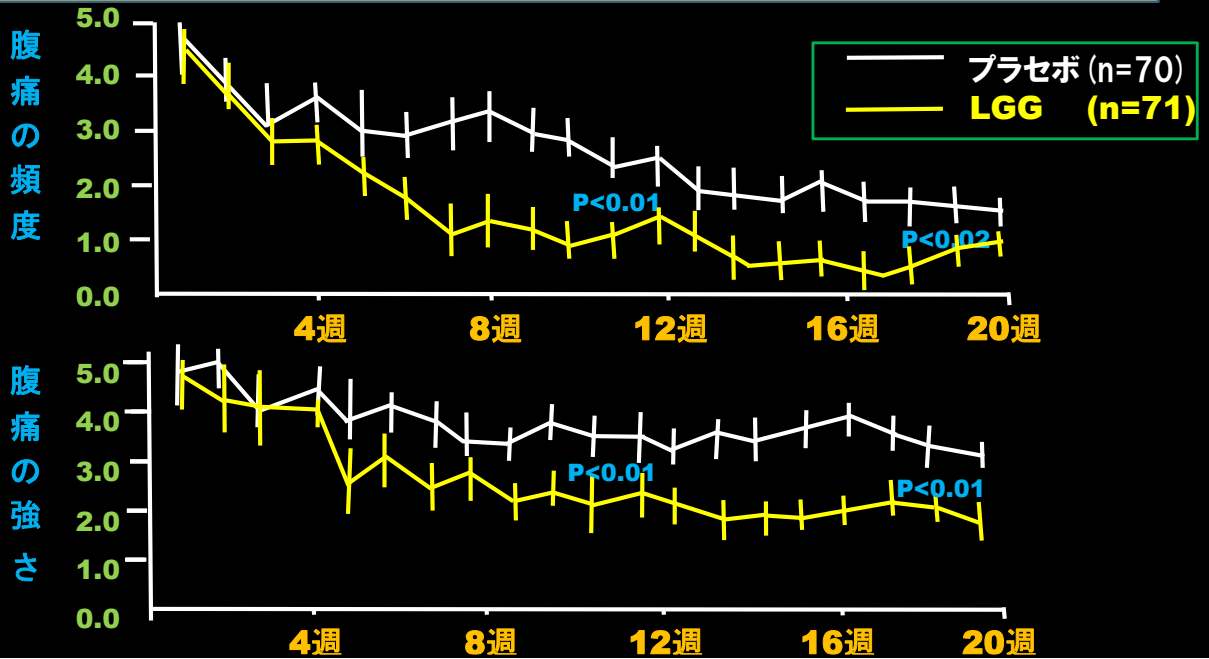
発表者、年	菌種	菌数(CFU/日)	投与期間	
Akbari 2016	LA, LC, BB, L.fermentum	$8 \times 10^9$	12週	
Tamitaji 2018	LA, BB, BL	$6 \times 10^9$	12週	
Agahi 2018	LF, LP, BL, LA, BB, BL	$3 \times 10^9$	12週	
Kobayashi 2019	BB	$>2 \times 10^{10}$	12週	
Hwang 2019	LP	$>10^{10}$	12週	
トータル				

L: Lactobacillus; LA: L. acidophilus; LB: L.bulgaricus ; LC: L. casei; LF: L. fermentum; LP: L.plantarum ;LGG: Lactobacillus rhamnosus GG; BB: B.bifidum; BL: B.longum

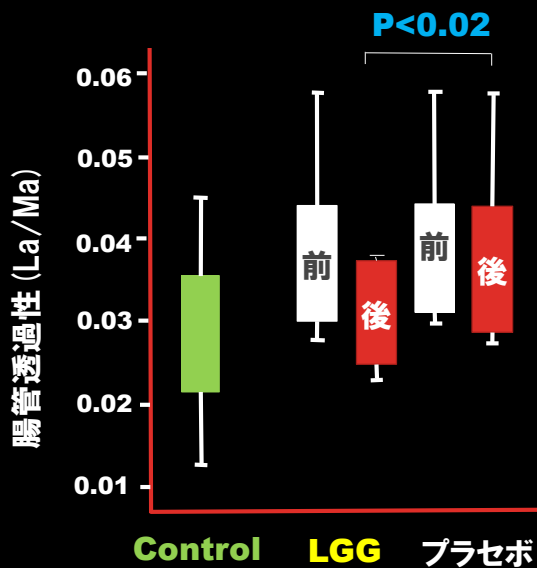
プロバイオティクス と  
過敏性腸症候群



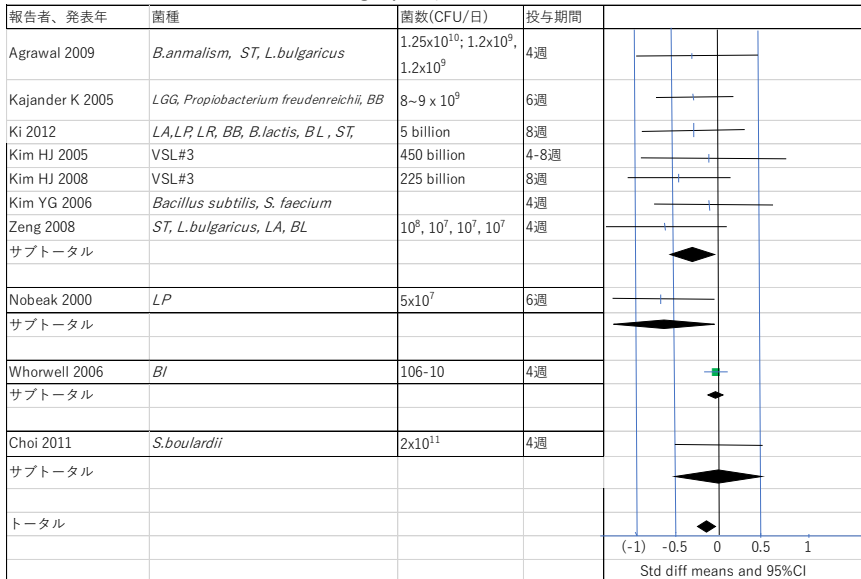
LGGの過敏性腸症候群への効果 (Francavilla R et al. Pediatr 2010;126:e1445-e1452)



LGGの過敏性腸症候群への効果の機序 (Francavilla R et al. Pediatr 2010;126:e1445-e1452)



プロバイオティクスの一部は、**過敏性腸症候群**により影響を与えるものもある  
 (Niu HL, Xiao JY International Journal of Surgery 75(2020);75:116-127 より引用、一部改変)



*B*: Bifidobacterium; *L*: Lactobacillus; *S*: Streptococcus; *LA*: *L. acidophilus*; *LR*: *L. rhamnosus*; *LP*: *L. plantarum*; *LGG*: *Lactobacillus rhamnosus GG*; *BB*: *B. bifidum*; *BL*: *B. longum*; *BI*: *B. infantis*; *ST*: *S. thermophilus*; *S*: *Saccharomyces*

## 本日のお話のまとめ

### 腸内細菌と脳腸相関

- 乳酸菌, 酪酸菌, ビフィズス菌の中には、ウイルス感染症の緩和に有用な菌株が存在する。
- これらの菌の中には、脳腸相関を介して、うつ、乳児の夜泣き、認知症、過敏性腸症候群などを和らげる効果をもつ菌株が存在する。

お わ り

ご静聴ありがとうございました

栄養管理研修会  
2021年1月23日