

イラストレーション●小波田えま
illustration by Ema Konamida

プロバイオティクスはなぜ腸内に“定着”しないのか

東京農業大学生命科学部分子微生物学科
動物共生微生物学研究室教授

野本康二

健康な個体の腸内フローラを構成する多様な微生物群の種類や数、バランスは比較的安定に維持されていると考えられている。食事など健康状態に影響するさまざまな因子がこの恒常性の維持に重要である。一方で、乳酸菌飲料などに含まれるプロバイオティクスは「生きて腸に到達する」ことを標榜しているが、その多くは、摂取後に腸に到達したのち、腸内で定着あるいは増殖することなしに便中に排泄されてしまう、いわゆる通過菌である。腸管常在性の細菌群は、“定着抵抗性(CR)”という仕組みに基づいて外在性の微生物の腸内定着を阻害することが知られている。「我々の内在性の腸内フローラが有する、外在性微生物の腸内定着や内在性の微小なポピュレーションレベルの微生物の異常増殖に対する抵抗性」と理解されているCRの概念は1950年代に提唱されているが、近年の腸内微生物や宿主因子(腸管上皮や免疫機構)^{*1,2}の分子生物学的研究の進展も相まって、CRが再注目されている^{*3,4}。

生体防御能の脆弱な低出生体重児では腸管に侵入した日和見病原菌による感染症に至る危険性が高いため、臨床では、これを未然に防ぐために生後早期にビフィズス菌(プロバイオティクス)が腸内投与される^{*5}。この場合、腸に送り込まれたビフィズス菌が不完全な腸内フローラのCRを補完するように一時的に腸管内に定着し、産生された酢酸など有機酸の抗菌作用や腸管上皮バリア機能の改善により、新生児を日和見菌の異常増殖や感染症から守ると考えられている。その後、児の成長とともに、通常多様な菌群からなる腸内フローラが構築され、CRの獲得に至る。筆者も研究を共にしたことのある慶應義塾大学の気鋭の腸内フローラ研究者である金倫基博士のグループでは、最近、新生児マウス腸内に含まれる嫌気性菌の一部(嫌気性のクロストリディウム菌群)に、サルモネラ菌やシトロバクター菌といった腸管病原菌の腸内増殖や感染症を阻害する作用のあることを報告している^{*6}。週齢が進んだマウスや成熟マウスの腸内細菌ではこの作用は消失してしまうことから、生後早期の正常な腸内フローラ構築に基づくCRが重要であることが示唆されている。

成人においてもCRの意義は大きい。腸内の日和見病原菌である*C. difficile*の異常増殖を伴う抗生物質誘導下痢症



(CDAD)の患者に健康者の便微生物を移植すること(便微生物移植:FMT)により症状が改善されることは以前にも紹介したが、FMTが有効性を発揮するために、移植された健康者の腸内微生物群がCDAD患者腸内フローラのCRの破たんを補完することが重要と考えられる。炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎やクローン病:IBD)は元来、西欧諸国に多い疾病とされてきたが、本邦における発症もこのところ上昇の一途をたどっている。IBDにおける腸内フローラ異常も報告されており、IBD患者におけるFMTの有効性についての臨床研究も実施されている^{*7,8}。

CRを司るメカニズムは未だ不明な点が多いが、腸内微生物の栄養源でもある食事、腸内微生物間の相互作用、宿主である我々の免疫機構など、多くの因子が係わっていると考えられている。近年では、異常な状態の腸内フローラの回復能を示す“Resilience(復元力)”という言葉も学術的に用いられるようになってきている。これらの概念を健康と絡めて理解する場合、相対的な変化や比較のみにとどまらずに、数値に置き換えて定量的に評価するための適切なバイオマーカーの設定が必要と考えられる。また、今後のプロバイオティクスやプレバイオティクスの研究において、安全性の観点も含めて、外から摂取した微生物の腸内定着性を追求することで、健康の維持増進とリンクする腸内フローラの改善やCRの強化につながる可能性がある。 H

CR: Colonization Resistance CDAD: Clostridium difficile Associated Diarrhea FMT: Fecal Microbiota Transplantation
IBD: Inflammatory Bowel Disease

- *1 Bohnhoff M, et al., The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse's intestinal tract to Salmonella infection. *Antibiot Annu*, 3:453-455, 1955-1956.
- *2 Van Der Waaij D, et al., Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)*, 69:405-411, 1971.
- *3 Lawley TD, et al., Intestinal colonization resistance. *Immunol*, 138:1-11, 2012.
- *4 Buffie CG and Pamer EG, Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*, 13:790-801, 2013.
- *5 Kitajima H and Hirano S, Safety of Bifidobacterium breve (BBG-01) in preterm infants. *Pediatr Int*, 59:328-333, 2017. doi: 10.1111/ped.13123.
- *6 Kim YG, et al., Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens. *Science*, 356:315-319, 2017. doi: 10.1126/science.aag2029.
- *7 Ishikawa D, et al., Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 23:116-125, 2017. doi: 10.1097/MIB.0000000000000975.
- *8 Weingarden AR and Vaughn BP, Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*, 8: 238-252, 2017. doi: 10.1080/19490976.2017.1290757.
- *9 Lozupone CA, et al., Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489:220-230, 2012. doi: 10.1038/nature11550.