



シリーズ 腸内細菌叢「入門から臨床まで」

# 腸内細菌叢～赤ちゃんから大人まで

Intestinal flora ~ before cradle to senescence

はま だ り お なが た さとる  
濱 田 理 鳳<sup>1)</sup> : 永 田 智<sup>2)</sup>  
Rio HAMADA Satoru NAGATA

## 要旨

腸内細菌叢には二重構造があることが知られている。一つが、「keystone taxa」で出生直後より新生児腸管に棲息しはじめ2歳くらいまでに定着し一生ほぼ不変のもの、もう一つが、食事内容などに含まれ外来性に腸管内に侵入する「通過菌」である。両者ともに宿主の健康に影響を与えるものであるが、そのグランドデザインは、早くも胎児期に始まることが知られている。生直後、腸管内に定着し始める keystone taxa は、Peyer 板など腸管リンパ装置を形成し粘膜免疫の基礎ができあがる。*Bifidobacterium* は、生後1か月前後に、母乳など乳の増殖因子の助けを得て、最優勢の腸内細菌に育ち、その細胞壁成分が乳児腸管の制御性T細胞 (Treg) の産生を促す。離乳が始まると、Treg の産生は酪酸菌に任せ、*Bifidobacterium* は最優勢菌の座を明け渡す。自閉症スペクトラムの動物実験では、母体の腸内細菌叢の偏りが、胎児期、授乳期の乳児の遺伝子発現に影響を与えて発症を促すと考えられるものもあり、母体栄養の重要性が叫ばれている。

## はじめに

腸内細菌叢は、ヒトの常在菌の99%以上を占め、その9割以上が大腸に存在し、その数はヒトの体細胞数をも凌ぐという。さらに遺伝子数は、ヒトの体細胞のそれよりはるかに豊富で、およそ人体が作るタンパクをすべて理論的には生成できるといわれている。まさに「もう一つの臓器」と揶揄されるにふさわしい存在である。しかし、その研究は、ヒトの細胞に関する研究に比べ、残念ながら立ち遅れているといわざるを得ない。臓器移植を扱う多くの臨床医は、ヒトの臓器の代替となる移植片そのものには着目はしても、その臓器特有の常在菌がどうのというところまでは、およそ目配りはできないであろう。しかし、臓器を常在菌まで含めて一つの臓器と考えれば、移植片の完全

な生着には常在菌の適切な保全も考慮に入れることが当たり前の未来がやがて来るかもしれない。

この章では、そのような常在菌の代表選手である「腸内細菌叢」にスポットを当てて、胎児期から老年期にいたるまでの形成・構築の流れを述べ、その時々宿主との相互作用についても考察する。

## I. 胎児期の腸内細菌叢

かつて、羊水は無菌といわれ、胎児に腸内細菌叢など存在しないと信じ続けられてきた。しかし、子宮は腔と解剖学的につながっていて、腔には独特の腔液細菌叢があることを考えれば、これらの細菌の上行性伝播により、子宮内に細菌が達していることから、次に挙げる羊水細菌叢が報告されている<sup>1)</sup>。

1) 東京女子医科大学病院 卒後臨床研修センター

2) 東京女子医科大学病院 小児科/同大学医学部 小児科学分野  
☎162-8666 東京都新宿区河田町8-6

1) The Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University

2) Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Hospital/

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tokyo Women's Medical University  
(8-6 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666)

### 1. 羊水細菌叢について

羊水細菌叢のバランスはある程度決まっており、望まない細菌が台頭すれば、流産、死産が増加することが知られ、これを調節しているのが *Lactobacillus gasseri* であろうことも推測されている<sup>2)</sup>。胎児は羊水を嚥下しているゆえ、胎児の腸内細菌叢といてよいものがあるとすれば、それは羊水細菌叢とほぼイコールであると推測される。

### 2. 出生後の腸内細菌叢のグランドデザイン

最近の研究で、胎児期に腸内細菌叢の構築に関わる重要な作業が進められていることがわかった。母体の腸内細菌叢を貪食した樹状細胞は胎盤を通過することはできないが、その情報を IgG 抗体に載せて胎盤を通過し胎児側に送ることで、母親の腸内細菌叢の情報は、着々と胎児の胸腺を刺激しているという<sup>3)</sup>。出生児の腸内細菌叢は、たまたま外来的に腸管にたどり着いた細菌群によって偶発的に作られるわけではなく、母体の腸内細菌叢を参考に構築されているのかもしれない (図 1A)。

### 3. 母体の口腔内管理の重要性

以上は、出生後の腸内細菌叢の構築に関するファクターについてであるが、それ以外にも妊娠中に胎児を見舞う生菌刺激として無視できないものがある。それは母体の口腔内細菌の存在で、一種の菌血症を起こして、胎盤を介して胎児側にたどり着くものがあることが報告された<sup>4)</sup>。もちろんこれは、予期せぬイベントであり、菌血症の程度によっては、胎児の生存を危ぶむケースがあることは想像できる。母体の口腔内管理が重要であることを示すものである。

## II. 新生児期

分娩方法は経膣分娩と帝王切開に大別されるが、それぞれについて、出生時の腸内細菌叢の構築には差があるものとみられる。

### 1. 経膣分娩児

経膣分娩児はほぼ例外なく、産道通過時に母体の膣分泌物を嚥下するので、膣内の細菌は出生児の腸管に達し、最初の腸内細菌叢が作られることが予想される。現に、生後1週までは、膣分泌物に生着し

ていた *E.coli*、*Staphylococcus* 属などが主体の最優勢の腸内細菌叢が形成されることが報告されている<sup>5)</sup>。

### 2. 帝王切開児

帝王切開児は、産道を通らずに出生するため、母体の膣分泌物を嚥下できない。しかし、胎児は、妊娠中に膣分泌物細菌叢に出会っていることから、生後、外来性に入ってくる雑多の細菌の中から、なじみのある膣分泌物細菌と同種のを優先的に受け入れるものと考えられる (確固たる証明はまだなさそうである)。

### 3. Keystone taxa の棲着

これら膣分泌物に由来する *E.coli*、*Staphylococcus* 属は、出生児の腸管に最初に棲着する「腸内細菌叢の定礎となるもの」という意味から、「keystone taxa (キーストーン タクサ)」と呼ばれている。近年、これらの細菌が新生児期以降はヒトの腸内細菌叢に占める割合が少ないながらも、生涯に渡ってヒトの腸管上皮細胞の近くに存在し、重要な役割を演じると推察されている。正しく棲着していない個体では、将来的な疾患の発症に関与すると考えられる<sup>6)</sup>。

#### 1) 腸管リンパ装置 (GALT) の成熟 (図 1B)

まず重要なことが、Peyer 板に代表される GALT の成熟である。*E.coli*、*Staphylococcus* 属という面々をみてよい印象を受ける臨床医はまずいないであろう。適度に病原性がある雑多な細菌である。新生児もそう捉えて、腸管免疫の要である GALT を急いで作り始める。明らかに悪いことはしないが、怪しそうな輩が家の周りをうろついていれば、自宅の防犯設備を整えようとするのに似ている。

#### 2) ヒトの生存に関わる代謝

上述のように善玉の細菌という印象の薄い keystone taxa であるが、実はヒトの生存に必要な基本的な代謝を行っているのではないかと推測される<sup>7)</sup>。グリコーゲンや脂肪組織の貯蓄が不十分な新生児期は、血糖や血圧を上昇させ、中性脂肪を貯蓄する方向性をもつ腸内細菌叢が備わっている方が有利である。これらの細菌は、成人期で高血糖、高血圧、高脂血症に晒される毎日では盛んに代謝を行う必要はなく、おとなしくしているのであろう。代わって、のちに出てくる「通過菌」が、血糖低下、血圧低下、脂肪燃焼を担ってくればよいということになる。

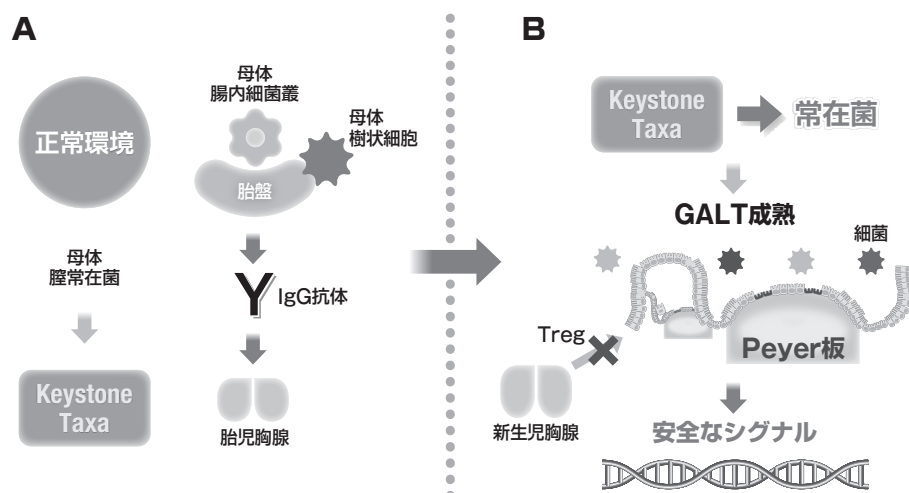


図1 腸内細菌叢の構築

A: 胎児期、B: 生直後

胎児期に胎児は母体腸内細菌叢の情報を受取っているが、実際に腸管への生着が始まるのは、生直後である。

文献3)を参考に作成

(図1は巻末カラーで掲載しています)

#### 4. *Bifidobacterium* の台頭

*Bifidobacterium* 属の細菌は、生後1週間を過ぎたあたりから、*E.coli*、*Staphylococcus* 属の細菌数を凌ぐ勢いで腸内にて増殖をはじめ、新生児にはたちまちに最優勢となる。この理由は、乳、とくに母乳中の *Bifidobacterium* 増殖因子の影響と推定される。とくに母乳中の特異的なオリゴ糖であるフコシルラクトースを代謝できる *Bifidobacterium* は効率的に酢酸を産生するため、腸内の pH は下がり、*E.coli*、*Staphylococcus* 属の細菌は生育できなくなる<sup>8)</sup>。また酢酸は、酪酸のように制御性 T 細胞 (Treg) の産生には関与しないが、T 細胞の過度な活性化を抑制するという<sup>9,10)</sup>。加えて、*Bifidobacterium* は、自らの細胞壁に存在する  $\beta$ -グルカンが、新生児の腸管上皮の Toll-like receptor 2 を刺激して腸管産生型の Treg の産生を誘導していることがわかった<sup>11)</sup>。

### Ⅲ. 授乳期

前述したように、新生児期の腸管内の *Bifidobacterium* 属は、それ自体が Treg 産生誘導能をもつが、これは授乳期もこの現象が続くと考えられる (図 2A)。

#### 1. GALT の機能

Keystone taxa の刺激により成熟過程の GALT は、授乳期においても、「粘膜防御」と「免疫寛容」の両者の機能をもつ<sup>12)</sup>。

##### 1) 粘膜防御 (図 3)

この免疫防御の主役になるものは分泌型 IgA である。GALT の代表である Peyer 板と末梢の腸間膜リンパ節においては、その振る舞いは異なる。Peyer 板は、表面に絨毛がほとんどないドーム型の構造のリンパ濾胞であるが、腸内細菌は、管腔内の細菌抗原 (PAMPs: pathogen-associated molecular pattern molecules) として、M 細胞よりドーム下に控える CD103+ 細胞のパターン認識受容体 (PRRs: pattern recognition receptors) に検知される。同樹状細胞は、リンパ濾胞に遊走する性質を有しており、ここで数多ある B 細胞のプールを用いて、表面にその腸内細菌特異的 IgM 抗体を有する B 細胞 (IgM+B 細胞) を T 細胞の存在下に抗原特異的 IgA+B 細胞にクラススイッチする。この IgA+B 細胞はリンパ濾胞を出て、末梢の消化管組織に遊走し、そこで形質細胞に分化して、抗原特異的 IgA 抗体を産生する。この IgA 抗体は S 鎖を獲得すると二量体になり、分泌型 IgA 抗体として管腔内に分泌される。抗原特異的 IgA 抗体であるため、該当する細菌抗原に結合する

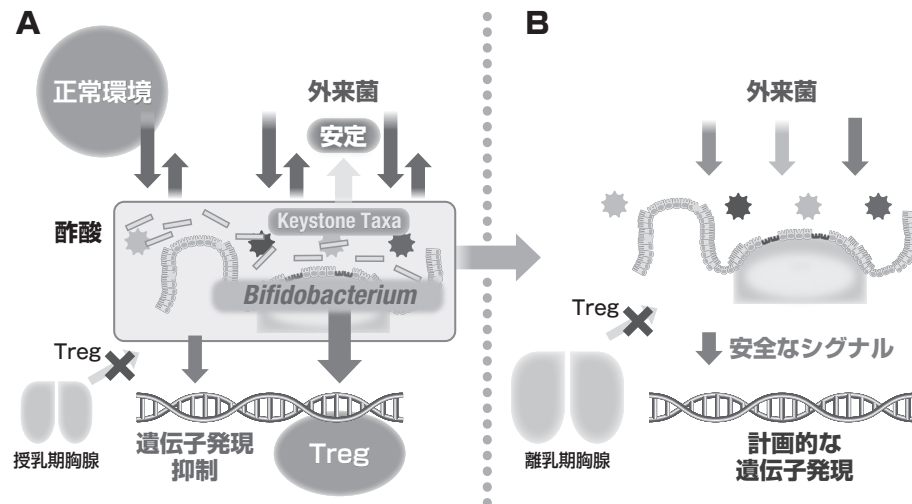


図2 腸内細菌叢の構築

A: 授乳期、B: 離乳後

授乳期は、*Bifidobacterium* が腸内最優勢菌となり Treg 産生を誘導、離乳期では GALT が成熟し、外来菌を広く受け入れることができる。

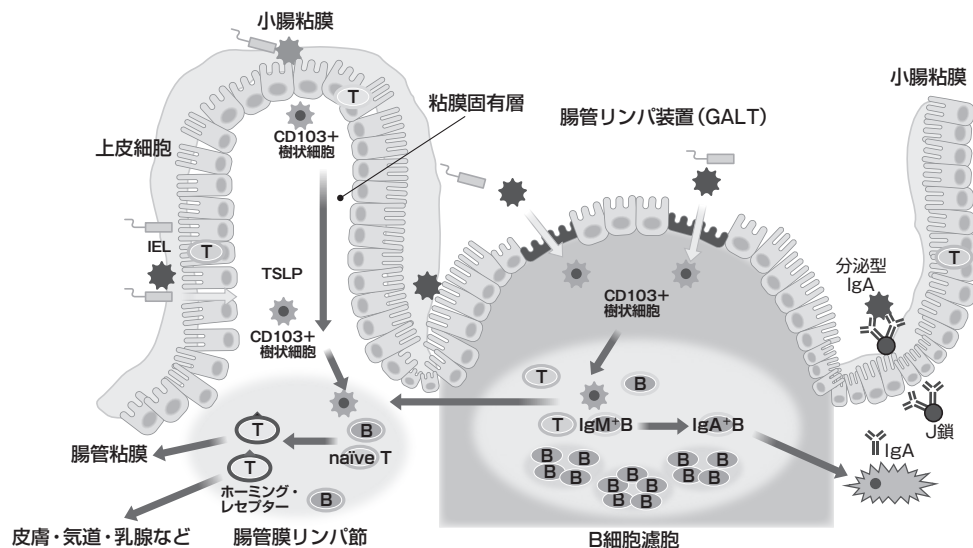


図3 腸管リンパ装置 (GALT) を主体とした粘膜防御

GALT は「粘膜防御」と「粘膜寛容」の機能を持つ。

「粘膜寛容」において CD103<sup>+</sup> 樹状細胞は局所の Treg の産生を、CD103<sup>+</sup> 樹状細胞はホーミングレセプターを介して全身粘膜の Treg の産生に与る。

文献 12) を参考に作成

(図2、図3は巻末カラーで掲載しています)

ことにより、その腸内細菌は宿主の腸管上皮に近づけなくなり管腔内を浮遊する。またこの抗原情報は、全身の粘膜系にホーミングを介して情報共有されるが、後述の「腸間膜リンパ節の機能」で概説する。

## 2) 免疫寛容

こちらの免疫応答の主役は、CD103-CX3+CR1+

樹状細胞で、同細胞は免疫寛容対象の食物抗原などに対して自ら Interleukin (IL)-10 を産生して Treg を産生し、過剰に反応することを回避する。また、この免疫寛容の抗原情報も、上記と同様に、腸間膜リンパ節に CD103<sup>+</sup> 樹状細胞が移動することにより、Foxp-3 陽性・抗原特異的メモリータイプの

Treg の全身の粘膜系へのホーミングを介して情報共有される。このように、一般に食物抗原に対する免疫応答は、GALT により抑制される方向に誘導されるといえる<sup>12)</sup>。

## 2. アレルギー疾患、自己免疫疾患の発症との関連

何らかの原因により、*Bifidobacterium* が腸内にいて最優勢菌にならない、または keystone taxa の棲着遅延により GALT の成熟が妨げられると、Treg の積極的な産生環境が損なわれ、アレルギー疾患や自己免疫疾患が発症しやすい素地ができあがると推定される<sup>6,7)</sup>。

生後は、GALT 以外の末梢の腸管組織でも、担当する免疫応答細胞による粘膜防御、免疫寛容は働いているが、乳児期に GALT が発達している理由は、管腔の抗原を積極的に取り込んでメモリー T 細胞の成熟を図る時期であるからであろう。末梢腸管組織における免疫応答については、「成人期」の項で概説する。

## IV. 離乳期以降

離乳期以降は、keystone taxa は安定的に棲着し、GALT の十分な成熟、胸腺の安定的な成熟の時期であるため、*Bifidobacterium*、酢酸にそれぞれ依存した Treg の産生、T 細胞の不活性化はもはや不要になる。

### 1. *Clostridium*、*Bacteroidetes* の台頭

そうなれば腸管粘膜は、さまざまな外来細菌に対応が可能になってくる。事実、離乳食を開始することで、さまざまな外来細菌が腸管に流れ込み、食事内容に応じた個人差の大きな成人型腸内細菌叢に変化を遂げていく（図 2B）。しかし、通性嫌気性菌には病原性の高いものが多いので、それらの細菌が台頭しないよう、偏性嫌気性の腸内環境が保たれることが必要とされる。多くの成人の最優勢菌は、*Clostridium*、*Bacteroides* 属の細菌と報告されている<sup>5)</sup>。

### 2. 通過菌層の形成

これらの細菌は、keystone taxa のように決して定着することはできず、通過菌として存在すること

に注意されたい。この腸管粘膜に常在菌として定着できない現象は、「colonization resistance」という用語で知られている。前述した通り、腸管に生後より安定的に棲着する keystone taxa が、宿主の生存に必要な血糖・血圧の上昇や脂肪貯蔵に機能するのに対し、「通過菌」はこれらと相反した機能を期待され、生活習慣病の予防効果をもつプロバイオティクスとして商品化されている。

## V. 成人期

成人期は、メモリータイプの T 細胞の成熟を待って、その教育組織であった GALT、胸腺とともに退化していく（図 4A）。腸管局所の樹状細胞などの PRRs が、腸管上皮間に触手を伸ばして管腔内の PAMPs を検知するパターンと、腸管上皮間に侵入する抗原（DAMPs: damage-associated molecular pattern molecules）を認識して、それぞれ粘膜防御、免疫寛容に与るというパターンが主流となるので、以下に記述する。

### 1 粘膜防御

CD103 陽性樹状細胞の関与が免疫学的防御能を発揮することについて、同樹状細胞の PRRs が、PAMPs、DAMPs をそれぞれ検知する場合について述べる<sup>12)</sup>。

#### 1) PAMPs と CD103 陽性樹状細胞（図 3）

CD103+ 樹状細胞の PRRs が腸内細菌の PAMPs を検知すると、同樹状細胞は腸管リンパ節に移動して、naïve T 細胞を腸管粘膜・皮膚・気道・乳腺などの各臓器に遊走先を指定するホーミングレセプターをもったメモリー T 細胞に分化させ、この抗原情報に対する効率的な情報共有を行う。

#### 2) DAMPs と CD103 陽性樹状細胞（図 3）

腸管細菌が、腸管上皮の間隙を無理やりすり抜けて侵入した場合は、腸管上皮や上皮間リンパ球（IEL: intraepithelial lymphocytes）より、DAMPs の一種である TSLP（Thymic Stromal Lymphopoietin）の分泌を受けて、CD103+ 樹状細胞は、腸間膜リンパ節に移動し、この情報を上述のようにホーミングレセプター付きのメモリー T 細胞に託して、全身に情報伝達を行う。

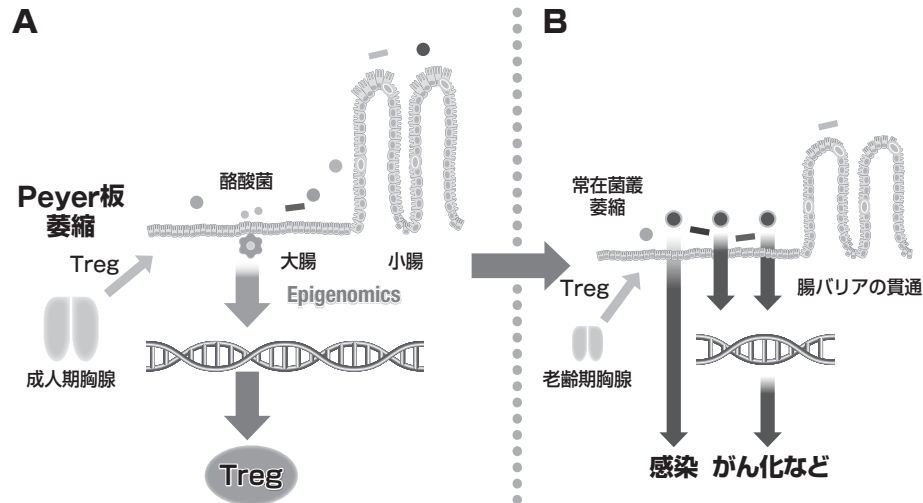


図4 腸内細菌叢の構築

A: 成人期、B: 老年期

成人期には GALT、胸腺はともに委縮し、酪酸菌による Treg 産生がおこる。

老年期では常在菌叢も委縮するため、感染、がん化が多くなる。

(図4は巻末カラーで掲載しています)

## 2. 粘膜寛容

末梢腸管では、CD103<sup>+</sup> 樹状細胞および CD103<sup>+</sup> 樹状細胞がそれぞれ免疫応答に携わることを概説する。

### 1) PAMPs と CD103<sup>+</sup> 樹状細胞

末梢腸管の粘膜固有層に存在する CD103<sup>+</sup> CX3CR1<sup>+</sup> 樹状細胞が感知する PAMPs に対し免疫寛容を示す場合は、自ら IL-10 を産生して Treg を産生し、過剰に反応することを回避する。この情報は、CD103<sup>+</sup> 樹状細胞とも共有することが知られている。

### 2) DAMPs と CD103<sup>+</sup> 樹状細胞

腸管上皮の間隙をすり抜けてきてしまった腸内細菌が無害な常在菌であり、これに対して寛容に対応する場合は、IEL は DAMPs である TSLP のほかに TGF- $\beta$ 、レチノイン酸も同時に分泌して CD103<sup>+</sup> 樹状細胞にその情報を伝えるという。CD103<sup>+</sup> 樹状細胞は、TGF- $\beta$ 、レチノイン酸の存在下に Foxp3 陽性・抗原特異的 Treg を産生誘導して、この免疫寛容情報を全身の粘膜系に広く情報共有する。

## 3. 酪酸菌の関与

*Clostridium* のある種が産生する酪酸は、宿主の遺伝子に epigenomic な影響を与え、宿主に Treg

の産生を誘導することが本邦の科学者の研究により明らかにされた<sup>9)</sup>。これらの腸内細菌を総称して「酪酸菌」ともよぶ。酪酸菌をプロバイオティクスとして外来的に経口投与することで、Treg の産生を促すことについては、アレルギーの診療において新たな福音をもたらすかもしれない。

## VI. 老年期

老年期は、腸内細菌叢の委縮に伴って、GALT、胸腺、腸管バリア機能、免疫担当細胞の活性など、あらゆる防御・寛容に携わる腸管機能の低下が危ぶまれる(図4B)。

### 1. 腸内細菌叢の老齢化

光岡らの糞便培養による腸内細菌叢の年齢的变化に関する報告によれば、最優勢菌であった *Clostridium*、*Bacteroidetes*、*Bifidobacterium* などの偏性嫌気性菌群の減少と相対的な通性嫌気性菌の増加をもって「腸内細菌叢の老化」と呼ばれており、常在菌叢の粘膜防御能が低下することにより感染やがん化などのリスクが上昇することがいわれている。

## 2. 高齢者における *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota (LcS) の効果

高齢者施設で流行すると生命の危機につながるノロウイルス性胃腸炎の重症化リスクに LcS を含む乳酸菌飲料の飲用が影響を与えるかを調べたオープン試験がある<sup>13)</sup>。1日400億個の同菌株を引用した飲用群(平均年齢約84歳)39例と非飲用者38例(同約85歳)について、ノロウイルス性胃腸炎による37℃以上の発熱患者数を比較したところ、飲用群で有意に減少していた( $p=0.027$ )。同菌株飲用群の便中 *Lactobacillus* 数と *Bifidobacterium* 数が、飲用群より有意に増加していた( $p<0.01$ )。同菌株の生体の解熱効果の機序については不明であるが、同菌株のNK活性効果が関連していることが示唆された。

## VII. 母体栄養の重要性を示す動物実験

母体栄養の重要性を物語る最近の動物実験を紹介する<sup>14)</sup>。

### 1. 自閉症マウスの作製

自閉症児の糞便を無菌マウスの雄と雌の腸管に移植しても、この成熟マウスには自閉行動は見られなかった。しかし、その雌雄を交配して出生した仔マウスには自閉行動が認められた。この仔マウスの便中 GABA (ガンマ・アミノ酪酸) とタウリン値は、極度に低値だったとのことである。

### 2. 妊娠中の栄養療法の効果

この実験系で妊娠中の母マウスに、GABA とタウリンを与えなければ、仔マウスは自閉行動を示すが、GABA とタウリンを与えたところ、出生した仔マウスに自閉行動は認められなかった。GABA は胎児脳に到達したが、胎児脳の結腸内容物や羊水におけるタウリン濃度は変化がなかったため、タウリンは腸管内で局所的に作用していると考えられる。

### 3. 離乳後の食事療法の効果

ところが、離乳期に、自閉行動を示す仔マウスに GABA とタウリンをいくら与えても、自閉行動は改善しなかったとのことである。これからわかることは、特定の栄養の異常が出生児の疾患発症に関与することがあり、その栄養の補正は、妊娠期・

授乳期の受攻期にのみ有効である可能性があるということである。

## おわりに

本稿で取り上げた keystone taxa は、地味な顔ぶれの細菌たちで、ヒトの腸内細菌叢の基底に位置しているが、一生涯安泰である。代わって、通過菌であるプロバイオティクスとなる細菌をみると、*Lactobacillus* や *Bifidobacterium* といったスタープレイヤーたちであるが、腸管内に安穩として棲息することはできない。これら通過菌は、腸管を通過しながら宿主に影響を与えるので、できるだけ腸管通過時間を遅くしたほうが有利である。この腸管通過時間を一番左右するものが、keystone taxa と「栄養学的に競合しない」ということが指摘されている。

今後も、腸内細菌学がもっと注目され、さらにヒトの疾患治療に有益なプロバイオティクスの開発が望まれる。また、母体栄養学の発展は、今後少子化一方の本邦における「健康な日本人」の生育になくしてはならないものであろう。

## 文 献

- 1) Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212: 611.e1-9.
- 2) Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, et al. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017; 54: 30-37. Doi:10.1016/j.placenta. 2016.12.003. Epub 2016 Dec 2.
- 3) Gomez de Agüero, Stephanie C, Ganai-Vonarburg, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science.* 2016; 351: 1296-1302.
- 4) Han YW, Fardini Y, Chen C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 442-445. Doi:10.1097/AOG.0b013e3181cb99552010
- 5) Tsuji H, Oozeer R, Matsuda K, et al. Molecular monitoring of the development of intestinal microbiota in early infancy. *Beneficial Microbes.* 2012; 3: 113-125.
- 6) Vangay P, Ward T, Gerber JS, et al. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015; 17: 553-564.
- 7) Amit G, Bashan A. Top-down identification of keystone taxa in the microbiome. *Nature Communications.* 2013; 4: 3951.
- 8) Matsuki T, Yahagi K, Mori H, et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11939.

- 9) Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013; 504: 446-450.
- 10) Ishiguro K, Ando T, Maeda O, et al. Acetate inhibits NFAT activation in T cells via importin beta1 interference. *Eur J Immunol*. 2007; 37: 2309-2316.
- 11) Verma R, Lee C, Jeun EJ, et al. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3+ regulatory T cells. *Sci Immunol*. 2018 Oct 19;3(28): eaat6975. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6975.
- 12) Varol C, Zigmond E, Jung S, et al. Securing the immune tightrope: mononuclear phagocytes in the intestinal lamina propria. *Nature Rev Immunol*. 2010; 10: 415-426.
- 13) Nagata S, Asahara T, Ohta T et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged *Br J Nutr*. 2011, 106: 549-556.
- 14) Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*. 2019; 177: 1600-18.

## 腸内細菌叢「入門から臨床まで」

腸内細菌叢～赤ちゃんから大人まで 濱田理凰：永田 智

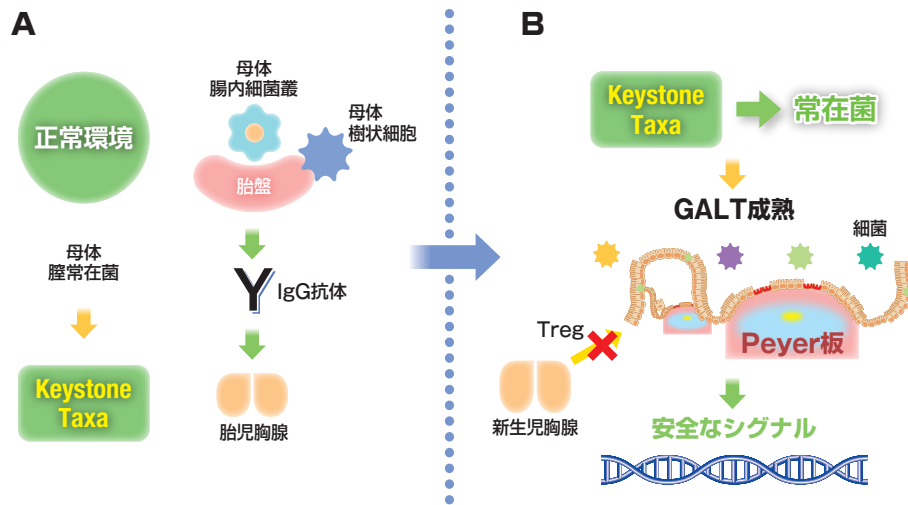


図1 腸内細菌叢の構築

A: 胎児期、B: 生直後

胎児期に胎児は母体腸内細菌叢の情報を受け取っているが、実際に腸管への生着が始まるのは、生直後である。

文献3)を参考に作成

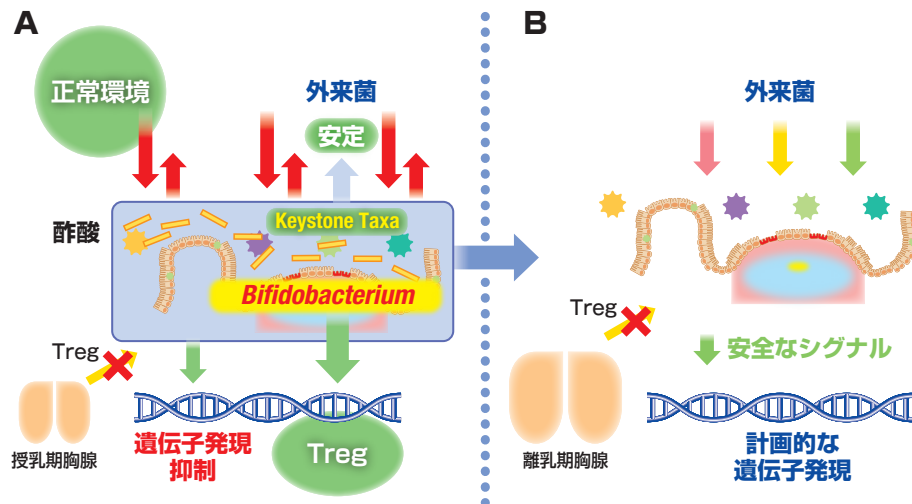


図2 腸内細菌叢の構築

A: 授乳期、B: 離乳後

授乳期は、*Bifidobacterium* が腸内最優勢菌となり Treg 産生を誘導、離乳期では GALT が成熟し、外来菌を広く受け入れることができる。

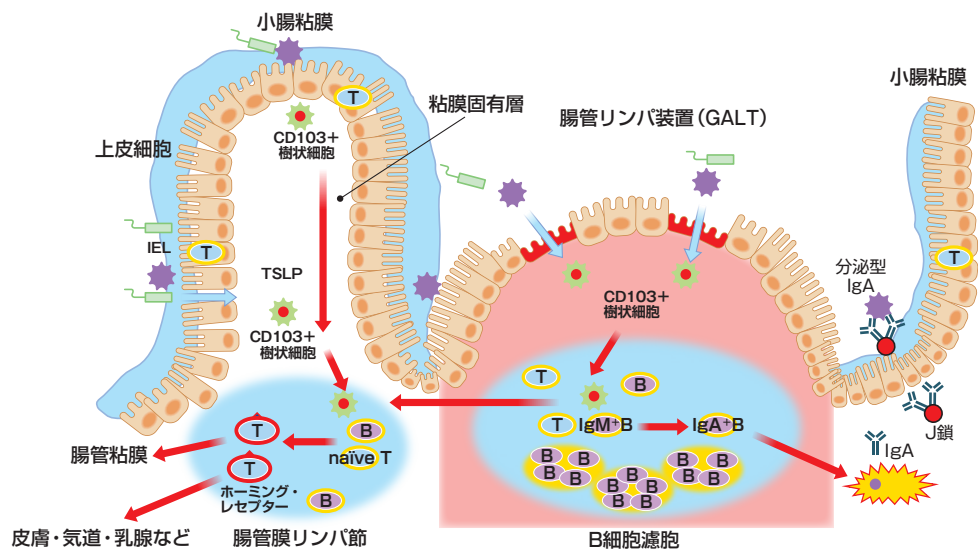


図3 腸管リンパ装置 (GALT) を主体とした粘膜防御

GALT は「粘膜防御」と「粘膜寛容」の機能を持つ。

「粘膜寛容」において CD103<sup>+</sup> 樹状細胞は局所の Treg の産生を、CD103<sup>+</sup> 樹状細胞はホーミングレセプターを介して全身粘膜の Treg の産生に与る。

文献 12) を参考に作成

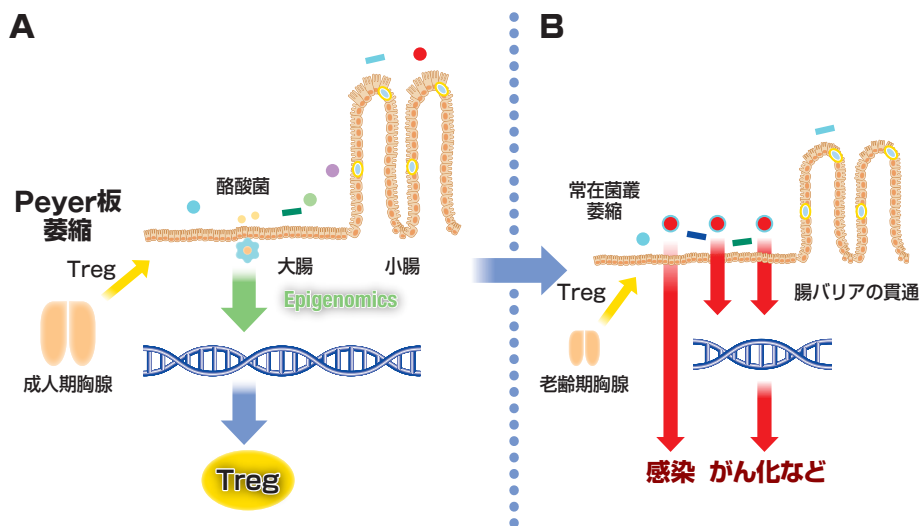


図4 腸内細菌叢の構築

A: 成人期、B: 老齡期

成人期には GALT、胸腺はともに委縮し、乳酸菌による Treg 産生がおこる。

老齡期では常在菌叢も委縮するため、感染、がん化が多くなる。