

学位番号乙第 2665 号

学位申請者 : 小 峰 由 美 子

主 論 文 : Maternal consumption of *Lactobacillus rhamnosus GG* yogurt during pregnancy promotes bifidobacteria growth in intestinal microflora of infants

(妊婦の *Lactobacillus rhamnosus GG* ヨーグルト摂取による乳児期早期の腸内 *Bifidobacterium* 属菌形成促進)

著 者 : Yumiko Komine, Misa Watanabe, Takehiko Soutome, Koichi Uchino, Takako Uchino, Tsutomu Saji

公 表 誌 : Journal of the Medical Society of Toho University 61 (1) : 3-12, 2014

論文内容の要旨 :

【背景・目的】腸内細菌叢は、宿主の免疫系の発達や経口免疫誘導に重要である。新生児期の便中 *Lactobacillus* や *Bifidobacterium* が少ない児で、アトピー性皮膚炎 (AD) の発症が多いと報告され、1997 年よりプロバイオティクスによるアレルギー疾患の治療および発症予防の研究が開始された。2001 年には、妊娠後期から授乳期の母体にプロバイオティクスを投与することにより、2 歳までの AD の発症率が低下したという予防効果が発表された。その後も、母体に対するプロバイオティクス投与の効果について、同様の結果が数多く報告されているが、本邦での検討はない。また、市販されている食品を用いての検討は世界的にもみられない。そこで、我々は、プロバイオティクスを用いて、正常腸内細菌叢を早期に形成することが、AD の発症予防になると仮定した。そして、第一段階として、妊娠後期の妊婦に、プロバイオティクスとして市販されている食品である LGG ヨーグルト (*Lactobacillus rhamnosus GG* 菌含有) を摂取させ、出生した児の腸内細菌叢の変化を、摂取群と非摂取群で比較検討した。

【対象および方法】妊娠 33 週の妊婦で、LGG ヨーグルトを出産まで毎日 1 個摂取した 30 例を LGG 群、摂取していない妊婦 20 例を対照群とした。母、児の背景は、産院のカルテで後方視的に検討した。また、出生した児の便中 *Bifidobacterium* を reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) で定量し経過観察した。検査項目は、*Bifidobacterium* の菌数、検出率、菌種数、*Bifidobacterium breve* の検出率である。胎便、初乳後、退院時、生後 1 か月、4 か月、6～9 か月、1 歳に経過を観察した。

【結果】母および児の背景については、LGG 群と対照群の間で差は認められなかった。*Bifidobacterium* の検出率は、LGG 群で有意に高く、特に生後 4 か月時は、LGG 群 100%、対照群 66.7% ( $p=0.008$ )、生後 6～9 か月時は、LGG 群 96.3%、対照群 78.6% ( $p=0.047$ ) であった。*Bifidobacterium* の菌数、菌種数に、有意差は認められないものの、LGG 群の方が対照群より多く、月齢がすすむにつれて増加していた。*Bifidobacterium breve* の検出率は、9 か月までは LGG 群の方が高かった。

【考察】妊娠後期の妊婦が、プロバイオティクスである LGG ヨーグルトを摂取したことで、離乳初期から離乳後期の児における *Bifidobacterium* 属菌優位な腸内細菌叢の形成が促進された。アレルギー予防の critical period は、妊娠中から授乳期と考えられている。今回はその critical period にあたる生後 6～9 か月までに、LGG 群で対照群より正常腸内細菌叢の形成が促進されていたことから、今後 LGG 群で AD の発症が対照群に比し低くなることが期待された。現在、乳児にプロバイオティクスを使用する場合は、乳酸菌製剤をミルクに混ぜることがほとんどで、プロバイオティクスミルクとして、商品化されているものはない。今回の検討では、妊婦に対してのみ、特定保健用食品として商品化されているプロバイオティクスヨーグルトを摂取させ、出生した児には摂取させなかったにもかかわらず、正常腸内細菌叢の形成が促進されたため、妊婦と児両者にとって、安全でかつ有効な方法と考えられた。

今後、児の AD 発症を確認し、プロバイオティクスによる AD の予防効果を検討する予定である。

【結語】妊娠後期の妊婦が、プロバイオティクスである LGG ヨーグルトを摂取したことで、離乳初期から離乳後期の児における *Bifidobacterium* 属菌優位な腸内細菌叢の形成が促進された。

## 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2665 号	氏 名	小 峰 由 美 子
論文審査担当者	主 査	舘 田 一 博
	副 査	森 田 峰 人
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	與 田 仁 志
	副 査	関 根 孝 司
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>申請者らは、妊娠後期の妊婦に対するプロバイオティクス (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG : LGG 群) の乳児早期の腸内 <i>Bifidobacterium</i> 属細菌への影響について検討している。妊娠 33 週の妊婦 30 例に毎日 1 個の LGG を摂取させた群およびコントロール群 20 例において、出生した児の便中の <i>Bifidobacterium</i> 属菌を RT-PCR 法にて半定量的に生後 1 年まで観察した。その結果、生後 4 か月および生後 6-9 か月目の観察において、LGG 群で有意に高い <i>Bifidobacterium</i> 属細菌の検出が観察された。一方、半定量的な検討では、同様に生後 4 か月および生後 6-9 か月目において LGG 群において <i>Bifidobacterium</i> 属細菌の高い菌量および菌種数が観察されたが、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。さらに、アトピー性皮膚炎の発症において注目されている <i>B. breve</i> に着目し、糞便内における本菌の検出を検討したところ、生後 4 か月および生後 6-9 か月の LGG 群において本菌種が高い傾向が観察された (統計学的有意差なし)。以上の成績から、申請者らは妊娠後期の妊婦に対するプロバイオティクス LGG の投与が乳児早期の腸内における <i>Bifidobacterium</i> 属細菌、特に <i>B. breve</i> の定着と増殖を促進している事実を示し、本作用が乳児のアトピー性皮膚炎の発症を抑制する可能性を示唆した。</p> <p>発表ののち、主査・副査から多数の質問がなされ、これに対して申請者は理論的かつ科学的に考えられる原因・理由を説明するとともに、本論文の限界・弱点および今後のさらなる研究の方向性について言及した。特に、妊婦に投与された LGG が乳児早期 (生後 4 か月～9 か月) の <i>Bifidobacterium</i> 属細菌に影響を与えるメカニズムに関して、複数の委員から質問がなされた。申請者はこの質問に対して、現在のところ詳細な機序は不明であることを述べながら、同様な現象が他の施設からも報告されていること、経膈的な出産により母親の菌が新生児に移行する可能性、母乳中に LGG の遺伝子が含まれており、これが影響を与えている可能性などについて説明した。また、LGG 以外の要因の関与に関して、母乳、離乳食、生後の養育環境などについてさらに症例数を増やしながら多変量解析にて検討することの必要性が議論された。今後の展開に関して、申請者は LGG のアトピー性皮膚炎発症への影響に関して現在も本研究が進行中であること、またそのメカニズムに関して保存されている臍帯血を用いて各種サイトカイン等について検討する予定であることが説明された。</p> <p>以上の発表と質疑応答ののち、主査・副査全員が本論文は学位に値する研究内容と知見であると判断した。</p>		