

森千里氏 (千葉大学大学院医学研究院教授／千葉大学予防医学センター長)

# 化学物質と腸内細菌について

## 腸内細菌叢の変動要因

ヒトや動物の腸内は、種類と数の両方で最も常在細菌が多い部位である。この多様な細菌群は、消化管内部で生存競争を繰り返しながら、互いに排除したり共生関係を築いたりしながら、一定のバランスが保たれた均衡状態にある生態系が作られる。このようにして作られた生態系を腸内細菌叢 (microbiota, microbiome) という。

ヒト腸内には、約600兆個ものいろいろな細菌が生存し、腸内細菌叢を構成している。腸内細菌叢の変動は、遺伝的な要因よりも、生活習慣、とくに食事に大きく左右される。腸内細菌叢の異常は、ヒトの健康に影響する。腸内細菌叢の分類は、界・門・綱・目・科・属・種の順により細かくなっていくが、化学物質の測定、遺伝子の発現、遺伝子の情報などについての技術がものすごいスピードで進化し、腸内細菌叢を解析する費用が劇的に下がっていることもあって、医学の分野では最低でも属のレベル、さらにもっと小さなレベルで対応する流れになっている。

結腸上皮で生成された腸内細菌による産物は、上・下腸間膜静脈→門脈→肝臓→心臓→大動脈という経路で全身をめぐる。腸内細菌叢の変動要因としては、遺伝要因 (例：一卵性双生児の場合、二卵性双生児よりも腸内細菌叢組成が近い)、食事 (例：乳児において母乳と混合乳とで細菌叢組成が異なる)、年齢 (例：乳幼児と成人と老人で細菌叢組成が異なる) が挙げられる。

また、新生児・乳幼児における腸内細菌

は、経膣 (自然分娩) か帝王切開かによって異なる。帝王切開での出産は、おおよそ日本20%、欧米30%、中国 (上海) 70% であるが、自然分娩と比較すると、生まれた子の腸内細菌叢はかなり異なる。経膣の場合、母親から腸内細菌を受け継ぐという報告がある。

## 低出生体重と将来の生活習慣病

出生時の体重が2500g未滿の低体重児が1980年頃から増加し、現在10%を超えている。これは若い女性が痩せているのが美しいとして栄養を摂らないことによるのが大きい。女性の必要なエネルギー量は1日当たり2000kcal程度だが、平均摂取量は1600kcal台になっている。平均値でこれなので、もっと少ない人も多くいる。低体重で生まれた子どもについて、出生時の体重が低いほど成人期の肥満のリスクが高まること、とくに男性の場合にその

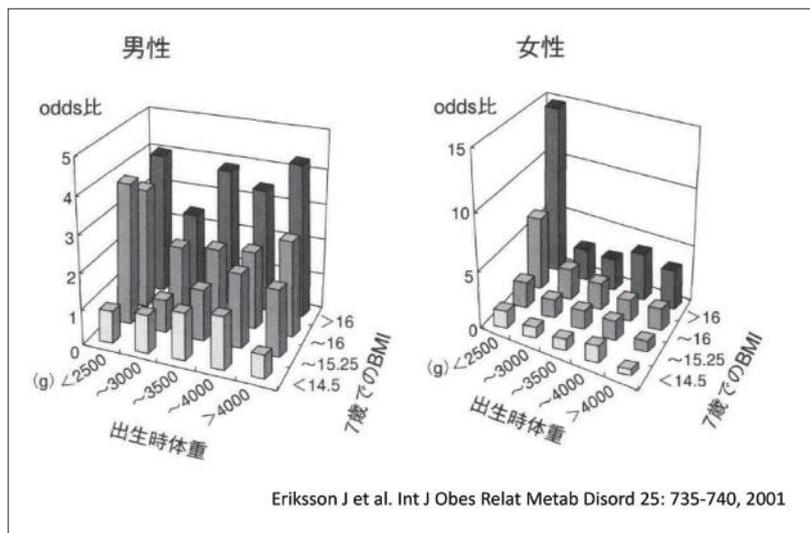


図1 | 低出生体重と成人期の肥満リスク

傾向が強いことがわかっている (図1)。

2005年のマウスの実験で、低栄養の母マウスから生まれた仔は、成獣になったときに肥満であり代謝異常が起きていることが確かめられた。肥満のほかにも、アレルギー、脳神経発達障害などにも関係する。胎内環境によって、遺伝子に変化があるのではなく、エピジェネティックな変化、すなわち遺伝子の発現に変化があることにより、長じて生活習慣病につながる。

### 母体の腸内細菌叢と子の発育 ——「千葉こども調査」から

千葉大学では、400人ほどの母子を対象に、生まれる前から5歳までの「千葉こども調査」(C-MACH、正式名称「胎児期に始まる子どもの健康と発達に関する調査」)を行っている。その中で、母体の腸内細菌叢が胎児組織のDNAメチル化、特に糖尿病関連遺伝子のメチル化に及ぼす影響を明らかにする等の目的で調査を行ったところ、母体のFirmicutes門の腸内細菌の量と、胎児の臍帯DNAのメチル化に相関関係があることがわかった。また、他の門の腸内細菌と子の発育との関係などについても今後公表していく予定である。

腸内細菌は、どの菌が良いか悪いかではなく、多様性が大切である。子の出生時の体格と母体の腸内細菌叢の多様性とに相関関係がある。とくに、母体の腸内細菌叢の多様性の低下は、男児により影響を与える可能性があることがわかってきている。

このように、母体の腸内細菌叢が、次世代の健康状態に影響を及ぼすことがわかってきているが、腸内細菌叢を良い状態にするためには、緑葉野菜と海藻類、焼き魚を多く摂取することが大切である (図2)。

### 化学物質が及ぼす 次世代影響

2013年に発表された論文により、ネズミに環境ホルモン的一种である化学物質PCBを投与したところ、それにより腸内細菌が変化することが明らかにされた。私たちの調査でも、ある種の細菌はPCBの

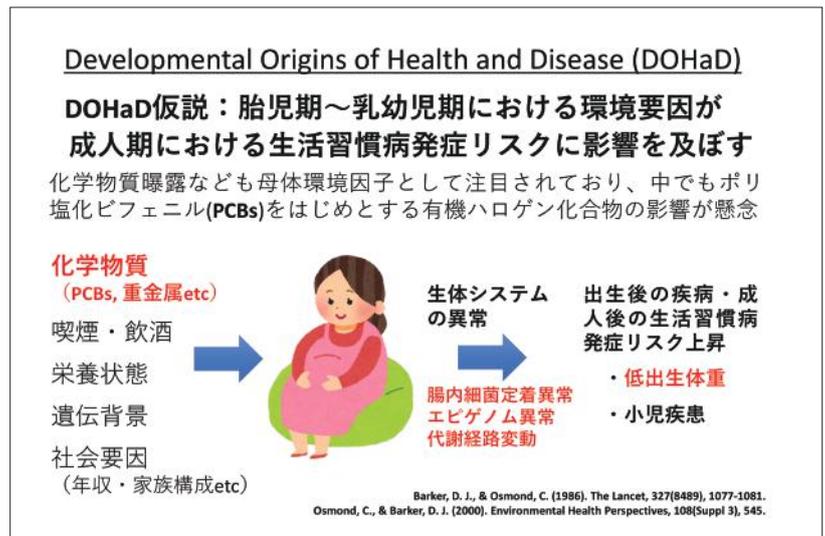


図2 | DOHaD仮説

投与により増え、他のある種の細菌は減少することがわかった。すなわち、腸内細菌は化学物質により影響を受ける。

いちばんの問題は、化学物質によって本当にエピジェネティックな変化が起こっているのかということだ。昨今、化学物質問題は終わったとか、1970年代に比べればずいぶん環境は良くなったなどといわれているが、化学物質に曝露された親には影響が出なくても、子や孫の世代に影響が出ることがあるという大きな問題があり、化学物質問題はもう一回整理する必要がある。

2018年の新しい報告で、母親世代にエストロゲンを投与すると、直接曝露を受けていない子や孫の世代に、母親経由での曝露が認められた。三世代にわたり化学物質の影響が出ることが初めて明らかになった。ヨーロッパのデータでPCBおよびDDEの出生前の曝露が児の出生体重に影響を及ぼすことが、また私たち千葉大のデータでもPCB出生前曝露により出生体重が減少する傾向にあることがわかっている。さらに、<sup>さいたいけつ</sup>臍帯血中の化学物質の濃度と、エピジェネティックな影響との関係のデータも取得でき、化学物質がどうやって次の世代に影響するのかがわかってきている。いずれ、またの機会に詳しくお話ししたい。

(文責・中村晶子)