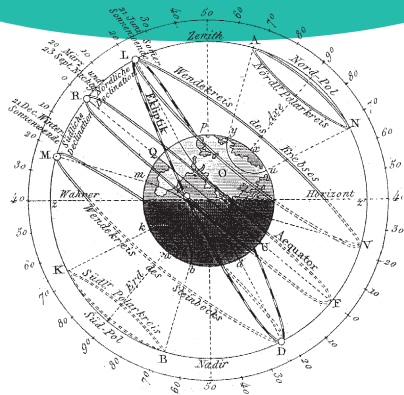


【解説】



乳児腸内フローラの形成機構

生涯の健康状態を左右する重要なイベント

牧野 博, 松木隆広

乳児の腸内フローラ形成は誕生直後に始まり、生涯にわたって宿主の生理に影響を及ぼすことが近年の研究により示された。しかし、乳児の腸内フローラの形成に影響を与える因子や腸内細菌の由来、形成過程の法則性や最優勢を占める菌の特性など、腸内フローラの形成機構についてまだ十分に明らかとなっていない。本稿では、乳児期における腸内フローラの形成機構やそれらの起源、健康への影響についてのこれまでの知見・報告を総説し、今後の課題について考えたい。

乳児腸内フローラの一般的特性

腸には、1,000種類を超える、総数で約100兆個もの細菌が棲みつており、複雑な細菌叢（腸内フローラ）を形成している^(1, 2)。これら腸内細菌は、さまざまな生理活性を有しており、宿主の健康や病態に大きな影響を与えると考えられている⁽³⁻⁹⁾。

この腸内フローラは誕生直後に形成される。新生児期に形成された腸内フローラは、生涯を通じて不変的なものではなく、構成する細菌の組成は加齢とともに変化する

（¹⁰⁻¹²）（表1）。新生児の腸内に最初に出現する細菌は、酸素が存在する環境下でも発育可能な *Enterococcus* や *Staphylococcus*、大腸菌を中心とした *Enterobacteriaceae* などの通性嫌気性菌であることがほとんどで、その後ビフィズス菌や *Bacteroides*、*Clostridium* など、酸素があると生息できない偏性嫌気性菌が出現する^(13, 14)。

乳児期における腸内フローラの形成過程には、法則性があることが近年の研究により明らかとなった^(12, 15, 16)。生後1カ月間の乳児の腸内フローラは、*Bifidobacteriaceae*、*Enterobacteriaceae*、*Staphylococcaceae*のいずれかが優勢な3つのグループに分類された⁽¹⁶⁾（表1）。そして、各グループ間の変遷は、*Staphylococcaceae*が優勢のグループから *Enterobacteriaceae* 優勢グループ、*Bifidobacteriaceae* 優勢グループの順に不可逆的に変化することが示された。また、移行時期は乳児によって異なり、腸内フローラ形成は個人差があることも明らかになった（図1）。

ビフィズス菌優勢な腸内フローラは、離乳時期まで維持され、離乳食の摂取が始まるとともに、アミノ酸・炭水化物などの栄養素や胆汁酸の代謝、ビタミン合成などが可能な菌が増える。その後、食事内容が成人と類似する3歳頃になると、フローラの構成も成人に近づくこと

Development of Gut Microbiota during Infancy: Important Event Effecting the Life-Span Health Status
Hiroshi MAKINO, Takahiro MATSUKI, 株式会社ヤクルト本社中央研究所

◇◇◇ コラム ◇◇◇

腸内フローラとは

私たちの体には数百兆個もの細菌が棲みついています。これらヒト常在菌は、皮膚をはじめ、口腔、胃、腸、腔などのあらゆる部位に存在しており、私たちは膨大かつ多種多様な細菌と共生関係にあります。なかでも、最も多くの細菌が棲みついている体の部位は腸です。ヒト常在菌の約9割が回腸から大腸にかけて生息しており、その種類は1,000種類、数にして100兆個、重さにして1~2kgにもなります。これら多種多様な細菌は、単独で存在しているのではなく、互いに影響を及ぼしあいながら複雑な腸内細菌叢を形成しています。腸内の壁面に生息するこれら腸内細菌の様相がまるでさまざまな植物が群生している“お花畑 (flora [英])”のようにみえることから、“腸内フローラ”とも呼ばれています。

膨大な数の細菌が棲みついている腸には、多くの免疫細胞が集まっています。ヒトの体の免疫系全体の約7割が腸に集中しており、「腸管免疫系」を形成しています。腸内フローラは、この腸管の免疫系と相互関係を築きながら、私たちの健康や病態に大きな影響を与えています。宿主が健康な状態であれば、

腸内フローラを構成する細菌の組成は安定しており、難消化性多糖類の代謝、ビタミンの生産、有害物質の解毒、病原体に対するバリア機能、宿主免疫系の活性化など、さまざまな有益な機能を果たします。その一方で、アレルギー、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、脳障害および肥満を含むさまざまな疾患への関与も報告されており、腸内細菌が有害な影響を与える場合もあることが明らかになっています。近年、健康な人の便を疾病患者に移植することで、腸内フローラのバランスが正常化し、症状が改善される報告が多数あり、健康時の腸内フローラを維持することが健康につながると考えられています。

これら腸内フローラは、もって生まれるものではありません。出生時に多くの細菌を獲得することで、腸内に細菌が定着を始め、腸内フローラが形成されていくと考えられています。この乳児期の腸内フローラ形成は、生涯の健康状態を左右する重要なイベントの一つであることが次第に明らかになってきました。乳児期に良好な腸内フローラが形成されなければ、その後の人生において疾病に罹患しやすくなる可能性を示唆する報告が多数なされています。本稿では、その乳児期における腸内フローラの形成機構や健康への関与について詳しく解説しています。

が報告されている^(17, 18)。

腸内フローラ形成に影響を与える因子

乳児期における腸内フローラの形成過程は不変的なものではなく、在胎期間^(19, 20)や分娩形態^(12, 21~23)、授乳形態^(23~25)などのさまざまな環境因子による影響を受けることが報告されている(表1)。

1. 在胎期間

35週未満の在胎期間での出生(身体機能が未熟な状態で、重症感染症などの合併症にかかるリスクが高い⁽²⁶⁾)は、腸内フローラの形成に影響を及ぼすことが示唆されている。在胎期間30~35週(平均32.7週)の早産児の腸内フローラを解析したところ、正常産(平均39.3週)で生まれた新生児に比べて*Clostridium difficile*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*などの病原性細菌が多く検出されることが報告されている⁽¹⁹⁾。また、正常産児に比べて、腸内フローラの多様性が低く、ビフィズス菌や*Streptococcus*, 乳酸菌などの検出率が低いことも報告されている⁽²⁰⁾。在胎期間32.9週を境に、有用菌の一つであるビフィズス菌の定着率が優位に下がることも確認さ

れており⁽²⁷⁾、短い在胎期間は、良好な腸内フローラ形成に影響を及ぼすことが示唆されている。

2. 分娩形態

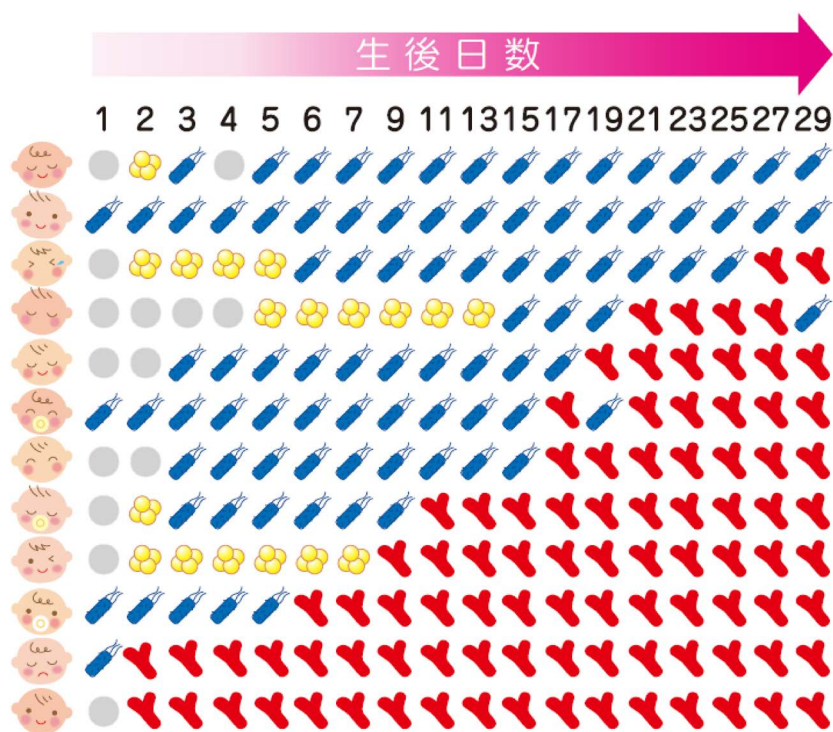
自然分娩出生児と帝王切開出生児の両者では、腸内フローラの形成過程に違いが見られる。自然分娩で生まれた新生児の胎便中の菌叢は、出産前の母親の陰内細菌叢と類似するのに対し、帝王切開出生児は、母親の皮膚常在菌叢と類似する⁽²¹⁾。また、その後のフローラ形成では、ビフィズス菌や乳酸菌、*Bacteroides*の腸内への定着が帝王切開出生児では遅いことが多数報告されている^(12, 21~23)。この両者における腸内フローラの構成菌の違いは、生後2~3カ月目には認められなくなる。ただし、例外的に*Bacteroides fragilis* groupの検出率だけは、生後6カ月目においても帝王切開出生児の方で有意に低いことが近年の報告により報告されている⁽²³⁾。

3. 授乳形態

母乳のみで育てた乳児と、人工乳または混合乳で育てた乳児の両者では、腸内フローラを構成する細菌に違いがある。完全母乳栄養児には、乳酸菌やビフィズス菌が多いことが数多く報告されている。一方、人工乳を飲用

表1 ■ 乳児の腸内フローラを解析した試験

検証内容	被験者数	年齢 (生後日数)	文献
一般的な乳児フローラ	166	1, 3, 7, 30, 90, 180, 3y	(10)
	27	生後1カ月間毎日	(16)
在胎期間の影響	41	2, 10, 30, 90	(19)
	6	10	(20)
	52	210-245	(27)
分娩形態の影響	10	0	(21)
	64	3-5, 10, 30, 60	(22)
	108	0, 2, 7, 30, 90, 180	(23)
授乳形態の影響	108	0, 2, 7, 30, 90, 180	(23)
	24	120	(24)
	111	0, 2, 7, 30, 90, 180	(28)
母親-乳児間の伝播	8	0, 3, 7, 30, 90	(37)
	17	0, 3, 7, 30, 90	(38)
	7	3-6, 9-14, 25-30	(46)
母乳-乳児間の伝播	102	0, 7, 30	(42)
壊死性腸炎と腸内フローラの関連性	122	1-15, 16-30, 31-45, 46-60	(49)
アトピー性疾患と腸内フローラの関連性	44	5-6, 30, 90, 180, 1y	(55)
肥満 (BM (>25) と腸内フローラの関連性	25	90, 120, 1y, 1.5y, 2y, 4y, 7y	(56)
低出生体重児へのプロバイオティクスの投与	19	0, 14, 28	(57)
	91	7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56	(59)
プロバイオティクスの乳児への安全性	4,556	60	(61)
	132	-2y	(64)
	183	-5y	(65)

図1 ■ 生後の日数経過と優勢菌群の遷移⁽¹⁶⁾
(Matsukiら)

Bifidobacteriaceae 菌優勢, *Enterobacteriaceae* 優勢, *Staphylococcaceae* が優勢のフローラを, それぞれB (赤), E (青), S (黄) で示した。

した乳児は, より多様性に富んだ腸内フローラを保有していること, *Bacteroides*, *Clostridium* および *Enterobacteriaceae* を多く含むことが報告されている^(12, 23, 25).

出生後3カ月以上母乳のみで育てた乳児は, 人工乳ま

たは混合乳で育てた乳児に比べて, 生後6カ月目におけるビフィズス菌の検出率が高いことが確認されている⁽²³⁾. さらに, 完全母乳哺育を出生後6カ月間行うことで, 病原菌の一つである *C. difficile* の検出率が下がるこ

とも示唆されており⁽²⁸⁾，母乳哺育の期間も，腸内フローラ形成にかかわりがある可能性が報告されている。なお，母乳は脂肪・タンパク質・炭水化物・ミネラルなどで構成され，人工乳に比べて感染防御作用がある免疫グロブリンやラクトフェリンなどを多く含む。また，三糖以上の複雑な構造をもつ約130種類のオリゴ糖の混合物からなるヒトミルクオリゴ糖（HMO）を含んでおり，現時点では母乳と同一のものを人工的に生成することはできない。

4. そのほかの因子

分娩形態や授乳形態の違いだけでなく，予想されていなかったほかの因子も乳児の腸内フローラ形成に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。健康な乳児108名を対象に調査した試験において，女兒は男児に比べて複数菌種の乳酸菌（*Lactobacillus gasseri*, *L. reuteri*, *L. ruminis*）の検出率が高いこと，第一子は（兄・姉がいる）第二子以降に比べて，一部の乳酸菌やビフィズス菌種の定着時期が異なることが確認されている⁽²³⁾。そのほか，ペットがいる家庭で育った乳児は，そうではない乳児に比べて*Clostridium*や*Coprococcus*, *Peptostreptococcaceae*, *Veillonella*などの検出率が高く，ビフィズス菌の検出率が低いことも報告されている⁽²⁴⁾。

乳児腸内細菌の由来

先述のとおり，乳児期に腸内で最も優勢な菌となるのはビフィズス菌である^(10, 29)。この乳児が保有する腸内ビフィズス菌の由来を調べることは，腸内フローラの形成を考慮するうえで重要な研究である。偏性嫌気性細菌

であるビフィズス菌は，ヒトや動物の消化管・口腔・腔・母乳，また発酵食品などの嫌気的な環境下において存在することが知られており⁽³⁰⁾，好気的な条件下では増殖することができない。ビフィズス菌に限らず，新生児の腸内細菌の起源については，まだ十分明らかになっていない。長年，胎児の腸内は基本的に無菌状態であり，出生時に母親由来や環境由来の菌に暴露されることで腸内フローラ形成が始まると考えられており^(31, 32)，現在も支持された仮説の一つである。その一方で，近年の研究により，羊水⁽³³⁾，胎児膜⁽³⁴⁾，胎盤⁽³⁵⁾における細菌の存在が明らかになっており，細菌への暴露はすでに子宮内で始まっていることを示唆する報告も複数されている⁽³²⁻³⁶⁾。しかし，これらの菌がその後腸内で優勢になったことを示す報告はなく，これらの報告の解釈についてはさらなる検証および議論が必要である。

1. 母親から子への垂直伝播

乳児と母親の両者の糞便より同一な細菌種が検出されることから^(35, 36)，乳児が保有する腸内細菌の一部は，母親から伝播することが通説として，長年支持されていた。いずれの検証も菌種レベルや簡易的なDNA多型解析でなされたものであったが，近年のわれわれの研究より^(37, 38)，「母子伝播」によって新生児が母親の菌を獲得していることが菌株レベルで証明された（表1）。われわれは，健康な母子から，出産前の母親糞便（2回）および各々の子供の糞便（胎便・出生3日後・7日後・30日後・90日後）を採取し，糞便中よりビフィズス菌を分離した後に，各分離株の系統関係を菌株レベルで解析した。結果，出産前の母親の糞便から分離された菌株と同一の系統株が出生後の子供の糞便からも分離されること

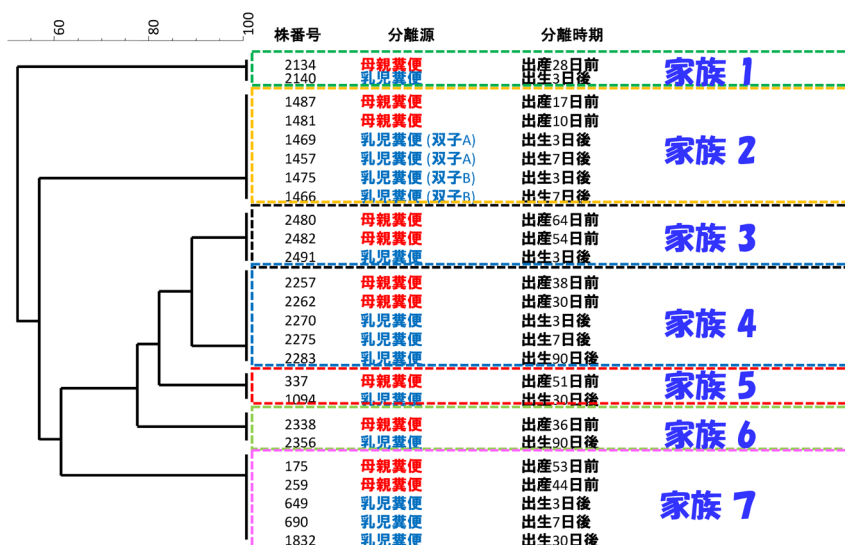


図2 ■ 母子から分離されたビフィズス菌株の系統関係⁽³⁸⁾ (Makinoら)

を確認した。2菌種以上の同一菌株が見いだされた母子も認められ、複数菌種のビフィズス菌株が母親から子供へ伝播したことが明らかとなった。さらに、双子を出産した家族においても、どちらか一方ではなく、両方の子供に母親の腸内ビフィズス菌が伝播したことを確認した(図2)。なお、この母子伝播が確認された乳児は、すべて自然分娩で生まれており、帝王切開で生まれた乳児におけるビフィズス菌の母子伝播は確認されなかった。

2. 母乳を介した腸内細菌の伝播

授乳時の母乳からは、*Staphylococcus*や*Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, また*Bifidobacterium breve*や*B. longum*などのビフィズス菌種が分離されることが報告されている⁽³⁹⁻⁴¹⁾。複数のビフィズス菌株が母乳と乳児の間で共有されていることも、菌株レベルで証明されている⁽⁴²⁾。その一方で、母乳中の細菌がどこからきたのか、その伝播経路については明らかになっていない。健康成人の血中に細菌が存在すること⁽⁴³⁾、マウスや牛において一部の細菌が母体の腸管から乳腺へとリンパ経路を介して移行している可能性が示されていること^(44, 45)、母親糞便・乳児糞便・母乳の三者間で共有される細菌が認められたことから^(37, 46)、母親の腸内細菌が乳腺へ移行し、それらが母乳を介して乳児へ伝播する可能性が議論されている^(40, 41, 44, 47)。しかし、乳児糞便と母乳間で同一性を示した菌株の分離時期を精査した試験においては、いずれも母乳よりも先に、あるいは母乳と同時期に乳児糞便から分離されている⁽⁴²⁾。仮に血流を介して母親の腸内ビフィズス菌が母乳へ移っているのであれば、母乳から先に分離されるケースが確認されても不思議ではない。いずれにせよ、伝播経路を解明した直接的な知見ははまだ報告されておらず、今後の研究に期待される。

3. そのほかの伝播経路の可能性

Muronoらは、同一施設の新児を対象に調査し、同一なプラスミドプロファイルを保有する細菌群が複数の乳児間で共有されることを報告しており⁽⁴⁸⁾、医療従事者の細菌や手術器具の付着菌などの環境由来の細菌を水平伝播によって新生児が獲得していることを報告している。

乳児期の腸内フローラと成長後の健康

近年、乳児期の腸内フローラ形成は、生涯の健康状態を左右する重要なイベントの一つであることが次第に明らかになってきた。Warnerらは、新生児懐死性腸炎の

発症の有無と一部の腸内細菌の保有率に相関があることを見だし、出生後初期の腸内細菌のバランス異常が壊死性腸炎の発症にかかわっていることを示した⁽⁴⁹⁾。また、乳児期の抗生物質の使用は、肥満の一因になりうることも示唆されている^(50, 51)。腸内フローラが形成過程にある乳児期に抗生物質を使用することで、腸内フローラのバランスが乱れ、肥満につながるものが指摘されている。このように、乳児期に良好な腸内フローラが形成されなければ、生涯において疾病に罹患しやすくなる可能性を示唆する報告がなされている。

1. 乳児期における腸内ビフィズス菌の有用性

腸内の優勢菌群の一つであるビフィズス菌は、生体の健康において重要な役割を果たしていることで知られている⁽⁵²⁾。ビフィズス菌は、オリゴ糖をはじめとするさまざまな糖を発酵して乳酸と酢酸を生産する。腸内のpHを低く保つことは、有害菌や病原菌の増殖や感染を防ぐ上で有益であることが報告されている^(53, 54)。また、乳児においては感染防御機構だけでなく、多様な疾患に対する予防のために重要であると考えられている。たとえば、アトピーを発症した乳児は発症していない乳児に比べて、生後1年目までにおける腸内ビフィズス菌の検出率が有意に低いことが示されており(表1)、腸内へのビフィズス菌の早期定着がアレルギーの予防につながることを示唆されている⁽⁵⁵⁾。また、BMIが25を超える肥満型の子供は通常体型の子供と比べて、生後1年目におけるビフィズス菌の検出率が有意に低いことが報告されており⁽⁵⁶⁾、肥満防止につながる可能性も示された。そのほか、腸粘膜免疫系の発達にも関与している可能性が報告されており⁽⁵⁷⁾、ビフィズス菌の定着とその占有率は、生涯にわたって大きな影響を与えられられる。

2. 乳児期に対するプロバイオティクスの有用性

プロバイオティクスとは、十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物のことを意味し⁽⁵⁸⁾、成人においてはその有用性が多数報告されている。乳児においては、疾患を抱えている場合において効果を認める報告がなされている(表1)。Kitajimaらは、腸内フローラの形成が不安定であり、疾病発症リスクが高い極低出生体重児(出生時1,500g未満)に対して、出生直後から*B. breve*を投与することで、ビフィズス菌優勢なフローラが早期に形成されることを確認した⁽⁵⁹⁾。併せて、ミルク摂取量および体重が増加することも確認しており(図3)、ビフィズス菌投与により腸内フローラが安定化したことが、体重増加の促進へつながったも

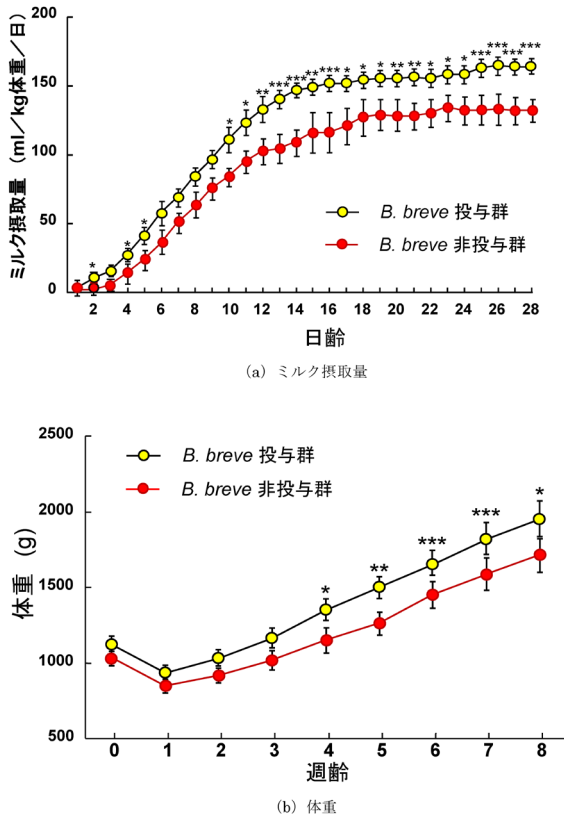


図3 ■ *B. breve* 投与による極低出生体重児のミルク摂取量および体重への影響⁽⁵⁹⁾ (Kitajimaら)

のと考えられた。そのほか、*B. breve*を投与した低出生体重児では、抗炎症作用を有する制御性T細胞の誘導に関与するタンパク質TGF β 1が有意に増加することが報告されている⁽⁵⁷⁾。ビフィズス菌が腸内に多く存在することで、不適切な免疫応答が制御され、炎症性やアレルギー性反応を弱める有益な効果をもたらす可能性が示された。新生児壊死性腸炎⁽⁶⁰⁾や新生児敗血症⁽⁶¹⁾への予防効果についても期待できる報告がなされている。

先天的な免疫疾患を抱える乳児へのプロバイオティクスの使用について懸念する声もあるが⁽⁶²⁾、乳児への安全性を検証した報告は多数されている。Zhangらは、臨床試験25件（低出生体重児：6,104名）を対象にメタ解析で検証し、プロバイオティクス投与の有効性と安全性を確認している⁽⁶³⁾。同様に、4,556名の新生児を対象とした臨床試験においても、投与したプロバイオティクスによる副作用は確認されていない⁽⁶¹⁾。そのほか、プロバイオティクス投与終了後の数年間を調査した試験において、腸内フローラに不自然な変動はなく、健康が維持されていたことも複数報告されている^(64, 65)。

先述のとおり、早期のプロバイオティクス投与は、腸内フローラの改善⁽⁵⁹⁾、腸管運動能や免疫機能の発達促進^(57, 66)、疾病予防^(60, 61)につながる可能性が示唆されて

いることから、疾患を抱える乳児に対するプロバイオティクスの投与が多く施設で行われている。今後、投与方法（投与のタイミングや期間、菌数など）や適切な菌株の選抜などの研究を進めることで、プロバイオティクスの有効性をより高めることにつながると思われる。

おわりに

近年、メタゲノム解析などの培養を介さない手法の開発により、難培養微生物を多く含む複雑な腸内フローラをより正確に解析できるようになった。これらの手法を用いることで、乳児期における腸内フローラの形成過程が徐々に明らかになりつつある。一方、遺伝子情報により推定される腸内フローラの構成菌のかなりの部分は未培養菌であり、その生態や機能は未知であることが多い^(67, 68)。腸内細菌が宿主に対して果たしている役割をより理解するためには、これら未知な腸内細菌を分離する技術開発および未知菌の機能性や生化学性状などの調査も同時に進める必要があると思われる。

先述のとおり、乳児期の腸内フローラ形成は、生涯の健康状態を左右する重要なイベントである。腸内フローラの形成機構を明らかにすることは、腸内フローラに異常をきたした乳児を対象とした疾病治療および予防法、栄養療法やプロバイオティクスの開発につながると思われる。今後のさらなる成果が期待される。

文献

- 1) J. Qin, R. Li, J. Raes, M. Arumugam, K. S. Burgdorf, C. Manichanh, T. Nielsen, N. Pons, F. Levenez, T. Yamada *et al.*: *Nature*, **464**, 59 (2010).
- 2) E. Thursby & N. Juge: *Biochem. J.*, **474**, 1823 (2017).
- 3) S. P. Claus, H. Guillou & S. Ellero-Simatós: *NPJ Biofilms Microbiomes*, **2**, 16003 (2016).
- 4) H. Matsui, T. Takahashi, A. Overby, S. Y. Murayama, H. Yoshida, Y. Yamamoto, K. Nishiyama, Y. Seto, T. Mukai & M. Nakamura: *Helicobacter*, **20**, 291 (2015).
- 5) L. V. Hooper & A. J. Macpherson: *Nat. Rev. Immunol.*, **10**, 159 (2010).
- 6) S. V. Lynch & H. A. Boushey: *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, **16**, 165 (2016).
- 7) C. Codling, L. O'Mahony, F. Shanahan, E. M. Quigley & J. R. Marchesi: *Dig. Dis. Sci.*, **55**, 392 (2010).
- 8) C. Quince, U. Z. Ijaz, N. Loman, A. M. Eren, D. Saulnier, J. Russell, S. J. Haig, S. T. Calus, J. Quick, A. Barclay *et al.*: *Am. J. Gastroenterol.*, **110**, 1718, quiz, 1730 (2015).
- 9) Y. Wang & L. H. Kasper: *Brain Behav. Immun.*, **38**, 1 (2014).
- 10) H. Tsuji, R. Oozeer, K. Matsuda, T. Matsuki, T. Ohta, K. Nomoto, R. Tanaka, M. Kawashima, K. Kawashima, S. Nagata *et al.*: *Benef. Microbes*, **3**, 113 (2012).
- 11) T. Odamaki, K. Kato, H. Sugahara, N. Hashikura, S.

- Takahashi, J. Z. Xiao, F. Abe & R. Osawa: *BMC Microbiol.*, **16**, 90 (2016).
- 12) F. Backhed, J. Roswall, Y. Peng, Q. Feng, H. Jia, P. Kovatcheva-Datchary, Y. Li, Y. Xia, H. Xie, H. Zhong *et al.*: *Cell Host Microbe*, **17**, 852 (2015).
 - 13) M. J. Gosalbes, S. Llop, Y. Valles, A. Moya, F. Ballester & M. P. Francino: *Clin. Exp. Allergy*, **43**, 198 (2013).
 - 14) C. F. Favier, W. M. de Vos & A. D. Akkermans: *Anaerobe*, **9**, 219 (2003).
 - 15) S. Dogra, O. Sakwinska, S. E. Soh, C. Ngom-Bru, W. M. Bruck, B. Berger, H. Brussow, Y. S. Lee, F. Yap, Y. S. Chong *et al.*: *MBio*, **6**, e02419-14 (2015).
 - 16) T. Matsuki, K. Yahagi, H. Mori, H. Matsumoto, T. Hara, S. Tajima, E. Ogawa, H. Kodama, K. Yamamoto, T. Yamada *et al.*: *Nat. Commun.*, **7**, 11939 (2016).
 - 17) T. Yatsunenko, F. E. Rey, M. J. Manary, I. Trehan, M. G. Dominguez-Bello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, R. N. Baldassano, A. P. Anokhin *et al.*: *Nature*, **486**, 222 (2012).
 - 18) Y. Valles, A. Artacho, A. Pascual-Garcia, M. L. Ferrus, M. J. Gosalbes, J. J. Abellan & M. P. Francino: *PLOS Genet.*, **10**, e1004406 (2014).
 - 19) S. Arboleya, A. Binetti, N. Salazar, N. Fernandez, G. Solis, A. Hernandez-Barranco, A. Margolles, C. G. de Los Reyes-Gavilan & M. Gueimonde: *FEMS Microbiol. Ecol.*, **79**, 763 (2012).
 - 20) S. Arboleya, L. Ang, A. Margolles, L. Yiyuan, Z. Dongya, X. Liang, G. Solis, N. Fernandez, C. G. de Los Reyes-Gavilan & M. Gueimonde: *Anaerobe*, **18**, 378 (2012).
 - 21) M. G. Dominguez-Bello, E. K. Costello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, N. Fierer & R. Knight: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 11971 (2010).
 - 22) M. M. Gronlund, O. P. Lehtonen, E. Eerola & P. Kero: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **28**, 19 (1999).
 - 23) R. Martin, H. Makino, A. Cetinyurek Yavuz, K. Ben-Amor, M. Roelofs, E. Ishikawa, H. Kubota, S. Swinkels, T. Sakai, K. Oishi *et al.*: *PLOS One*, **11**, e0158498 (2016).
 - 24) M. B. Azad, T. Konya, H. Maughan, D. S. Guttman, C. J. Field, R. S. Chari, M. R. Sears, A. B. Becker, J. A. Scott & A. L. Kozyrskyj: *CMAJ*, **185**, 385 (2013).
 - 25) A. Marcobal, M. Barboza, E. D. Sonnenburg, N. Pudlo, E. C. Martens, P. Desai, C. B. Lebrilla, B. C. Weimer, D. A. Mills, J. B. German *et al.*: *Cell Host Microbe*, **10**, 507 (2011).
 - 26) R. W. Loftin, M. Habli, C. C. Snyder, C. M. Cormier, D. F. Lewis & E. A. Defranco: *Rev. Obstet. Gynecol.*, **3**, 10 (2010).
 - 27) M. J. Butel, A. Suau, F. Campeotto, F. Magne, J. Aires, L. Ferraris, N. Kalach, B. Leroux & C. Dupont: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **44**, 577 (2007).
 - 28) H. Kubota, H. Makino, A. Gawad, A. Kushiro, E. Ishikawa, T. Sakai, T. Akiyama, K. Matsuda, R. Martin, J. Knol *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **82**, 5806 (2016).
 - 29) F. Backhed, R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson & J. I. Gordon: *Science*, **307**, 1915 (2005).
 - 30) G. W. Tannock: *Curr. Issues Mol. Biol.*, **1**, 53 (1999).
 - 31) M. C. Arrieta, L. T. Stiemsma, N. Amenyogbe, E. M. Brown & B. Finlay: *Front. Immunol.*, **5**, 427 (2014).
 - 32) H. Wopereis, R. Oozeer, K. Knipping, C. Belzer & J. Knol: *Pediatr. Allergy Immunol.*, **25**, 428 (2014).
 - 33) R. Romero, J. Miranda, J. P. Kusanovic, T. Chaiworapongsa, P. Chaemsathong, A. Martinez, F. Gotsch, Z. Dong, A. I. Ahmed, M. Shaman *et al.*: *J. Perinat. Med.*, **43**, 19 (2015).
 - 34) E. Jimenez, L. Fernandez, M. L. Marin, R. Martin, J. M. Odriozola, C. Nueno-Palop, A. Narbad, M. Olivares, J. Xaus & J. M. Rodriguez: *Curr. Microbiol.*, **51**, 270 (2005).
 - 35) K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony, R. Ganu, J. Petrosino & J. Versalovic: *Sci. Transl. Med.*, **6**, 237ra65 (2014).
 - 36) E. Jimenez, M. L. Marin, R. Martin, J. M. Odriozola, M. Olivares, J. Xaus, L. Fernandez & J. M. Rodriguez: *Res. Microbiol.*, **159**, 187 (2008).
 - 37) H. Makino, A. Kushiro, E. Ishikawa, D. Muylaert, H. Kubota, T. Sakai, K. Oishi, R. Martin, K. Ben Amor, R. Oozeer *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **77**, 6788 (2011).
 - 38) H. Makino, A. Kushiro, E. Ishikawa, H. Kubota, A. Gawad, T. Sakai, K. Oishi, R. Martin, K. Ben-Amor, J. Knol *et al.*: *PLOS One*, **8**, e78331 (2013).
 - 39) K. M. Hunt, J. A. Foster, L. J. Forney, U. M. Schutte, D. L. Beck, Z. Abdo, L. K. Fox, J. E. Williams, M. K. McGuire & M. A. McGuire: *PLoS One*, **6**, e21313 (2011).
 - 40) R. Marin, S. Langa, C. Reviriego, E. Jiménez, M. L. Martin, M. Olivares, J. Boza, J. Jimenez, L. Fernandez, J. Xaus *et al.*: *Trends Food Sci. Technol.*, **15**, 121 (2004).
 - 41) T. Jost, C. Lacroix, C. Braegger & C. Chassard: *Br. J. Nutr.*, **110**, 1253 (2013).
 - 42) H. Makino, R. Martin, E. Ishikawa, A. Gawad, H. Kubota, T. Sakai, K. Oishi, R. Tanaka, K. Ben-Amor, J. Knol *et al.*: *Benef. Microbes*, **6**, 563 (2015).
 - 43) R. W. McLaughlin, H. Vali, P. C. Lau, R. G. Palfree, A. De Ciccio, M. Sirois, D. Ahmad, R. Villemur, M. Desrosiers & E. C. Chan: *J. Clin. Microbiol.*, **40**, 4771 (2002).
 - 44) P. F. Perez, J. Dore, M. Leclerc, F. Levenez, J. Benyacoub, P. Serrant, I. Segura-Roggero, E. J. Schiffrin & A. Donnet-Hughes: *Pediatrics*, **119**, e724 (2007).
 - 45) W. Young, B. C. Hine, O. A. Wallace, M. Callaghan & R. Bibiloni: *PeerJ*, **3**, e888 (2015).
 - 46) T. Jost, C. Lacroix, C. P. Braegger, F. Rochat & C. Chassard: *Environ. Microbiol.*, **16**, 2891 (2014).
 - 47) V. Martin, A. Maldonado-Barragan, L. Moles, M. Rodriguez-Banos, R. D. Campo, L. Fernandez, J. M. Rodriguez & E. Jimenez: *J. Hum. Lact.*, **28**, 36 (2012).
 - 48) K. Muroto, K. Fujita, M. Yoshikawa, M. Saijo, F. Inyaku, H. Kakehashi & T. Tsukamoto: *J. Pediatr.*, **122**, 120 (1993).
 - 49) B. B. Warner, E. Deych, Y. Zhou, C. Hall-Moore, G. M. Weinstock, E. Sodergren, N. Shaikh, J. A. Hoffmann, L. A. Linneman, A. Hamvas *et al.*: *Lancet*, **387**, 1928 (2016).
 - 50) L. M. Cox, S. Yamanishi, J. Sohn, A. V. Alekseyenko, J. M. Leung, I. Cho, S. G. Kim, H. Li, Z. Gao, D. Mahana *et al.*: *Cell*, **158**, 705 (2014).
 - 51) L. C. Bailey, C. B. Forrest, P. Zhang, T. M. Richards, A. Livshits & P. A. DeRusso: *JAMA Pediatr.*, **168**, 1063 (2014).
 - 52) F. Turrioni, A. Ribbera, E. Foroni, D. van Sinderen & M. Ventura: *Antonie van Leeuwenhoek*, **94**, 35 (2008).
 - 53) S. Fukuda, H. Toh, K. Hase, K. Oshima, Y. Nakanishi, K. Yoshimura, T. Tobe, J. M. Clarke, D. L. Topping, T. Suzuki *et al.*: *Nature*, **469**, 543 (2011).
 - 54) T. Asahara, K. Shimizu, K. Nomoto, T. Hamabata, A. Ozawa & Y. Takeda: *Infect. Immun.*, **72**, 2240 (2004).
 - 55) B. Bjorksten, E. Sepp, K. Julge, T. Voor & M. Mikelsaar: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108**, 516 (2001).
 - 56) M. Kalliomaki, M. C. Collado, S. Salminen & E. Isolauri:

Am. J. Clin. Nutr., **87**, 534 (2008).

- 57) T. Fujii, Y. Ohtsuka, T. Lee, T. Kudo, H. Shoji, H. Sato, S. Nagata, T. Shimizu & Y. Yamashiro: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **43**, 83 (2006).
- 58) R. Fuller: *J. Appl. Bacteriol.*, **66**, 365 (1989).
- 59) H. Kitajima, Y. Sumida, R. Tanaka, N. Yuki, H. Takayama & M. Fujimura: *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, **76**, F101 (1997).
- 60) S. C. Sawh, S. Deshpande, S. Jansen, C. J. Reynaert & P. M. Jones: *PeerJ*, **4**, e2429 (2016).
- 61) P. Panigrahi, S. Parida, N. C. Nanda, R. Satpathy, L. Pradhan, D. S. Chandel, L. Baccaglini, A. Mohapatra, S. S. Mohapatra, P. R. Misra *et al.*: *Nature*, **548**, 407 (2017).
- 62) M. H. Land, K. Rouster-Stevens, C. R. Woods, M. L. Cannon, J. Cnota & A. K. Shetty: *Pediatrics*, **115**, 178 (2005).
- 63) G. Q. Zhang, H. J. Hu, C. Y. Liu, S. Shakya & Z. Y. Li: *Medicine* (Baltimore), **95**, e2581 (2016).
- 64) M. Rinne, M. Kalliomaki, S. Salminen & E. Isolauri: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **43**, 200 (2006).
- 65) D. Scalabrin, C. Harris, W. H. Johnston & C. L. Berseth: *Eur. J. Pediatr.*, **176**, 217 (2017).
- 66) Y. Kanamori, K. Hashizume, M. Sugiyama, M. Mortomi, N. Yuki & R. Tanaka: *Clin. Nutr.*, **21**, 527 (2002).
- 67) H. P. Browne, S. C. Forster, B. O. Anonye, N. Kumar, B. A. Neville, M. D. Stares, D. Goulding & T. D. Lawley: *Nature*, **533**, 543 (2016).
- 68) E. J. Stewart: *J. Bacteriol.*, **194**, 4151 (2012).

プロフィール



牧野 博 (Hiroshi MAKINO)

<略歴>2003年早稲田大学大理工学部応用化学科卒業/2005年同大学大学院理工学研究科修士課程修了/同年株式会社ヤクルト本社入社/2009年非営利法人ヤクルト本社ヨーロッパ研究所研究員/2013年ヤクルト本社中央研究所基礎研究二部副指導研究員/2015年早稲田大学大学院先進理工学研究科, 博士(工学)取得/2015~2017年早稲田大学理工学術院理工学研究科所招聘研究員/2015年ヤクルト本社中央研究所微生物研究所指導研究員, 現在に至る<研究テーマと抱負>腸内フローラの微生物生態学, 細菌学, 消化管内における腸内細菌叢の挙動を明らかにする研究を通じて人々の健康に貢献したい<趣味>旅行, テニス, 水泳, 自転車



松木 隆広 (Takahiro MATSUKI)

<略歴>1993年東京工業大学理学部生体機構学科卒業/1995年同大学大学院生命科学研究科修士課程修了/同年株式会社ヤクルト本社入社/1996~1999年東京大学農学生命科学研究科受託研究生/2005年東京大学農学生命科学研究科, 博士(農学)取得/2008~2010年パスツール研究所博士研究員/2010年ヤクルト本社中央研究所基礎研究一部共生微生物研究室室長/2015年同研究所基盤研究所共生システム研究室室長, 現在に至る<研究テーマと抱負>腸内フローラの微生物生態学, 細菌学, ゲノム微生物学, 腸内フローラの構成を規定する因子を同定すること, その因子を標的としたプロバイオティクス・プレバイオティクスを開発することを目指して研究を行っている

Copyright © 2018 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.56.279