

Impact of weaning on gut microbiome and development of obesity

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松田, 明奈 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002987

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	松田 明奈
論文題名	Impact of weaning on gut microbiome and development of obesity		
	離乳が腸内細菌叢と肥満の発生に与える影響		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】胎生期や乳幼児期の環境因子が、将来の健康状態や特定の疾患に対する感受性に影響を与えることが知られている。この概念はDOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases)と呼ばれている。DOHaDの要因としては栄養やホルモン、微生物への暴露などの環境要因が挙げられる。栄養に関しては、早期の離乳が肥満や高血圧などのDOHaD関連疾患に影響を与えられていると考えられているが、そのメカニズムの詳細は未だ明らかではない。そこで、本研究ではこのメカニズムを解明するために、離乳による外的変化として母乳と腸内環境に着目した。離乳期におけるこれらの変化が、離乳時期をずらすことで小児期以降にどのような影響を及ぼすのかを、肥満に着目して検討した。

【方法】まず、母乳中に含まれる栄養のうちアミノ酸に着目し、ヒト母乳中と乳児マウスの胃内に含まれるD/L-アミノ酸を二次元高速液体クロマトグラフィーを用いて網羅的に解析した。また、母乳が乳児の消化管細菌叢にどのように影響を及ぼすかを調べるために、出生直後、日齢7、生後1か月のヒト新生児および生後10日目のマウス (C57BL/6J) の消化管内容物について、16S rRNA遺伝子のqPCRによる細菌量定量、次世代シーケンサーを用いた16S rRNA遺伝子による細菌叢解析を行った。さらに、離乳による影響を調べるために、生後30日目に母子分離を行う自然離乳群 (NW) と、生後15日目に母子分離を行う早期離乳群 (EW) とに分けて、消化管における細菌量や細菌叢、代謝物について解析した。

【結果】母乳中には微量だがD-アミノ酸が含まれており、特にD-Asp、D-Pro量が新生児の体重増加と負の相関を示した。一方でL-アミノ酸量や総アミノ酸量は新生児の体重増加と強い相関は認めなかった。また、母乳栄養中の乳児マウスの胃内には母乳よりもさらに多くのD-アミノ酸が含まれており、無菌環境で飼育したマウスでは認められなかったことから、胃内細菌叢により産生されていることが分かった。SPF環境で飼育したマウスの胃内細菌叢は生直後から生後1か月の間に菌量が増え、多様性が大きく変化したが、特に離乳を境に盲腸より遠位側で多様性が大きく変化し、大人型の細菌叢に近づいた。一方で、EW群ではNW群と比べて、生後6週時点で大腸における菌量の増加と多様性の低下を認めた。また、生後4週より高脂肪食負荷により肥満感受性を確認したところ、EW群の方がNW群と比べて生後12週以降で体重増加を認め、腸管透過性が高い傾向にあった。

【考察】本研究では、母乳中のD-アミノ酸が乳児の体重と負の相関を示していること、乳児期の胃内細菌叢が胃内環境を制御する重要な役割を担っていること、離乳は乳児型から大人型の細菌叢に移行する重要なライフイベントであること、早期離乳によりdysbiosisや肥満が発症することが分かった。母乳栄養期にこれらの細菌やその代謝物が腸管バリア機能を制御しているが、早期離乳や母乳栄養期間の短縮により、肥満などの疾患感受性に関与すると考えられた。本研究結果は、適切な離乳時期や母乳栄養期間の実験的根拠となると考えられ、将来的な肥満や肥満関連疾患の発症の予防に寄与するものと考えられる。