

腸内環境からみた子どもの食と健康

徳井 教孝¹・三成 由美²

1 産業医科大学健康予防食科学研究室

2 中村学園大学栄養科学部

(2010年4月6日受理)

1) 子どもの体重の変遷

小児の成人病化が問題となって久しい。特に小児肥満は成人期の生活習慣病の要因となる可能性が高いと言われその対策が求められている。文部科学省学校保健統計調査データから小児における肥満児の推移をみると、平成に入った頃から小学生、中学生、高校生の肥満者の割合が多くなってきている。小学校では、肥満者の割合が1.5%~2.0%の範囲で推移していたものが、平成に入ってから2%を超え3%に迫る勢いで増加傾向にある。中学生、高校生も1%前後であった割合が1.5%前後まで増加している。興味深いことに平成に入った時代の小学生が幼児の時、すなわち昭和50年代後半の幼児の肥満者割合をみると減少傾向が見られる。この現象の背景にあるものは何か。Peter D Gluckmanらは、日本における1980年から2004年までの出生体重の推移を検討して、肥満児割合と出生体重との関連を次のように推察している¹。1980年代から日本の出生体重の平均値は減少傾向がみられるが、これは妊婦の喫煙や妊娠子癇の予防のための体重維持などによるものである。母親の食事制限によって胎児へ供給される栄養は減少する。これによって出生体重は低下傾向を示すことになる。実際、平成15年の国民健康・栄養調査データをみると、1990年は低出生体重児の割合は6.3%であったが、その後漸増して2004年には9.4%まで増加している。この低出生体重児の推移と小学生の肥満児割合の関連をみると、1980年代から低出生体重児が増加し彼らが小学生になる1990年代には小学生の肥満児割合が増加する傾向がみられた。すなわち、低出生体重児が成長して小学生となるころには、彼らが肥満児となる可能性が高いことを示唆する現象がみられたわけである。この現象を説明するために、最近ライフコースアプローチという新しい考えが導入されている。

2) ライフコースアプローチ²

ライフコースアプローチとは「胎児期、幼少期、思春期、青年期およびその後の成人期における物理的・社会的暴露による成人疾病リスクへの長期的影響に関する学問」と定義されている。胎児期や幼少期の社会環境要因が成人期にどのような影響を及ぼすのか、長期的な観点からリスク要因をさぐる学問である。この考えの基本は成人疾病胎児起源仮説といわれる。子宮内での成長および発達の臨界期における栄養状態が身体システムの構造および機能をプログラミングすることで長期的に成人疾病罹患リスクに關与するという仮説である(図1)。上記で述べた低出生体重児に例をとれば、低栄養状態で子宮内発育が不十分で出生体重が低い児は標準出生体重児に比べ、成人期の肥満や生活習慣病のリスクが高くなる。この理由として、胎児は子宮内での低栄養状態によって将来低栄養状態でも生存できるようにプログラミングされる。しかし、出生後、予測以上に栄養状態が改善されると、栄養摂取過多になり肥満を発症しやすくなるというものである。現在まで、ライフステージごとの生活習慣病の要因が検討されている(図2)。胎児期ではこれまで述べたように低体重を初めとするストレス、妊娠中の母親の健康状態など、乳児期では栄養過多の幼児食、キャッチアップ成長率、低成長、学童期では過食や足の長さなどである。小児期の足の長さは循環器疾患のリスク要因のマーカーといわれている³。思春期では過食、運動不足、肥満、高血圧が成人期の生活習慣病リスク要因となっている。

また、詳細な糖尿病、肥満、冠動脈疾患リスク、乳がんなどに関するライフコースアプローチ的な研究も報告されている。たとえば、日本の研究を例にとると糖尿病では勤労者の糖尿病患者と非糖尿病患者、および病院の糖尿病患者を対象にした断面研究では、成人期の糖尿病患者と非糖尿病患者の出生体重が2500g以下の割合を比

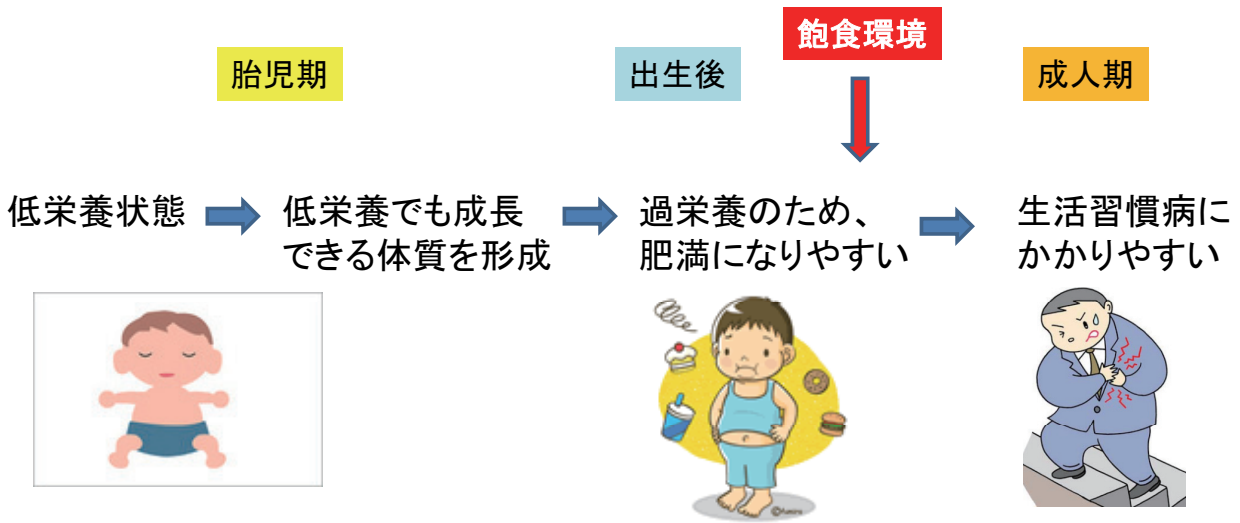


図1 ライフコースアプローチの仮説



図2 ライフステージごとの生活習慣病の要因

較すると、それぞれ18.6%、9.8%と有意に糖尿病患者の方が低出生体重児の割合が高いことが判明した⁴。肥満では上記に述べたように生態学的研究により1980年代以降の日本の平均出生体重の減少とその後の小児の肥満割合が関連していることが示唆されている。また冠動脈疾患リスクでは、石川県内の1965年から1974年までに生まれた4626人(男2198人、女2428人)を20歳になるまで追跡を行い、出生体重が重いほど血圧、血清コレステロールは低いことを明らかにしている⁵。また、3歳から20歳までの身長の伸び率が高いほど血圧、血清コレステロールは低い結果を示している。

ライフコースアプローチ的な研究は小児の生活環境が

小児の遺伝子まで影響する可能性を示唆するような研究も行っている。また、動物実験の段階であるが、親の子へのスキンシップが子のストレス反応を抑制する能力を遺伝子レベルで影響することによって高めうることが報告されている。DNAの配列に変化を起こさずかつ細胞分裂を経て伝達される遺伝子機能の変化やその仕組みを研究するエピジェネティクスという学問分野がこのような知見をこれから提供してくれると思われる。

3) ライフコースアプローチと腸内細菌叢

ライフコースアプローチでは幼少期のときの環境が将

来の疾病リスクと関連をもつことに注目をおいているが、幼少期にその基盤が形成されると考えられている一つが腸内細菌叢である。腸内細菌叢は乳幼児ではその授乳や食生活により多様性がみられるが、それ以後はその多様性は縮小する。その多様性の中で親子間の腸内細菌叢は類似性が低く、個々人の腸内細菌叢を決定するのが授乳や離乳食ではないかと考えられている。また一度形成された腸内細菌叢は食生活が変化しても大きく変わらないことが多くの研究で報告されている。そのため、腸内細菌叢の影響は長期間継続する可能性が高く、いかに健康的な腸内細菌叢を形成していくのが重要な課題となる。今後ライフコースアプローチ的な研究において腸内細菌叢と健康の関連を研究することは大変意義があると考えられる。

これまでライフコースアプローチと腸内細菌叢の関連を検討した研究として、腸内細菌叢の中のビフィズス菌と小児肥満の研究がある。乳児期のビフィズス菌数と7歳時のその子の体重を比較すると、7歳時のときに過体重の児は標準体重の児に比べ、乳児期のときのビフィズス菌数が少ない⁶。これまで母乳で育てられた乳児は腸内細菌叢の中のビフィズス菌の割合が母乳で育てられていない児より高く、かつ肥満児が少ないという報告がある^{7,8,9}。これらの腸内細菌と脂肪代謝に何らかの関係が示唆されており、今後腸内細菌からみた肥満対策も検討される可能性がある。

また動物実験であるが、乳児期に母子分離を行うとそれによってその後ストレスに対して過剰な反応を引き起こすことがある^{10,11}。反対に母子のスキンシップがあるとストレスには正常な反応を引き起こす。この現象の機序として、母子分離を行うことで子の腸内細菌叢が変化を起しそれがストレス反応に影響することが示唆されているが、その経路として、サイトカインや菌体成分による、腸内細菌の作用によってつくられたアミン類、腸内細菌の作用によってつくられた短鎖脂肪酸の影響が示唆されている¹²。

4) ライフステージ別の腸内細菌叢

時代ともに小児の食生活が変化し健康増進に寄与する腸内細菌叢まで変化している可能性がある。イソフラボンの1種であるダイゼインは腸内細菌叢によって代謝されエクオールが産生される。このエクオールはエストロゲン活性が高い。これまでの動物実験や疫学研究により、エクオールが前立腺がん、乳がんの予防因子として期待されている¹³。しかし、エクオールは、ダイゼインを代謝する腸内細菌が存在しないと産生されない。日本人では30%から50%の人がエクオール非産生者と報告されて

いる¹⁴。近年、前立腺がんの罹患率が急増しているがこの背景には、エクオール産生者の割合が低下していることが推測されている。我々は、福岡県下の幼児、20歳代、50歳以上の3つの群でのエクオール産生者割合を比較する予備調査を行った。その結果、エクオール産生者の割合はそれぞれ、7%、21%、50%となり若年者ほど低いことが判明した(未発表)。

このようなライフステージ別にエクオール産生者の割合が異なる理由は何か。それがわかれば前立腺癌への対策も検討できる。イソフラボン含有大豆加工品の味噌や豆腐の摂取はエクオール値と関連がない¹⁵。この事実は、大豆加工品をいくら摂取してもエクオール産生は期待できないということの意味している。最近の疫学研究で魚摂取が前立腺がんリスクを低下させることが報告されている¹⁶。日本人はエクオール産生者の割合が欧米人に比べ高く、かつ魚介類の摂取も欧米に比べ多いという事実から、魚介類を含む海産物はエクオールの産生に關与している可能性があると考えられる。

5) 腸内細菌叢の地域性

腸内細菌叢がどのような状態であれば健康増進につながるのか。この課題を解決するための一つの方法として

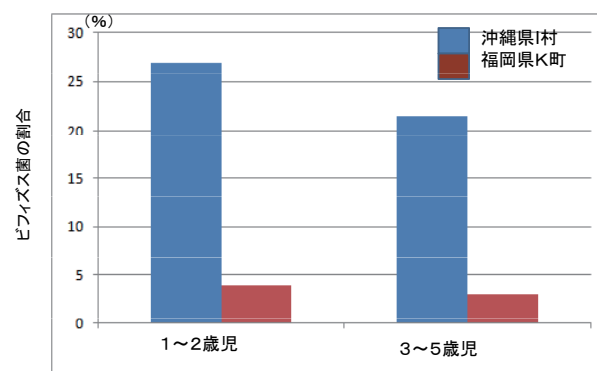


図3 沖縄県と福岡県の腸内細菌叢に占めるビフィズス菌の割合

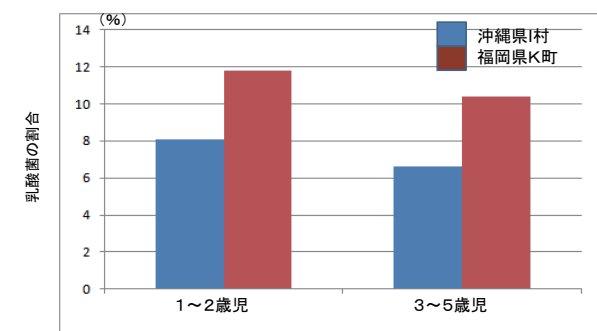


図4 沖縄県と福岡県の腸内細菌叢に占める乳酸菌の割合

生態学的研究がある。平均寿命が高い地域の住民とそれより低い地域の住民について、腸内細菌叢を分析してその違いをみるものである。この研究方法では2つの地域で腸内細菌叢に差が認められても、すぐに腸内細菌叢と長寿の因果関係があるとは結論できない。しかし、腸内細菌叢と健康との関連を検討するための基礎資料として価値がある。そこで、日本の長寿地域として沖縄県I村を取り上げ、福岡県K町と比較することにした。両県とも乳幼児を対象に採便し腸内細菌叢を分析して、その特徴を検討した。今回は健康に何らかの利益をもたらす機能があるビフィズス菌と乳酸菌について1歳~2歳児、3歳~5歳児の2群に分類して比較をした。ビフィズス菌については、沖縄県が福岡県の約6倍と高い値を示した。なぜ、沖縄県は福岡県に比べ非常に高い値を示したのか。これほどの差がでるような食生活の差がみられるのか。今後これらについて検討する必要がある。乳酸菌に関しては、逆に福岡県の割合が高くなった。ビフィズス菌、乳酸菌とも年齢の増加とともに割合は減少する傾向がみられた。

腸内細菌叢は乳児のときにその原型が形作られ、以後食習慣が変化してもあまり変わらないとされている。この点についてはさらに検討する必要があると思われるが、もしそうだとすれば、長寿地域では幼児の時から腸内細菌叢の中で健康増進効果があるとされるビフィズス菌が他地域に比べはるかに多いことが示唆される。腸内細菌叢を決定づける乳児の食生活がどのように異なるのか、それを明らかにしていくことで、成人期の疾病リスク要因を保有し始める小児期からの健康なライフスタイルの形成を目指すことができる。そのような食生活を食育活動に取り入れることでより健康増進に結びつく活動が推進できると考えられる。

参考文献

1. Gluckman PD, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet*. 2007 Mar 31;369(9567):1081-2.
2. 藤原武男、胎児期・幼少期の親という環境が子の遺伝子発現をかえる：ライフコースアプローチとエピジェネティクス、日本公衆衛生、55(5)；344-349、2008
3. Wadsworth ME, Hardy RJ, Paul AA, Marshall SF, Cole TJ. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort, *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):383-90.
4. Anazawa S, Atsumi Y, Matsuoka K., Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes Care*. 2003 Jul;26(7):2210-1.
5. Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol*. 2001 Apr 15;153(8):783-9.
6. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar; 87(3):534-8.
7. Owen C, Martin R, Whincup P, Smith D, Cook D. The effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367-77.
8. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
9. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;162:397-403.
10. Levine S, Huchton DM, Wiener SG, Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol*. 1991 Dec;24(8):547-58.
11. Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C, Bhatnagar S, Sapolsky RM. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*. 1988 Feb 12;239(4841 Pt 1):766-8.
12. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul 1;558(Pt 1): 263-75. Epub 2004 May 7.
13. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet*. 1997 Oct 4;350(9083):990-4.
14. Akaza H, Miyayama N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, Fujioka T, Mori M, Kim WJ, Song JM, Pantuck AJ. Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Feb; 34(2):86-9.
15. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Kubo T, Wakai K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Association of serum phytoestrogen concentration and dietary habits in a sample set of the JACC Study. *J Epidemiol*. 2005 Jun;15 Suppl 2:S196-202.
16. Hedelin M, Chang ET, Wiklund F, Bellocchio R, Klint A, Adolffson J, Shahedi K, Xu J, Adami HO, Grönberg H, Bälter KA. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer*. 2007 Jan 15;120(2):398-405.