

# 離乳期の $\alpha$ ディフェンシンがビフィズス菌の定着を促す

～乳幼児の腸内環境と将来の健康をつなぐ自然免疫の働きを初めて解明～

## ポイント

- ・ 離乳期にビフィズス菌が多い子は、腸内細菌叢が成熟する3歳時点でも多くのビフィズス菌を維持。
- ・ 離乳期に $\alpha$ ディフェンシン分泌量が多い子は、ビフィズス菌の腸管定着を促進。
- ・ 将来の疾患リスク低減につながる、乳幼児の腸内環境に着目した新しい栄養アプローチ開発に期待。

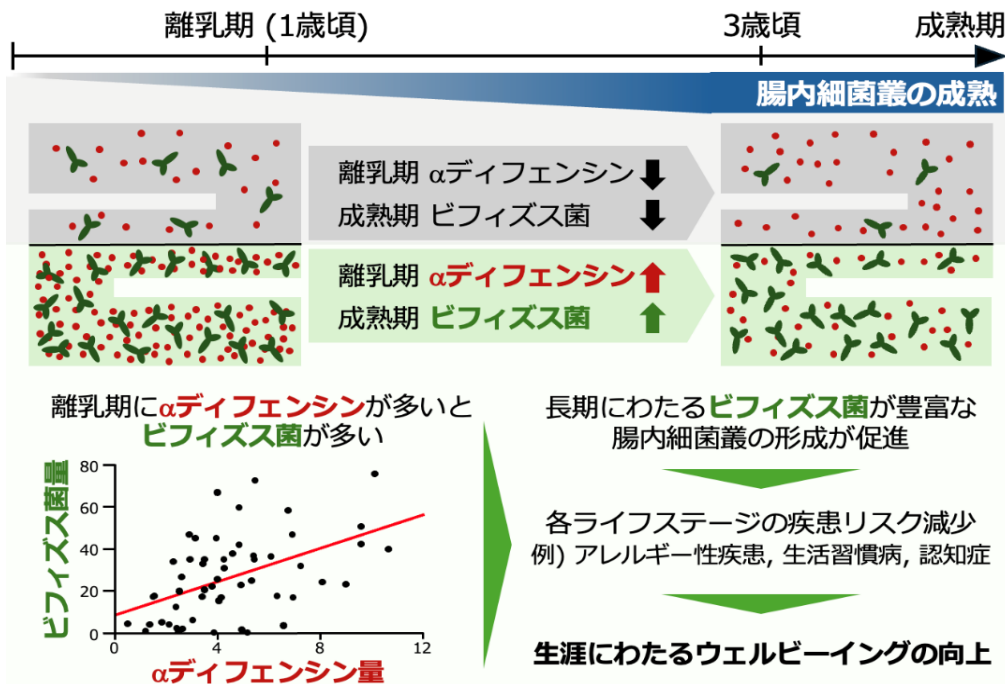
## 概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院の中村公則教授と森永乳業株式会社の清水由宇研究員らの研究グループは、1歳前後の離乳期に腸内のビフィズス菌<sup>\*1</sup>が多い子では、腸内細菌叢<sup>\*2</sup>の成熟がみられる3歳時点においてもビフィズス菌が多いことを示し、この離乳期における腸管へのビフィズス菌の定着に腸管自然免疫の作用因子である $\alpha$ ディフェンシン<sup>\*3</sup>が寄与することを初めて明らかにしました。

北海道岩見沢市の子どもたち33名を生後3年間にわたり経時的に追跡調査した本研究は、ヒトの腸内において健康への寄与が知られている代表的な常在菌の一つであるビフィズス菌と、ヒト自身の免疫システムである $\alpha$ ディフェンシンの関連に着目することで、長期にわたる良好な腸内細菌叢形成の基盤づくりにおける離乳期の重要性を明らかにした画期的な成果です。今後、食事などを通じた離乳期の腸内細菌叢と $\alpha$ ディフェンシンからなる腸内環境への効果的な介入手法を開発することで、腸内細菌叢の破綻に関わる様々な疾患リスクの低減を通じた生涯のウェルビーイング向上に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は2025年7月1日（火）公開の国際学術誌 Communications Medicine にオンライン掲載されました。

### 岩見沢市の子ども達の腸内環境を生後3年間に渡り経時的に解析



## 【背景】

腸内細菌叢の異常は、様々な病気の発症や増悪に関与することが知られています。近年、胎児期から生後2歳ごろまでの「人生最初の1,000日間」における環境要因や健康状態が将来の疾患リスクに関係するというDOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) <sup>\*4</sup>の概念が提唱されており、生後早期の腸内細菌叢が将来の健康に影響することが示唆されています。ビフィズス菌は多くの有益な作用が知られている代表的な腸内常在菌の一つであり、ビフィズス菌が豊富な腸内細菌叢を形成することが新生児期から老年期までの各ライフステージの健康増進に貢献すると考えられています。一方で、腸内のビフィズス菌は乳児期以降、年齢とともに減少することから、生涯にわたりビフィズス菌が豊富な腸内細菌叢を形成するためのアプローチが求められています。

これまでに中村教授らは、様々な疾患モデルを用いた前臨床試験や中高年者から高齢者を対象とした臨床研究を通じて、小腸のパネト細胞が分泌する $\alpha$ ディフェンシンが腸内細菌叢を適切に制御することで私たちの健康に寄与することを明らかにしてきました。しかし、生後早期の腸内細菌叢制御における $\alpha$ ディフェンシンの役割は未だ不明でした。

そこで研究グループは、生後早期の腸内細菌叢と $\alpha$ ディフェンシンからなる腸内環境がその後の良好な腸内細菌叢形成に影響するという仮説を立て、私たちの健康において重要な役割を担うことが知られているビフィズス菌に着目した研究を行いました。

## 【研究手法】

北海道岩見沢市に在住する母子を対象とした縦断コホート研究（岩見沢母子健康調査：SMILE Iwamizawa）に参加した子どもたち33名より生後3-5日、1か月、4-5か月、8-9か月、1.5歳、及び3歳時点において経時的に提供を受けた便148検体とその母親28名より提供を受けた便28検体を用いて、生後早期における腸内細菌叢とヒトの $\alpha$ ディフェンシンであるHD5 (human defensin 5) の関連を解析しました。本解析では、岩見沢市の子どもたちにおける腸内細菌叢の成熟過程と、各時期における腸内のビフィズス菌を詳細に評価しました。さらに、酵素抗体法により測定した便中のHD5量とビフィズス菌量の関連を検討するとともに、試験管内でビフィズス菌を含む複数の細菌とHD5を反応させることで、腸内へのビフィズス菌の定着に $\alpha$ ディフェンシンが与える影響を評価しました。

## 【研究成果】

子どもたちの腸内細菌叢は成長に伴って大きく変化し、3歳時点においては母親とよく似た、成熟した細菌叢組成を示しました。また、離乳期（8-9か月及び1.5歳）においてビフィズス菌が多い子では、3歳時点でもビフィズス菌が多いことを初めて明らかにしました。さらに研究グループは、離乳期においてHD5量が多い子では離乳期のビフィズス菌も多いという関連を見出すとともに、試験管内において腸内と同等濃度のHD5が、潜在的病原性細菌である大腸菌や黄色ブドウ球菌に対しては強い殺菌活性を示す一方で、ビフィズス菌にはほとんど殺菌活性を示さないことを発見しました。これらの結果は離乳期において腸内のビフィズス菌が多いことが、将来のビフィズス菌が豊富な腸内細菌叢の形成にもつながること、さらに、 $\alpha$ ディフェンシンが離乳期における腸内へのビフィズス菌の定着を促進することを強く示唆するものです。

本研究は、離乳期の腸内環境がその後の良好な腸内細菌叢の形成に大きな影響を及ぼすという新しい重要なコンセプトを提示するものであり、腸内細菌に着目したDOHaDのメカニズム解明につながる画期的な成果です。

## 【今後への期待】

本研究は、離乳期の良好な腸内環境形成に着目した乳幼児への栄養介入の重要性を示すとともに、その実現に向けた新たなアプローチの開発を促進する知見を提供します。また、細菌自体ではなく私たちの免疫システムである $\alpha$ ディフェンシンの分泌誘導をターゲットとする、従来とは異なる視点に基づく腸内細菌叢改善手法の可能性を示します。今後、離乳期のビフィズス菌や $\alpha$ ディフェンシンを標的とした新規食成分や食品の開発を通じて、良好な腸内細菌叢形成を介したその後の人生における疾患リスクの低減、さらには生涯のウェルビーイング向上に貢献することが期待されます。

## 【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）Center of Innovation 北海道大学『食と健康の達人』拠点（JPMJCE1301：中村公則、綾部時芳、玉腰暁子）、共創の場形成支援プログラム『こころとカラダのライフデザイン』共創拠点（JPMJPE2103：中村公則、玉腰暁子）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤研究 B（JP20H04098：中村公則；JP21H02891：綾部時芳）、挑戦的萌芽研究（JP22K19120：中村公則）等の支援を受けて行われました。本研究は北海道岩見沢市において実施中の縦断コホート研究「岩見沢母子健康調査」の一環として行われました。調査にご協力いただいた参加者の皆様並びに岩見沢市、岩見沢レディースクリニック、岩見沢市立総合病院の皆様深く御礼申し上げます。

## 論文情報

論文名 Modulation of *Bifidobacterium* by HD5 during weaning is associated with high abundance in later life (HD5 の離乳期における *Bifidobacterium* 制御が、その後の高い *Bifidobacterium* 存在量に關与する)

著者名 清水由宇<sup>1,2,3</sup>、横井友樹<sup>1,4</sup>、大平修也<sup>1,5</sup>、和泉裕久<sup>2,3</sup>、川上智美<sup>2,3</sup>、井原海詩<sup>4</sup>、田畑風華<sup>2,3,6</sup>、武田安弘<sup>2,3</sup>、木村尚史<sup>6</sup>、中村幸志<sup>7</sup>、玉腰暁子<sup>6</sup>、綾部時芳<sup>1,3</sup>、中村公則<sup>1,4</sup>（<sup>1</sup>北海道大学大学院先端生命科学研究院、<sup>2</sup>森永乳業株式会社研究本部、<sup>3</sup>北海道大学産学・地域協働推進機構、<sup>4</sup>北海道大学大学院生命科学院、<sup>5</sup>北海道大学総合イノベーション創発機構、<sup>6</sup>北海道大学大学院医学院・医学研究院、<sup>7</sup>琉球大学大学院医学研究科）

雑誌名 Communications Medicine（国際的な総合医学雑誌）

DOI 10.1038/s43856-025-00977-6

公表日 2025年7月1日（火）（オンライン公開）

## お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 中村公則（なかむらきみのり）

T E L 011-706-9051 F A X 011-706-9053 メール kiminori@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infsig/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

森永乳業株式会社サステナビリティ本部コーポレートコミュニケーション部（〒105-7122 港区東新橋1-5-2）

T E L 03-6281-4682 F A X 03-6281-4643 メール pr@morinagamilk.co.jp

岩見沢市健康福祉部健康づくり推進課（〒068-0024 岩見沢市4条西3丁目）

T E L 0126-25-5540 F A X 0126-25-5524 メール hoken@city.iwamizawa.lg.jp

## 【用語解説】

- \*1 ビフィズス菌 … 乳児期における腸内細菌叢全体の 50%以上、成人期においても 10%程度を占めるヒトの腸内における代表的な常在菌の一つ。酢酸や乳酸、インドール-3-乳酸などの代謝物を産生し、整腸作用や免疫調節、認知機能の維持などヒトにとって有益な様々な作用を示す。様々な疫学研究によって、ビフィズス菌が豊富な腸内細菌叢を形成することが乳児期から学童期における感染症やアレルギー性疾患、発達障害のリスク低下や、成人期における慢性炎症の抑制や生活習慣病のリスク低下、老年期における認知機能の維持や長寿などと関係することが示唆されており、各ライフステージの健康増進において重要な役割を担うと考えられている。
- \*2 腸内細菌叢 … 腸内細菌の集まりのこと。ヒトの小腸や大腸の内腔には 1,000 種類、40 兆個にも及ぶ細菌が常在している。健全な腸内細菌叢を形成する共生菌は、その組成及び酢酸などの短鎖脂肪酸をはじめとする代謝物の産生によってヒトの免疫や神経系などの恒常性を保っている。近年、dysbiosis と呼ばれる腸内細菌叢のバランス破綻が、肥満症、糖尿病、脂肪性肝炎、高血圧症などの生活習慣病や免疫疾患、アレルギー、さらにはうつ病、自閉症、認知症などの精神神経疾患や大腸がんなど様々な疾患に関係することが報告されている。
- \*3  $\alpha$  ディフェンシン … 自然免疫の主要な防御因子である抗菌ペプチドで、消化管では小腸上皮細胞であるパネト細胞の細胞内顆粒に存在しており、細菌や神経、食成分などの様々な刺激によってすみやかに腸管内腔に分泌される。分泌された  $\alpha$  ディフェンシンは、病原体を排除するとともに腸内細菌叢の組成を適切に制御することによって腸内環境の恒常性を保っている。 $\alpha$  ディフェンシンの分泌量が低下したり、質に異常が生じたりすると、腸内細菌叢が破綻して様々な疾患の発症や病態に関与することが報告されている。
- \*4 DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) … 多くの疫学的調査や動物実験によって、早産や低出生体重、栄養不良や過栄養、精神的ストレスなどの胎児期から生後 2 歳ごろの乳幼児期における不適切な環境・健康要因が将来のアレルギー性疾患や発達障害、生活習慣病など様々な疾患リスクの増加に関係することが明らかとなっている。DOHaD における腸内細菌叢の関与が知られており、出生直後の微生物環境への曝露や薬剤の投与が腸内細菌叢の初期構築に影響を及ぼし、それが将来的な健康状態に長期的な影響を与える可能性が示されている。