

## 非感染性におけるプロバイオティクスの効果

Erika Isolauri

トゥルク大学医学部 フィンランド

略歴：Isolauri博士は、フィンランドのトゥルク大学の小児科教授であり、トゥルク大学病院の小児科および青年期医学科の医長ならびにトゥルク大学医学部臨床医学科の科長である。

これまでに、428の科学出版物、256の原著出版物、108のレビュー記事および書籍の章、64のフィンランド語による科学記事を発表している。加えて、国際学会において168回の招待講演を行っている。H指数は80（2017年5月）。

また、ヘルシンキ大学とタンペレ大学（フィンランド）、パリ第11大学（フランス）、カロリンスカ研究所（スウェーデン）およびヴァーヘニンゲン大学（オランダ）で24人の博士論文（PhD）を監督し、審査官を担当した。

### 受賞歴：

1986年：博士号取得（タンペレ大学）

1989年：ジョン・ハリス賞（欧州小児消化器病・栄養学会）

1992年：ニコ・ホールマン賞（小児研究財団）

1993年：カンディア協会（フランス）

1995年：タンペレ大学病院－食物アレルギーの臨床診断法の開発

1998年：マーヴィン・L・ディクソン記念講演（ハーバード大学共同プログラム－小児消化器栄養部、小児病院およびマサチューセッツ総合病院）

2000年：栄養の最新知見に関する国際賞（スイス中央栄養協会）

2000年：マーティン・ローゼンヘッド賞および受賞講演（アレルギー研究財団、英国王立医学学会）

2001年：ナンナ・シュヴァルツ記念講演（スウェーデン カロリンスカ病院）

2002年：ティシエ賞および受賞講演（日本ビフィズス菌センター）

2010年：IDF エリー・メチニコフ賞－栄養と健康分野（国際酪農連盟（IDF）、パスツール研究所、国際プロバイオティクス・プレバイオティクス科学協会）Seppo Salminen教授と共同受賞

2016年：マッティ・エイレペーエ賞（フィンランド医学会 ドゥオデシウム）

主要な研究領域：消化器、食物アレルギー（栄養と免疫）

新生児期曝露、有害事象、粘膜免疫および腸内細菌叢（Neonatal exposures, Adverse outcomes, Mucosal immunology and Intestinal microbiota；NAMI）研究プログラムの代表を務めている。

**要約：**我々にとって最大の健康面の課題は、非感染性疾患（NCDs）\*の増加を抑制することである。最近の疫学、実証および臨床研究は、出生初期の腸内細菌叢の組成とNCDsのリスクが関連していることを示している。腸内細菌叢の組成は、罹患した子供と健康な子供とで異なり、その差異は疾患の臨床的な兆候および症状に先行する可能性がある。実証研究および臨床研究に基づく最近の知見によれば、腸内細菌叢は体重およびエネルギー代謝の制御にも関与し、肥満の2つの主要な要因、すなわち、エネルギー獲得や貯蔵、ならびに肥満の特徴であるインスリン抵抗性と炎症状態に影響する。このため、特定のプロバイオティクスによる腸内細菌叢の改変は、NCDsのリスク低減に繋がる可能性がある。腸内のマイクロ生態系への影響以上に、プロバイオティクスの効果は、亢進した腸管透過性の正常化、腸管の免疫学的バリア機能の改善、腸管の炎症反応の緩和ならびに局所および全身の炎症に特徴的な炎症性サイトカインの生成量の低下に繋がると考えられる。乳児期初期に投与された特定のプロバイオティクスは、健康な免疫系の成熟に寄与し、アトピー高リスク乳児の湿疹およびアトピー性感作のリスクを低下させる可能性がある。また、その効果は妊娠中に母親が摂取を開始した場合に最も高くなることを示唆するデータがある。さらに、長期間にわたる追跡調査の結果、周産期に*Lactobacillus rhamnosus*を摂取した母親から生まれた小児は、アレルギー罹患率が低下する傾向が示された。

母親による、妊娠第1期（妊娠1～3ヶ月）から完全母乳育児の終了期に渡るプロバイオティクス2菌株（*Lactobacillus rhamnosus*および*Bifidobacterium lactis*）の摂取は、産後12ヶ月までの母体の肥満リスクおよび妊娠糖尿病のリスクを顕著に低減させた。母体の肥満や耐糖能異常は、子供の過体重および肥満のリスク因子として知られており、この報告ののち、後の肥満につながる幼少期の急激な体重増加が周産期のプロバイオティクス介入により緩和されることが示された。

妊娠中、周産期および出生初期のプロバイオティクス介入の安全性は、母子ともに有害事象がなく妊娠期間も正常であること、出生前または後の子供の成長率に非介入群と顕著な差が無いことから保証されている。さらに、周産期のプロバイオティクスによる介入は十分に容認されており、腸内細菌叢の組成や量への長期的な影響は報告されていない。前向き臨床研究でも、長期間のフォローアップで周産期のプロバイオティクス介入は安全であることが証明された。

プロバイオティクスの各菌株は、他の菌株とは本質的に異なっており、例え系統的に非常に類縁の菌株であっても同様の健康効果は期待できないことを認識する必要がある。このため、臨床研究ではプロバイオティクスを株レベルで特定すること、文書化された特性によって菌株を選択することが必要である。

\*糖尿病、心疾患、脳卒中、がんおよび慢性呼吸器疾患といった、非感染性の慢性疾患のこと。

年間に世界で3,600万人（全死亡数の約6割）がNCDsによって死亡しているという報告書を2008年に世界保健機関（WHO）がまとめた。

#### 参考文献

- 1) Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008 ; **88** : 894-9.
- 2) Kalliomaki M, Carmen Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008 ; **87** : 534-8.
- 3) Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity : follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obesit* 2010 ; **34** : 1531-7.
- 4) Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Perinatal microbial contact and the origins of human disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2012 ; **9** : 565-76.
- 5) Endo A, Pärtty A, Kalliomäki M, Isolauri E, Salminen S. Long-term monitoring of human intestinal microbiota from the 2nd week to 13 years of age. *Anaerobe* 2014 ; **28** : 149-56.
- 6) Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention : evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allerg Immunol* 2017 ; **28** : 170-75.

# The Effect of Probiotics in Non-Communicable Diseases

Erika Isolauri

University of Turku and Turku University Hospital, Finland

**Brief curriculum vitae :** Dr Isolauri is Professor of Pediatrics at the University of Turku, and Chief Physician of Department of Pediatrics and Adolescent Medicine at Turku University Hospital and Head of the Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Turku, Finland.

Author of 428 scientific publications, she has written 256 original publications, 108 Review articles/ Chapters in books and 64 Scientific articles in Finnish. In addition she has 168 Invited Lectures in International Academic Meetings. H-index 80 (May, 2017) .

She has supervised 24 doctoral theses (PhD) and acted as Opponent at the University of Helsinki and the University of Tampere, Finland ; Université Paris XI, France, Karolinska Institutet, Sweden and Wageningen University, The Netherlands.

## **Prizes awarded :**

University of Tampere 1986 (the Doctoral Thesis)

John Harris price in 1989 (European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition)

Niilo Hallman price 1992 (Foundation for Paediatric Research)

Institut Candia 1993 (France)

Tampere University Hospital : Development of clinical diagnostics of food allergy, 1995

Marvin L. Dixon Memorial Lecture, Harvard Combined Program in Pediatric GI&Nutrition Unit, Children's Hospital, Massachusetts General Hospital, 1998

International Award for Modern Nutrition, Swiss Central Nutrition Association, 2000

Martin Rosenhead Lecture and Award 2000 (The Foundation of Allergy Research), Royal Society of Medicine, London, United Kingdom

Nanna Svartz Lecture 2001. November 22, 2001. Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

Tissier Price and Lecture 2002. The Japan Bifidus Foundation

The IDF Elie Metchnikoff Prize 2010, category Nutrition and Health (together with Professor Seppo Salminen) The International Dairy Federation (IDF), Institut Pasteur Paris and the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)

Matti Äyräpää Award 2016. The Finnish Medical Society Duodecim

**Research interests :** Her Major Research Interests are : Gastroenterology, food allergy ; Nutrition and Immunology.

She is the leader of the Neonatal exposures, Adverse outcomes, Mucosal immunology and Intestinal microbiota (NAMI) research programme.

**Abstract :** The greatest health challenge of our time is reversing the increase of non-communicable diseases (NCDs) . Recent epidemiologic, experimental and clinical studies demonstrate that gut microbiota composition early in life is relevant to the risk of NCD. Gut microbiota composition can discriminate between affected and healthy children, and the distinction may precede clinical signs and symptoms of disease. Recent evidence from experimental and clinical studies indicates that the gut microbiota is also involved in the control of body weight and energy metabolism, affecting the two main causes of obesity : energy acquisition and storage, and contributing to insulin resistance and the inflammatory state characterizing obesity. Consequently, the modification of the gut microbiota by specific probiotics may provide an opportunity to reduce the risk of NCDs. Above the impact on gut microecology, probiotic effects have been attributed to restoration to normal of increased intestinal permeability, improvement of the intestine's immunological barrier functions, alleviation of the intestinal inflammatory response, and reduced generation of proinflammatory cytokines characteristic of local and systemic inflammation. There are data to suggest that specific probiotics administered in early infancy may enhance healthy immune maturation and reduce the risk of eczema and atopic sensitization in high-risk infants, and the intervention appears to be most effective if commenced already during pregnancy. Moreover, children receiving *Lactobacillus rhamnosus* perinatally tended to have decreased allergy prevalence in long-term follow-up.

Maternal supplementation with the combination of the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* from the first trimester of pregnancy to the end of exclusive breastfeeding resulted in a significant reduction of gestational diabetes mellitus as well as the risk of maternal central adiposity over the 12-month postpartum period. Maternal obesity and glucose intolerance are known risk factors for overweight and obesity in the offspring and, consistently, perinatal probiotic intervention was shown to moderate early excessive weight gain among children who later became overweight.

The safety of the probiotic approach during pregnancy, perinatal period and early infancy has been attested by normal duration of pregnancies with no adverse events in mothers or children, with no significant divergences in prenatal or postnatal growth rates. Furthermore, perinatal probiotic interven-

tion has been well tolerated and no interference with long-term composition or quantity of gut microbiota has been reported. In a prospective clinical study, the perinatal probiotic intervention proved safe in long-term follow-up.

It needs to be acknowledged that each probiotic strain is inherently different from others and similar health effects cannot therefore be expected even from closely related strains. Therefore, in clinical studies, it is mandatory to characterize each probiotic to strain level and to select strains with documented properties.

## References

- 1) Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 894-9.
- 2) Kalliomäki M, Carmen Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87 : 534-8.
- 3) Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity : follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obesit* 2010 ; 34 : 1531-7.
- 4) Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Perinatal microbial contact and the origins of human disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2012 ; 9 : 565-76.
- 5) Endo A, Pärtty A, Kalliomäki M, Isolauri E, Salminen S. Long-term monitoring of human intestinal microbiota from the 2<sup>nd</sup> week to 13 years of age. *Anaerobe* 2014 ; 28 : 149-56.
- 6) Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention : evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allerg Immunol* 2017 ; 28 : 170-75.