Thai Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

วารสารโภชนบำบัด

journal homepage: http://www.spent.or.th

Expert Article

จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ในช่วงขวบปีแรกของชีวิต

Gut Microbiome in the First Year of Life

พรรณเพ็ญ พูนลาภเดชา* พย.บ. (พยาบาลและผดุงครรภ์), วท.ม. (โภชนศาสตร์)

นลินี จงวิริยะพันธุ์ พ.บ., วว. (กุมารเวชศาสตร์), Ph.D. (Human Nutrition)

สาขาวิชาโภชนวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

**Corresponding author; E-mail address: phanphen.pho@gmail.com*

บทนำ

จุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) คือ จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะในลำไส้[1] จีโนม (genome) หรือกลุ่มยีนในเซลล์ของจุลินทรีย์เหล่านี้ เรียกว่า “gut microbiome” ในปี พ.ศ. 2533 มีการจัดตั้งโครงการถอดรหัสพันธุกรรมมนุษย์ (The Human Genome Project) ซึ่งเป็นความร่วมมือวิจัยระหว่างรัฐบาลของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร ฝรั่งเศส เยอรมนี ญี่ปุ่น และจีน โดยเป็นการศึกษารหัสพันธุกรรมของมนุษย์ เพื่อถอดรหัสการจัดเรียงตัวของดีเอ็นเอ (DNA) ทำแผนที่ยีนทั้งหมดในโครโมโซมของมนุษย์ ผลการศึกษาทำให้ทราบว่ามนุษย์มีหน่วยพันธุกรรม 3 พันล้านตัว ซึ่งช่วยให้แพทย์และนักวิทยาศาสตร์เข้าใจการทำงานของร่างกายมากขึ้น

นอกจากนั้นมีการพบว่าในร่างกายของมนุษย์มีจุลินทรีย์อาศัยอยู่เป็นจำนวนมากถึง 10 เท่า ของเซลล์มนุษย์ จุลินทรีย์จำนวนมากมายเหล่านั้นน่าจะมีบทบาทต่อการทำงานของร่างกายมนุษย์[2] ต่อมามีการจัดตั้งโครงการชื่อ The Human Microbiome Project (HMP) ซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีนในเซลล์ของจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในมนุษย์กับสุขภาพของมนุษย์ และการเกิดโรคต่างๆ เช่น โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) โรคลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก (necrotizing enterocolitis) เบาหวาน (diabetes) โรคอ้วน (obesity) และโรคภูมิแพ้ (allergy) เป็นต้น[3]

ปัจจุบันมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นว่าจุลินทรีย์ในลำไส้ของมนุษย์มีความสำคัญต่อสุขภาพของมนุษย์ โดยพบว่าจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดผลดีต่อร่างกายหลายประการ ตัวอย่างของบทบาทของจุลินทรีย์ในลำไส้ ได้แก่ การเป็นเกราะปกป้องสิ่งแปลกปลอมจากการเข้าสู่ผนังลำไส้โดยเฉพาะเชื้อโรคจากภายนอกร่างกาย โดยจุลินทรีย์ในลำไส้จะแย่งเกาะที่ผนังลำไส้ป้องกันไม่ให้เชื้อโรคผ่านผนังลำไส้เข้าสู่ร่างกาย[4] การย่อยสลายและหมักสารอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งคาร์โบไฮเดรตให้เป็นกรดไขมันสายสั้น (short-chain fatty acids) เพื่อเป็นพลังงานของเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่[5] การสังเคราะห์วิตามินเค (โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินเคในรูป K2) และวิตามิน บี12 นอกจากนั้น มี

รายงานว่าจุลินทรีย์ในลำไส้ช่วยกระตุ้นการพัฒนาของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งในระบบ innate และ adaptive immune response[6] อีกด้วย

จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารก

ในอดีตนักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าทางเดินอาหารของทารกแรกเกิดนั้นปลอดเชื้อ (sterile) แต่ในปัจจุบันมีหลักฐานยืนยันว่ามีจุลินทรีย์อยู่ในทางเดินอาหารของทารกแรกเกิด แม้ว่าปริมาณและชนิด (species) จะไม่มากเท่าผู้ใหญ่แต่จุลินทรีย์ส่วนหนึ่งได้มาจากมารดาผ่านทางรก[7] หลังจากทารกเกิดจะมีการตั้งถิ่นฐาน (colonization) ของจุลินทรีย์อย่างรวดเร็ว โดยจุลินทรีย์กลุ่มแรกที่พบคือกลุ่มแบคทีเรียที่เจริญได้ทั้งในบรรยากาศที่มีออกซิเจนและไม่มีออกซิเจน (facultative anaerobic bacteria) เช่น *Enterobacteriaceae*, coliforms, *Lactobacillus* และ *Streptococcus* เป็นต้น เมื่อทารกอายุ 2-3 วัน จุลินทรีย์กลุ่มที่เจริญได้โดยไม่มีออกซิเจน (anaerobes bacteria) จะกลายเป็นจุลินทรีย์กลุ่มหลัก ซึ่งได้แก่ *bifidobacteria*, *Bacteroides*, และ *Clostridium*[8]

ในช่วงขวบปีแรกของชีวิตมนุษย์ความหลากหลายของชนิดของจุลินทรีย์มีน้อยแต่มีความไม่คงที่สูง[9-11] อย่างไรก็ตามจีโนมของจุลินทรีย์บางกลุ่มในลำไส้ในช่วงวัยทารกอาจกลายเป็นส่วนหนึ่งของจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้เมื่อเป็นผู้ใหญ่ได้[11,12] ในช่วงอายุ 1-2 ปี จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้จะมีจำนวน ชนิด และความซับซ้อนคล้ายกับในช่วงผู้ใหญ่มากขึ้น[1,14,15]

ปัจจัยที่มีผลต่อจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารก

ปัจจัยที่จะมีผลต่อจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ในช่วงวัยทารกมีหลายประการ เช่น จุลินทรีย์ในลำไส้ของมารดา วิธีการคลอดของมารดา ชนิดของอาหารที่ทารกได้รับ สุขลักษณะ การเลี้ยงดู ลักษณะภูมิประเทศ และการได้รับยาปฏิชีวนะของทารกและมารดา เป็นต้น[7,16-18] (รูปที่ 1)

1. จุลินทรีย์ในลำไส้ของมารดา

มีรายงานว่าในระยะเริ่มต้นรูปแบบของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกมีความสัมพันธ์กับรูปแบบของจุลินทรีย์ในลำไส้ของมารดา ในปีพ.ศ. 2552 Satokari และคณะรายงานการศึกษารกจากมารดาที่ให้กำเนิดลูกทางช่องคลอดจำนวน 25 ราย และรกจากมารดาที่ผ่าตัดคลอดจำนวน 9 ราย ในประเทศฟินแลนด์ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามีการส่งจุลินทรีย์ผ่านจากมารดาไปสู่ทารกผ่านทางรก[18]

2. วิธีการคลอด

วิธีการคลอดของมารดาส่งผลต่อปริมาณและรูปแบบของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยพบว่าทารกที่เกิดผ่านช่องคลอดการสัมผัสกับช่องคลอดของมารดาทำให้ชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกมีรูปแบบคล้ายคลึงกับจุลินทรีย์ในช่องคลอดของมารดา ส่วนทารกที่เกิดด้วยวิธีผ่าตัดคลอดมีรูปแบบจุลินทรีย์ที่คล้ายคลึงกับจุลินทรีย์ที่อยู่บนผิวหนังของมารดา Meghan และคณะศึกษารูปแบบของจุลินทรีย์กับวิธีการคลอดในประเทศแคนาดา และรายงานว่าทารกที่เกิดผ่านช่องคลอดมี *Bifidobacterium, Lactobacillus* และ *Prevotella* เป็นกลุ่มหลัก ส่วนทารกที่เกิดด้วยวิธีผ่าตัดคลอดมี *Staphylococcus*, *Corynebacterium* และ *Propionibacterium* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่มักพบที่ผิวหนัง นอกจากนี้คณะผู้รายงานยังพบว่าทารกกลุ่มที่เกิดด้วยวิธีผ่าตัดคลอดมีปริมาณจุลินทรีย์กลุ่ม *bifidobacterium* น้อยกว่าทารกกลุ่มที่เกิดผ่านช่องคลอด[19]

3. อาหาร

ปัจจัยหนึ่งที่มีอิทธิพลต่อการเจริญของจุลินทรีย์ในลำไส้ซึ่งมีผลต่อจีโนมของจุลินทรีย์เหล่านั้น คือ อาหาร รูปแบบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกขึ้นอยู่กับชนิดของอาหารที่ได้รับ รวมถึงวิธีการให้อาหารและเวลาที่เริ่มได้รับอาหารประเภทต่างๆ[20]

นมแม่เป็นอาหารที่ดีที่สุดสำหรับทารก เนื่องจากมีสารอาหารมากมายที่ร่างกายดูดซึมและนำไปใช้ประโยชน์ได้ในปริมาณที่พอเหมาะแก่การเจริญเติบโตและพัฒนาการของทารก[21] สารอาหารในนมแม่ประกอบด้วยกลุ่มคาร์โบไฮเดรต กลุ่มไขมันซึ่งมีส่วนประกอบของกรดไขมันจำเป็น (essential fatty acids) และกลุ่มโปรตีนชนิดต่างๆ ซึ่งรวมถึงนิวคลิโอไทด์ (nucleotide) และอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) สารหรือฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการเติบโต เช่น epidermal growth factor, nerve growth factor, insulin-like growth factor, cytokines และ immunomodulators เป็นต้น[22-25]

ในนมแม่มีจุลินทรีย์ในลำไส้กลุ่ม *bifidobacteria*

อยู่[26] โดยมีรายงานว่าทารกและเด็กที่กินนมแม่มี *bifidobacteria* และ lactic-acid bacteria โดยเฉพาะสายพันธุ์ Lactobacilli และ *Enterococcus* spp. เป็นจำนวนมาก[27,28] ซึ่งจุลินทรีย์ในลำไส้กลุ่มดังกล่าวเป็นจุลินทรีย์สุขภาพ (probiotics) ในปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนที่แสดงให้เห็นว่าจุลินทรีย์สุขภาพมีประสิทธิภาพในการป้องกัน และลดอาการของโรคติดเชื้อใน ทางเดินอาหาร[29] นอกจากนี้จุลินทรีย์สุขภาพมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะภูมิแพ้และเสริมสร้างการพัฒนาระบบภูมิคุ้มกัน[30,31]

นอกจากจุลินทรีย์สุขภาพแล้ว นมแม่มีพรีไบโอติกส์ (prebiotics) ซึ่งไม่ถูกย่อยหรือดูดซึมในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก เมื่อผ่านลงไปถึงลำไส้ใหญ่พรีไบโอติกส์ช่วยเลี้ยงและส่งเสริมการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์สุขภาพ ทำให้แบคทีเรียที่มีผลเสียต่อสุขภาพมีจำนวนลดลง[32] พรีไบโอติกส์ในนมแม่ ได้แก่ Human Milk Oligosaccharides (HMOs) ซึ่งเป็นกลุ่มไกลแคนมีคุณสมบัติช่วยป้องกันการติดเชื้อ เนื่องจาก HMOs มีโครงสร้างที่สามารถจับกับเชื้อโรคบางชนิดได้ ทำให้เชื้อโรคไม่สามารถเข้าสู่เซลล์และตายไปในที่สุด นอกจากนั้น HMOs มี growth-promoting factor สำหรับ *Bifidobacterium bifidus* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์สุขภาพที่ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันโรค[33]

ในปี พ.ศ. 2544 Marques และคณะรายงานการศึกษารูปแบบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกที่กินนมแม่เปรียบเทียบกับรูปแบบจีโนมในลำไส้ของทารกที่กินนมผงดัดแปลง ซึ่งพบว่าทารกที่กินนมผงดัดแปลงมีความซับซ้อนของจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้มากกว่าทารกที่กินนมแม่ คณะผู้รายงานคิดว่าความแตกต่างดังกล่าวเกิดจากความแตกต่างระหว่างสารอาหารที่อยู่ในนมผงดัดแปลงสำหรับทารกกับสารอาหารในนมแม่[21] ทั้งนี้รูปแบบของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกที่กินนมผงดัดแปลงสำหรับทารกคล้ายคลึงกับรูปแบบในลำไส้ของผู้ใหญ่ โดยพบว่ามีจุลินทรีย์กลุ่มที่เจริญได้ทั้งในบรรยากาศที่มีออกซิเจนและไม่มีออกซิเจน ซึ่งได้แก่ *Bacteroids* และ *Clostridium* เป็นส่วนมาก มีกลุ่ม *Staphylococcus*, *Streptococcus* และ *Enterobacteriaceae* รองลงมา นอกจากนั้นคณะผู้รายงานพบว่าการตั้งถิ่นฐานของ *bifidobacteria* ช้าลง ซึ่งส่งผลให้การพัฒนาระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายช้าด้วย[21,34]

เมื่อถึงช่วงเวลาที่ทารกได้รับอาหารตามวัย (complementary food) ที่เหมาะสม ทารกจะได้รับอาหารหลากหลายมากขึ้น ตัวอย่างอาหารตามวัยได้แก่ ข้าว กล้วย ผัก และผลไม้ ซึ่งอาหารเหล่านี้เป็นอาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่เป็น non-digestible ไม่ถูกย่อยสลายด้วยน้ำย่อยในร่างกายของมนุษย์[18]

การเปลี่ยนแปลงรูปแบบอาหารมีผลต่อชนิดและปริมาณจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารก[18,35] ในปี พ.ศ. 2557 Bergström และคณะ[36] รายงานการศึกษาที่ทำในประเทศเดนมาร์คซึ่งพบว่าในช่วงแรกของการได้รับอาหารตามวัย (weaning period) ทารกมีปริมาณจุลินทรีย์ในลำไส้ชนิด Bacteroidetes เพิ่มมากขึ้น มีปริมาณจุลินทรีย์จากหลาย species ใน phylum Firmicutes เพิ่มขึ้น แต่ปริมาณ *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* และ *Enterobacteriaceae* ลดลง ซึ่งแสดงว่าจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกมีการเปลี่ยนกลุ่มไปใกล้เคียงกับจุลินทรีย์ที่พบในวัยผู้ใหญ่จากอิทธิพลของอาหารที่ทารกได้รับ

ในปี พ.ศ. 2554 Koenig และคณะ[9] รายงานการศึกษาในทารกเกิดครบกำหนดด้วยวิธีธรรมชาติและไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะในประเทศสหรัฐอเมริกา ในการศึกษาดังกล่าวมีการเก็บตัวอย่างอุจจาระช่วงที่ทารกมารับบริการวัคซีน และพบว่าเมื่อเริ่มได้รับพืชตระกูลถั่ว (peas) ทารกที่กินนมผงดัดแปลง มีเชื้อใน phylum Bacteroidetes เพิ่มขึ้น และมีการเพิ่มขึ้นของยีนที่เกี่ยวข้องกับการใช้คาร์โบไฮเดรตและการสังเคราะห์วิตามิน โดยยีนที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวคล้ายกับยีนที่พบในผู้ใหญ่

จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาแล้ว สรุปว่าเมื่อทารกได้รับอาหารตามวัย จุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกมีการเปลี่ยนแปลงไปในลักษณะที่คล้ายกับจุลินทรีย์ในลำไส้ของผู้ใหญ่มากขึ้น อาหารเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ เนื่องจากอาหารที่บริโภคมีผลต่อสภาวะแวดล้อมในลำไส้ เช่น ผลต่อระยะเวลาที่กากอาหารอยู่ในลำไส้ (gut transit time) ความเป็นกรด-ด่าง (pH) เป็นต้น[37] การเปลี่ยนแปลงของปริมาณสารอาหารหลัก ได้แก่ คาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมันนั้นส่งผลต่อรูปแบบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้อย่างมีนัยสำคัญ[38]

ชาวยุโรปส่วนใหญ่รับประทานอาหารซึ่งประกอบด้วยอาหารที่มีเนื้อแดง (red meat) ปริมาณมาก แป้งขาวหรือธัญพืชขัดสี (refined grains) เช่น ข้าวขาว ขนมปังขาว อาหารทำจากแป้ง เป็นต้น และมีไขมันสูง ส่วนอาหารของชาวเอเชียเป็นอาหารที่มีไขมันต่ำและมีใย

อาหารสูง ความแตกต่างนี้อาจทำให้รูปแบบของจุลินทรีย์ในลำไส้มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มประชากร

ในปี พ.ศ. 2558 Nakayama และคณะ[39] รายงานการศึกษารูปแบบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของเด็กวัยเรียน อายุ 7-11 ปี จำนวน 303 คน ที่อาศัยอยู่ในเมืองและชนบทของ 5 ประเทศ ได้แก่ ประเทศญี่ปุ่น ไต้หวัน จีน ไทย และอินโดนีเซีย โดยในการศึกษานี้มีการแบ่งจุลินทรีย์ในลำไส้ออกเป็น 2 แบบ (enterotype) ได้แก่ *Prevotella* (P-type) และ *Bifidobacterium/Bacteroides* (BB-type) ซึ่งพบว่า เด็กที่อาศัยอยู่ในประเทศจีน ญี่ปุ่น และไต้หวัน มีจุลินทรีย์ในลำไส้ที่อยู่ในกลุ่ม BB-type มาก ขณะที่เด็กจากประเทศอินโดนีเซีย และจังหวัดขอนแก่น ประเทศไทย มีจุลินทรีย์ในลำไส้ที่อยู่ในกลุ่ม P-type มาก เมื่อคณะผู้วิจัยศึกษาเกี่ยวกับ metagenomics จึงพบว่า เด็กที่มีจุลินทรีย์ในกลุ่ม P-type สามารถย่อยคาร์โบไฮเดรตได้ดีแต่มีการสร้างกรดน้ำดีน้อย ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าเด็กที่มีจุลินทรีย์ในกลุ่ม P-type มากนั้นบริโภคอาหารในกลุ่มแป้งที่ทนต่อการย่อยสลายด้วยเอนไซม์ (resistant starch) เช่น กล้วย ข้าวโพด มันฝรั่ง ธัญพืช ถั่ว ข้าวกล้อง เป็นต้น เป็นปริมาณมาก แต่บริโภคไขมันน้อย[39]

4. ภูมิประเทศ

อีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ ได้แก่ ภูมิประเทศ โดยมีผลต่อลักษณะของอาหารในแต่ละพื้นที่

ในปี พ.ศ. 2553 De Filippo และคณะรายงานการศึกษารูปแบบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของเด็กสุขภาพดี อายุ 1-6 ปี ในประเทศอิตาลี และในชนบทของประเทศแอฟริกา ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ร้อยละ 57.7 ของเด็กในประเทศแอฟริกามีจุลินทรีย์กลุ่ม *Prevotella* และ *Xylanibacter* แต่ร้อยละ 27.3 ของเด็กมีเชื้อในกลุ่ม *Firmicutes*[40] ในปี พ.ศ. 2553 Hehemann และคณะ[41] รายงานการศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์ porphyranases และ agarase ในชาวญี่ปุ่นที่บริโภคสาหร่ายทะเลสีแดง (marine red algae) ในจีนัส (genus) *Porphyra* ซึ่งคณะผู้รายงานพบยีนที่เข้ารหัส (encode) สำหรับเอนไซม์ porphyranases และ agarase ของ *Bacteroides plebeius* ในคนญี่ปุ่น เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลที่ศึกษาในคนที่อยู่ในทวีปอเมริกาเหนือแล้ว ไม่พบยีนดังกล่าวในคนที่อยู่ในทวีปอเมริกาเหนือ ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าความแตกต่างของพื้นที่มีผลต่อชนิดและปริมาณจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้

ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 Yatsunenko และคณะรายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 17 ปี ในประเทศสหรัฐอเมริกา และชนบทในรัฐมาลาวีในแอฟริกา ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารกและเด็กในแต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกัน[42] โดยมีอิทธิพลจากอาหารในแต่ละท้องถิ่น

อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ทำในประเทศทางยุโรปซึ่งมีความแตกต่างกับเอเชีย ทั้งเรื่องอาหารและวัฒนธรรมการดำเนินชีวิตต่างๆ ซึ่งส่งผลต่อรูปแบบจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้

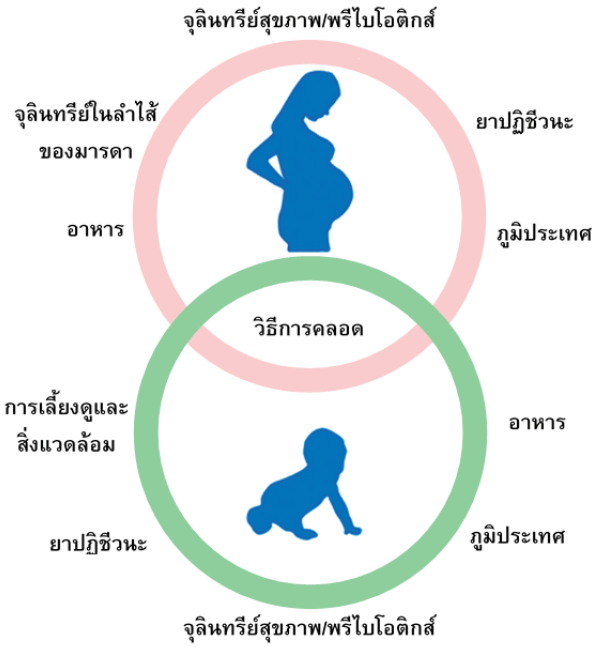
5. การเลี้ยงดูและสิ่งแวดล้อมในครอบครัว

ในปี พ.ศ. 2549 Penders และคณะ รายงานการศึกษาโครงการ the KOALA Birth Cohort Study ในประเทศเนเธอร์แลนด์ โดยมีการเก็บตัวอย่างอุจจาระของทารกอายุ 1 เดือน จำนวน 1,032 คน และพบว่าเด็กที่เป็นลูกคนเดียวมี bifidobacteria น้อยกว่าเด็กที่มีพี่น้องที่อาศัยอยู่ในบ้านเดียวกัน ที่อายุ 1 เดือน[43] ในปี พ.ศ. 2550 มีรายงานจากโครงการ European birth cohorts ซึ่งพบว่าเด็กที่มาจากครอบครัวที่มีลูกคนเดียว มีจำนวน Clostridium species มากกว่า และมีอัตราส่วนของจุลินทรีย์กลุ่ม anaerobic น้อยกว่า เมื่อเทียบกับเด็กที่มีพี่น้องในช่วงอายุ 1 ขวบ[44] ผู้รายงานคาดว่าในครอบครัวที่มีพี่น้องอาศัยอยู่ด้วยกันเด็กจะเล่นและสัมผัสกัน ทำให้มีการแลกเปลี่ยนจุลินทรีย์กันได้

6. ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะหมายถึงยาที่ยับยั้ง ฆ่า และหรือต้านจุลินทรีย์ ซึ่งโดยทั่วไปมักเป็นเชื้อแบคทีเรียแต่อาจครอบคลุมเชื้อไวรัสและเชื้อราบางชนิด นอกจากการทำลายเชื้อก่อโรคแล้วยาปฏิชีวนะทำลายจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อร่างกายด้วย มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ายาปฏิชีวนะลดความหลากหลายของ จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารก โดยพบว่าเมื่อทารกได้รับยาปฏิชีวนะปริมาณ bifidobacteria ใน ลำไส้ของทารกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ[45] สำหรับทารกที่มารดาได้รับยาปฏิชีวนะมีการลดลงของความหลากหลายของจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้เช่นกัน[46]

นอกจากนี้ มีปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้จีโนมของจุลินทรีย์



รูปที่ 1 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตั้งถิ่นฐานของจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของทารก จากแม่สู่ลูก (ดัดแปลงจาก Putignani et al. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. Pediatric Research 2014;76:2-10)[48]

ในลำไส้ของทารกแตกต่างกัน เช่น การได้รับจุลินทรีย์สุขภาพ การได้รับพรีไบโอติกส์ อายุครรภ์[43] การแยกทารกจากมารดาในช่วงหลังเกิด ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล[47] เป็นต้น

เทคโนโลยีที่ใช้ในการวิเคราะห์จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้[49]

ในปัจจุบันการศึกษาจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นงานที่มีนักวิจัยสนใจมากขึ้น เทคโนโลยีในสมัยนี้สามารถใช้วิเคราะห์จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้อย่างรวดเร็วและถูกต้องแม่นยำขึ้น

ในอดีตการหาชนิดของแบคทีเรียนั้น ต้องมีการนำสิ่งส่งตรวจมาเพาะเลี้ยง (culture) ในห้องปฏิบัติการให้สำเร็จก่อน แล้วจึงนำไปตรวจวิเคราะห์ว่าเป็นแบคทีเรียชนิดไหน หน้าตาเป็นอย่างไร ซึ่งการที่ต้องนำแบคทีเรียมาเพาะเลี้ยงก่อน เป็นข้อจำกัดที่สำคัญในการประมาณจำนวนแบคทีเรียในร่างกาย ทำให้การประมาณปริมาณแบคทีเรียในร่างกายต่ำกว่าความเป็นจริงอย่างมาก

วิธีการศึกษาแบคทีเรียด้วยเทคนิค DNA sequencing ไม่จำเป็นต้องนำแบคทีเรียมาเพาะเลี้ยงก่อน สามารถทำได้โดยการสกัด DNA แล้วนำมาตรวจหาลำดับเบสของ DNA แต่ละสายที่สกัดมาได้ อย่างรวดเร็วและแม่นยำด้วยเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ชั้นสูง (high throughput) ที่เรียกว่า “next generation sequencing” (NGS)

ปัจจุบันเครื่องอ่านลำดับเบสแบบ NGS (next-generation sequencing platforms) หรือเรียกว่า second generation NGS platforms มี 3 เทคโนโลยีหลักๆ ที่ใช้กันอย่างกว้างขวาง ได้แก่ Roche/Gs-FLX 454 Genome sequencer, Illumina/Hiseq 2000 และ ABI/SOLiD 5500xl

สำหรับเทคโนโลยีอื่นๆ เช่น Polonator/G.007 เป็นต้น และเทคโนโลยีที่กำลังพัฒนาต่อเนื่องกันอยู่ที่เรียกว่า third generation NGS platforms เช่น Helicos/Heliscope เป็นต้น ซึ่งพัฒนาจากการปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องที่เกิดขึ้นจาก second generation NGS platforms เพื่อให้การหาลำดับเบสมีความถูกต้องและราคาถูกลง สิ่งที่แตกต่างกันระหว่างเทคโนโลยีเหล่านี้ คือ การตรึง DNA ต้นแบบให้ อยู่กับที่ (template immobilization) วิธีสังเคราะห์สาย DNA อัตราความผิดพลาด (error rate) และความยาวของลำดับเบสสายสั้น (หรือ reads) ที่ได้จากการอ่านลำดับเบส ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง 3 เทคโนโลยีหลักที่มีใช้ในปัจจุบัน ซึ่งได้แก่ 454/Roche genome sequencer, Illumina, และ SOLiD/ABI ดังนี้

454/Roche genome sequencer ใช้หลักการหาลำดับเบสแบบการสังเคราะห์ที่รู้จักกันในนามของเทคนิค pyrosequencing ซึ่งเป็นการตรวจวัดไพโรฟอสเฟต (PPi) จากปฏิกิริยาเคมีที่เรียกว่า chemiluminescence และใช้การอ่านสัญญาณตามจังหวะแสงของเบสคู่สมหลายๆ พันเบสในครั้งเดียว ขั้นตอนที่สำคัญของวิธีนี้คือ การตรึงยึด DNA กับเม็ดบีด (bead) ในสภาวะที่เป็นน้ำมัน (emulsion PCR) และเพิ่มปริมาณสาย DNA

Illumina ใช้หลักการหาลำดับเบสโดยใช้การติดฉลากเบสด้วยสารเรืองแสง (fluorescent reversible terminators) ของเบส และเพิ่มปริมาณของสาย DNA เชื่อมต่อเป็นสะพานบนสถานะของแข็ง (solid-phase bridge amplification) ทำให้ได้กลุ่มของสาย DNA ที่แตกต่างกัน

SOLiD/ABI ใช้หลักการหาลำดับเบสแบบการเชื่อมต่อ (sequencing by ligation) ซึ่งใช้วิธีการคล้ายกับ 454/Roche genome sequencer ด้วยการนำ DNA ติดกับเม็ดบีดในสภาวะที่เป็นน้ำมัน และเพิ่มจำนวนของ DNA ไปพร้อมๆ กัน วิธีนี้ได้คุณภาพของข้อมูลที่ดี แต่วิธีการเตรียม DNA ต้นแบบก่อนหาลำดับเบสค่อนข้างยุ่งยากและใช้เวลานาน

สรุป

จากหลักฐานที่ได้กล่าวมาแล้ว จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ในช่วงแรกของชีวิตมีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงจนกลายเป็นส่วนหนึ่งของจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้เมื่อเป็นผู้ใหญ่ และพัฒนาควบคู่ไปกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งจะมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและภาวะสุขภาพในอนาคต ดังนั้นช่วงแรกของชีวิตจึงเป็นช่วงที่สำคัญมาก ควรที่จะดูแลให้ทารกได้รับสารอาหารและการเลี้ยงดูที่ถูกต้อง จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของแต่ละบุคคลแปรเปลี่ยนไปตามปัจจัยที่แตกต่างกัน เช่น จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ของแม่ วิธีคลอด อาหาร ภูมิประเทศ การเลี้ยงดู สภาพแวดล้อม และการได้รับยาปฏิชีวนะ เป็นต้น

เนื่องจากจีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้มีผลต่อสุขภาพ ในปัจจุบันมีการคิดค้นวิธีวิเคราะห์จีโนมของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ให้ผลแม่นยำและรวดเร็วขึ้น โดยใช้เทคนิค DNA sequencing ด้วยเครื่องวิเคราะห์ขั้นสูง ที่เรียกว่า next-generation sequencing ทั้งนี้ มีการพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องให้ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้องและราคาถูก

เอกสารอ้างอิง

1. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 2010; 90:859-904.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. Nature 2007;449:804-10.
3. Young VB. The intestinal microbiota in health and disease. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:63-9.
4. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Lactobacillus acidophilus LA1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibit cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. Gut 1994;35: 483-9.
5. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Mac Farlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. Gut 1987;28:1221-7.
6. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003;361:512-9.
7. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. Lett Appl Microbiol 2009;48(1):8-12.
8. Park HK, Shim SS, Kim SY, Park JH, Park SE, Kim HJ, et al. Molecular analysis of colonized bacteria in a human newborn infant gut. J Microbiol 2005;43:345-53.
9. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(Suppl 1):4578-85.
10. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol 2007;5(7):e177.
11. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. Nat Rev Microbiol 2011;9:279-90.
12. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. PLoS One 2012;7:e44595.
13. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. Environ Microbiol 2014; 16:2891-904.
14. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr 1999;69:1035S-45S.
15. Mandar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. Biol Neonate 1996;69:30-5.
16. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. Acta Paediatr 2009; 98:229-38.
17. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam

R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;51:77-84.

18. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. Microbiology 2011;157:1385-92.
19. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ 2013;185(5):385-94.
20. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. Front Microbiol 2014;5:494.
21. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. Curr Opin Biotechnol 2010;21:149-56.
22. Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live Bifidobacterium longum BL999 and prebiotics. Nutrition 2007;23:1-8.
23. Singhal A, Macfarlane G, Macfarlane S, Lanigan J, Kennedy K, Elias-Jones A, et al. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2008;87:1785-92.
24. M'Rabet L, Vos AP, Boehm G, Garssen J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. J Nutr 2008;138:1782S-90S.
25. Martin R, Heilig GHJ, Zoetendal EG, Smidt H, Rodriguez JM. Diversity of the Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. J Appl Microbiol 2007;103:2638-44.
26. Martin R, Jimenez E, Heilig H, Fernandez L, Marin ML, Zoetendal EG, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-DGGE and qRTi-PCR. Appl Environ Microbiol 2008;75:965-9.
27. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:61-7.
28. Roger LC, Costabile A, Holland DT, Hoyles L, McCartney AL. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. Microbiology 2010;156:3329-41.
29. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? Gut 2002;50(Suppl.iii):iii54-iii59.
30. Alak JI, Wolf BW, Mduruwa EG, Pimentel-Smith GE, Adeyemo O. Effect of Lactobacillus reuteri on intestinal resistance to cryptosporidium parvum infection in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome. J Infect Dis 1997;175:218-21.
31. Laiho K, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. Inventing probiotic functional foods for patients with allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89(6Suppl1):75-82.
32. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods 2010;7:1-19.
33. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. Glycobiology 2012;22(9):1147-62.
34. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, Kociubinski G, Grönroos T, Salminen S, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. Clin Exp Allergy 2007;37:1764-72.
35. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012;489:242-9.
36. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. Appl Environ Microbiol 2014;80:2889-900.
37. Krajmalnik-Brown R, Ilhan Z-E, Kang D-W, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. Nutr Clin Pract 2012;27(2):201-14.

38. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients 2015;7(1):17-44.
39. Nakayama J, Watanabe K, Jiang J, Matsuda K, Chao SH, Haryono P, et al. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. Sci Rep 2015; 5:8397.
40. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(33):14691-6.
41. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. Nature 2010;464(7290):908-12.
42. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012;486(7402):222-7.
43. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118(2):511-21.
44. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Aberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. J Allergy Clin Immunol 2007;120:343-50.
45. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. FEMS Immunol Med Microbiol 2009;56(1):80-7.
46. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51(1):77-84.
47. Savino F, Roana J, Mandras N, Tarasco V, Locatelli E, Tullio V. Fecal microbiota in breast-fed infants after antibiotic therapy. Acta Paediatr 2011;100(1):75-8.
48. Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. Pediatr Res 2014; 76(1):2-10.
49. อลิษา วิลันโท, อรนุช ประดิษฐ์ทรัพย์, วรรณวิสาข์ เจริญฉิม, ศภุศักดิ์ กุลวงศ์อนันชัย, อนันตชัย อัศวเมฆิน, และศิษฎศ ทองสิมา. เทคโนโลยีเอ็นจีเอสและการประยุกต์ในงานวิจัยโอมิกส์ (Next generation sequencing technologies and their applications in omics-research). Thai J Genet 2012;5(2):104-29.