

## 幼児期の気質は腸内細菌叢と関係する

— 心身の健康づくりを生後早期から始める取り組みを目指して—

### 概要

気質とは、環境刺激に対する反応や、それを制御する行動の個人差です。生後すぐに現れ、一定期間持続する遺伝的要因が大きい特性と考えられています。気質の中でも、不快情動やストレス反応の個人差は、後の問題行動や精神疾患と関連することが知られており、リスクを早期発見しうる指標のひとつとして注目されています。近年、ヒト成人を対象とした研究により、うつや不安障害などの精神疾患が腸内細菌叢と関連することが知られています。しかし、生後早期の気質、とくに精神行動リスクにかかわる不快情動やストレス反応特性が腸内細菌叢と関連するかどうかについてはわかっていませんでした。京都大学大学院教育学研究科 明和政子教授、上田江里子元博士後期課程院生、大阪大学 松永倫子研究員らの研究グループは、3~4歳の日本人幼児284人を対象に、気質と腸内細菌叢の関連を検討しました。その結果、不快情動の表出や、新奇な環境を積極的に探索接近する特性は、腸内細菌叢の構成の違いや多様性と関連することが明らかとなりました。腸内細菌叢の構成の違いに寄与する腸内細菌を調べたところ、炎症の誘発に関連する菌(e.g., *Flavonifractor*, *Eggerthella*)や抗炎症作用に関連する菌(e.g., *Faecalibacterium*)が、幼児期の気質と関連をもつことが示されました(図1)。

研究の成果は、2024年9月6日に国際学術誌「*Developmental Psychobiology*」にオンライン掲載されました。

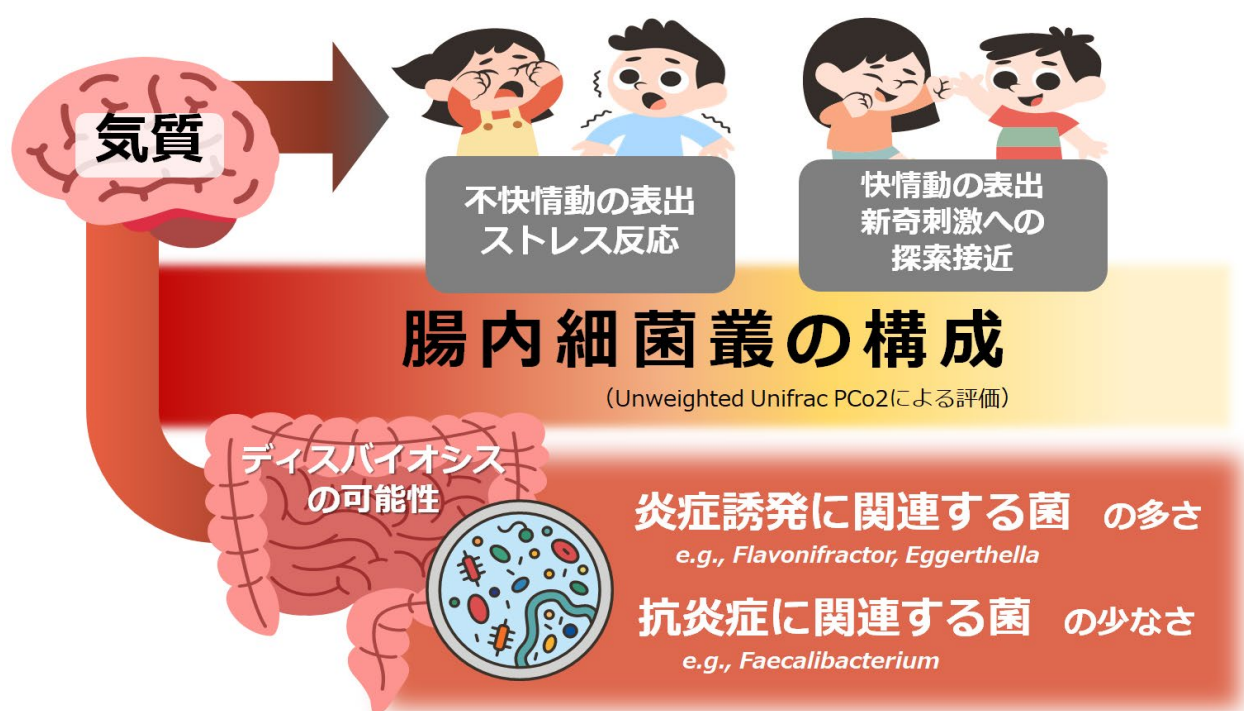


図1 本研究の概要

## 1. 背景

気質は、情動、活動（行動）、注意の側面から、他者を含む環境刺激に対する反応やそれを制御する行動特性（個人差）です。生後すぐに現れ、一定期間持続する遺伝的要因が大きいと考えられていますが、その神経生理学的な発達機序については不明なままです。

気質は、以下の3つの高次因子にもとづき評価されています。

- ① 恐れや悲しみ、怒りなどの不快情動の表出や、脅威刺激に対する特性「否定的情動性」
- ② 笑顔など快情動の表出や新奇な環境などへ積極的に探索接近する特性「外向性／高潮性」
- ③ ①②の行動を制御する特性「エフォートフル・コントロール」

気質の中でも、不快情動やストレス反応①、それを制御する能力③の個人差は、後の問題行動や精神疾患と関連することが知られており（Gartstein et al., 2012, Kostyrka-Allchome et al., 2020）、リスクを早期発見しうる指標のひとつとして注目されています。

近年、ヒト成人を対象とした研究により、うつや不安障害などの精神疾患が腸内細菌叢と関連することが知られています。しかし、生後早期の気質、とくに精神行動リスクにかかわる不快情動やストレス反応特性が腸内細菌叢と関連するかどうかについてはわかっていませんでした。

私たちの研究チームでは、精神機能や認知機能の発達の個人差に関連する要因として、「腸内細菌叢（腸内フローラ）」に着目した研究を行っています。腸内細菌叢は、免疫系や内分泌系、自律神経系を介して脳と相互作用しています。これを「腸内細菌叢－腸－脳相関」といいます。成人を対象とした研究では、腸内細菌叢の多様性や構成が、精神疾患や認知機能の低下と関連することが示されています。ここで重要となるのは、個人が生涯もつことになる腸内細菌叢の原型は、生後3～5歳頃までに安定化することです（Roswall et al., 2021, Stewart et al., 2018）。この時期は、がまんなどの感情制御や、推論、記憶、イメージなどの認知機能の中核となる前頭前野が著しく発達する時期でもあります。この時期の前頭前野の発達は、成人期の健康状態や社会経済状況を予測することも知られています（Moffitt et al., 2011, Richmond-Rakerd et al., 2021）。幼児期は、腸（内臓）と脳の発達、さらにはその後の心身の健康を左右するきわめて重要な時期といえます。幼児期の気質と腸内細菌叢との関連が明らかになれば、心身のリスクを早期にかつ客観的に評価するスクリーニング手法や、心身の健康増進を目的とした生後早期からの支援法の提案などが期待できます。

## 2. 研究手法・成果

全国の保育園、幼稚園、こども園に通う3～4歳の日本人幼児284人を対象に、気質と腸内細菌叢を調べました。幼児の気質と腸内細菌叢は、以下の手順で計測、評価しました。

**気質に関する質問紙調査（Children's Behavior Questionnaire Short Form: CBQ-SF）** 参加児の母親に、92項目からなる質問紙に回答いただきました。過去2週間の日常場面で、それぞれの程度みられたかを7段階（「1. まったくみられなかった」～「7. いつもみられた」）で評定してもらいました。3つの高次因子（上記①～③）、および下位尺度である15項目（e.g., 怒り、恐怖、内気さ、衝動性）から得点を算出しました。

**糞便採取による腸内細菌叢の評価** 専用キットを用いて、家庭で子どもの糞便の採取を依頼しました。次世代シーケンサーを用いて16S rRNA解析を行い、腸内細菌叢の「多様性（種の豊富さや均等度を示す $\alpha$ 多様性指標にもとづく主成分\*<sup>1</sup>）」、「構成の違い（菌叢の構成の違いを示す $\beta$ 多様性指標にもとづく主成分\*<sup>2</sup>）」を評価しました。また、腸内細菌叢の構成の違いにどの菌が寄与しているかを詳細に検討するため、「各菌が全

体の菌の中で占める割合（占有率）」についても算出しました。

気質と腸内細菌叢の関連については、相関分析を用いた探索的な事前検討を行い、そのうえで重回帰分析による検討を行いました。重回帰分析のモデルには、従属変数に気質の得点、独立変数に腸内細菌叢の多様性および腸内細菌叢の構成の違い、共変量に幼児の年齢と性別を投入しました。

その結果、気質と腸内細菌叢の関連について以下の3点が明らかとなりました。

- (1) 気質は、腸内細菌叢の構成の違い<sup>\*3)</sup>と関連していました。気質のうち、高次因子「否定的情動性」と下位尺度「恐れ」、「怒り」、「悲しみ」、「内気さ」の得点の高さは、腸内細菌叢の構成の違いと負の関連がみられました（図2 A, C, D, E, F）。また、高次因子の「外向性／高潮性」と下位尺度の「衝動性」の得点の高さは、腸内細菌叢の構成の違いと正の関連がみられました（図2 B, G）。
- (2) 腸内細菌叢の構成の違い<sup>\*3)</sup>にどの菌が寄与しているかを調べたところ、酪酸の産生や抗炎症に関わる腸内細菌（e.g., *Faecalibacterium*）と、炎症の誘発に関わる腸内細菌（e.g., *Eggerthella* や *Flavonifractor*）が寄与していることがわかりました。

まとめると、**腸内細菌叢の構成の違い（ディスバイオシスな状態）は、不快情動やストレス反応の表出の多さ、さらには快情動の表出や新奇な環境や刺激に対する探索接近行動の低さと関連することがわかりました。**

- (3) 腸内細菌の多様性は、気質の下位尺度の「衝動性」と正の関連がみられました（図2 H）。つまり、**腸内細菌叢の多様性が高い子どもほど、新しいことに挑戦したり、動機にもとづいて行動しやすい特性をもつことがわかりました。**

\*1) 本研究における「腸内細菌叢の多様性」は、複数の $\alpha$ 多様性指標（i.e., Shannon index, Observed species, Chao1, Faith's phylogenetic diversity）をもとに主成分分析を実施して得られた主成分を解析に使用している。

\*2) 本研究における「腸内細菌叢の構成の違い」は、複数の $\beta$ 多様性指標（i.e., unweighted Unifrac 距離および weighted Unifrac 距離により算出された $\beta$ 多様性）をもとに主座標分析を実施して得られた主成分を解析に使用している。

\*3) 気質と関連が見られ、グラフに示した「腸内細菌叢の構成の違い」は、unweighted Unifrac 距離の $\beta$ 多様性指標から主座標分析を実施して得られた主成分（PCo2）であった。

### 3. 波及効果、今後の予定

欧米圏を中心に、「腸内細菌叢—腸—脳相関」の観点から、生後早期（乳児期）から現れる気質と腸内細菌叢の関係の解明が進められつつあります。しかし、現時点では一貫した結果は得られていません。私たちは、腸内細菌叢の多様性や構成が大人レベルへと安定化し、かつ、前頭前野が急激に発達する幼児期に着目することが重要だと考えました。日本人の子どもを対象に、腸内細菌叢が気質と関連する事実を示したのは、本研究が初めてです。なかでも、腸内細菌叢のバランスが乱れたディスバイオシスの状態が、将来（思春期、成年期）のメンタルヘルスリスクを予測する気質の側面と明確な関連がみられた点は重要です。

従来、気質は生後すぐから現れ、個人が持続的にもち続ける行動特性であるとみなされてきました。しかし、気質には腸内細菌叢が関連していたことから、腸内細菌叢を幼少期に改善することでメンタルヘルスのリスク

を緩和、予防できる可能性があります。今後は、本研究が示した結果（仮説）を長期縦断的に検証していくことや、腸内細菌叢を改善する介入（e.g., 食生活習慣への介入やプロバイオティクスの投与）によって因果の検証を行う必要があります。将来的には、子どもの心身の健康を早期にかつ客観的にスクリーニングする手法や、個々の心身の特性に合わせた個別型の発達支援法の開発なども期待できます。

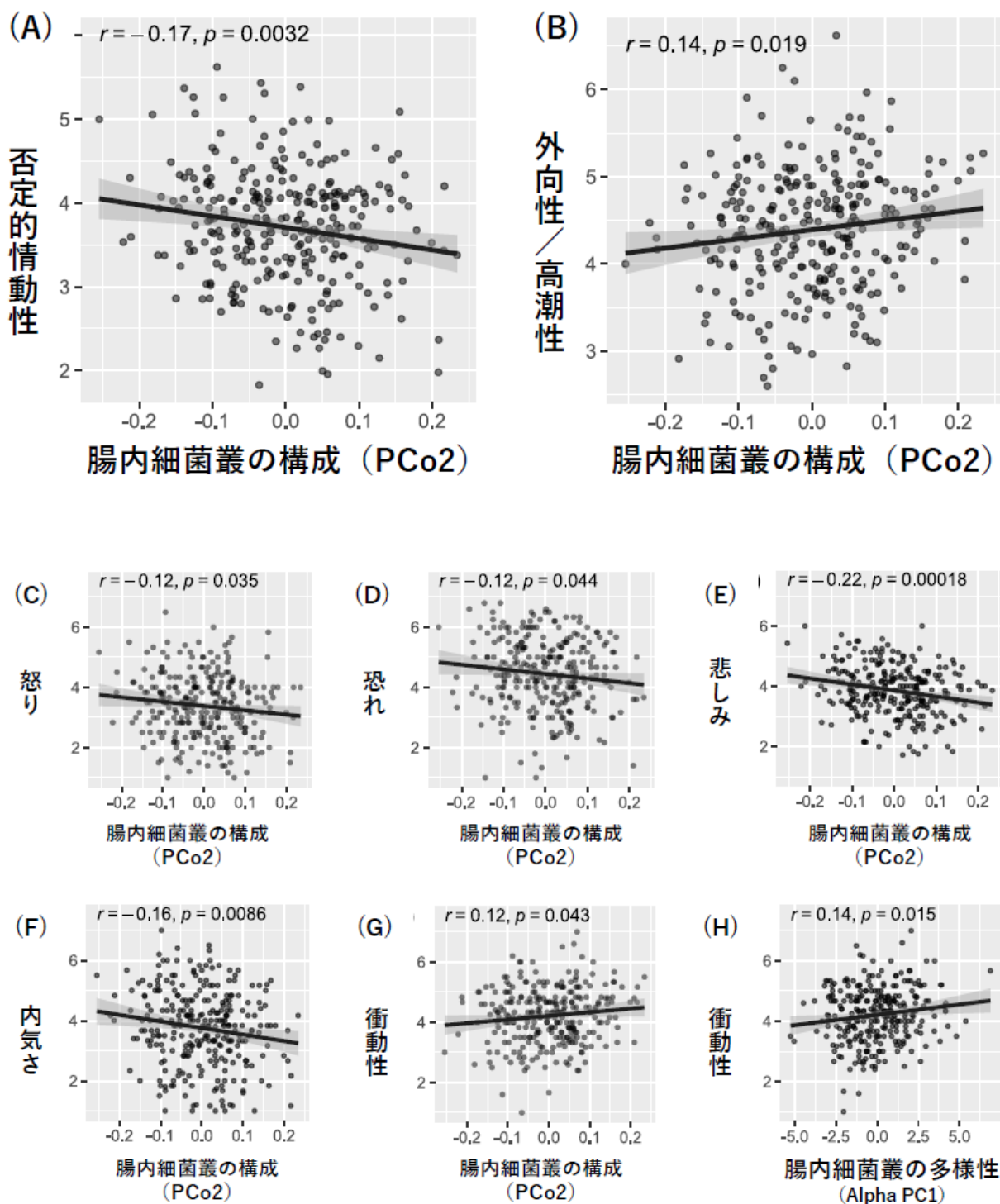


図2 気質と腸内細菌叢の構成の違いおよび多様性との関連

(A)(B)は気質の高次因子との関連、(C)-(H)は気質の下位尺度との関連を示す

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けました。

- ① JSPS 科研費 基盤 (S) (21H04981、代表：明和政子)
- ② JSPS 科研費 基盤 (A) (17H01016、代表：明和政子)
- ③ JSPS 科研費 挑戦的萌芽 (19K21813、代表：明和政子)
- ④ 国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション (COI) プログラム」(JPMJCE1307)
- ⑤ JST「ムーンショット型研究開発事業」(JPMJMS229、代表：明和政子)
- ⑥ 一般財団法人旗影会 (代表：明和政子)
- ⑦ 社会福祉法人長陽会 (代表：明和政子)
- ⑧ JSPS 科研費 特別研究員奨励費 (19J15173、22J01448、代表：松永倫子、22KJ1868、代表：上田江里子)

#### <研究者のコメント>

本研究は、たいへん多くの方にご協力いただきました。すべての皆様に心より感謝申し上げます。次世代を担う子どもたち心身の発達支援の提案に向けた第一歩として、この基礎研究に携わり、成果を発信できたことをたいへん嬉しく思います。この成果が、今後の研究の発展や、保育、家庭などの子育て現場への社会還元の一助となれば幸いです (上田江里子)。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Temperament in early childhood is associated with gut microbiota composition and diversity

(ヒトの幼児期における気質と腸内細菌叢の関係)

著者：上田江里子・松永倫子・藤原秀朗・梶原隆真・竹田綾・渡辺諭史・萩原圭祐・明和政子

掲載誌：Developmental Psychobiology DOI：doi.org/10.1002/dev.22542