

令和元年8月30日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15566

研究課題名(和文) 思春期における腸内細菌叢と抑うつ-周産期要因の影響-

研究課題名(英文) Gut microbiota and depressive symptoms in adolescence -effect of perinatal factors-

研究代表者

安藤 俊太郎 (ANDO, Shuntaro)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20616784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：一般思春期児童コホートを対象に、来所型調査を行った。児童に自宅で糞便を採取してもらい、調査会場で回収した。解析業者に委託し、糞便検体の細菌叢を測定した。主養育者に自記式質問紙(Child Behavior Checklist)を回答してもらい、思春期児童の抑うつ症状を評価した。その結果、314名の思春期児童の腸内細菌叢を同定できた。帝王切開の有無と思春期児童の腸内細菌叢の間には有意な関係がみられなかった。また、母乳栄養期間は抑うつ症状と有意な関係を示さなかった。特定の腸内細菌叢の比率が高いことが、思春期児童の抑うつ症状の強さと関係していた。この関係は、性別、月齢などを調整しても有意であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、一般思春期児童を対象に腸内細菌叢と抑うつ症状の関係を検討した初めての研究である。その結果、思春期における特定の腸内細菌叢の比率と抑うつ症状が関係することが示唆された。本研究結果から、思春期における抑うつ症状の発生メカニズム解明が進むことが期待される。また、今後は因果関係の解明に迫る銃弾研究も求められる。

研究成果の概要(英文)：We conducted a visiting survey on the general adolescent child cohort. Children had their stool collected at home, then we collected them at the survey site. The analyzer company measured the bacterial flora of the fecal samples. The primary caregiver was asked to answer a self-administered questionnaire (Child Behavior Checklist) to evaluate depressive symptoms in adolescent children.

As a result, the gut microbiota of 314 adolescent children could be identified. There was no significant relationship between the experience of caesarean section and the gut microbiota of adolescent children. In addition, breastfeeding duration did not show a significant relationship with depressive symptoms. The high proportion of specific intestinal flora was associated with the strength of depressive symptoms in adolescent children. This relationship was also significant after adjusting for gender and age.

研究分野：精神医学

キーワード：抑うつ 腸内細菌叢 思春期

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

思春期において、全疾患中で疾病負担が最大なのは、うつ病である (Gore 2011 *Lancet*)。思春期抑うつは成人期の再発に至る場合も多く (Patton 2011 *Lancet*)、思春期抑うつ予防は重要である。

うつ病の生物学的背景としては、神経内分泌系や免疫系の異常が指摘されてきた。前者では、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (Hypothalamic Pituitary Adrenocortical axis: HPA 系) 機能亢進が、後者は、思春期における炎症性サイトカイン高値が青年期の抑うつリスク上昇と関係するなど (Khandaker 2014 *JAMA Psych*)、炎症性サイトカイン異常が指摘されてきた。しかし、こうした神経内分泌系や免疫系異常が起こる背景要因は明らかになっていない。

近年、腸内細菌叢と脳が相互影響し合う「腸脳相関」が注目され始めたが、この鍵となるのは、神経内分泌系と免疫系である (Reardon 2015 *Nature*)。無菌で育ったマウスは HPA 系反応性が亢進するなど (Cryan 2012 *Nat Rev*)、腸内細菌叢は HPA 系反応性の決定要因である。また、免疫系に関しては、腸内細菌はマクロファージ・樹状細胞から炎症性サイトカインを誘導し、サイトカインが特異的受容体を介して中枢神経系に作用する。

ヒト腸内細菌叢は生後約 2 年までにバランスが形成され、特に生後早期の影響が大きい。母乳栄養や帝王切開などの周産期要因は、腸内細菌叢形成に大きく影響する。応募者は過去に、母乳栄養期間が長いほど 10 歳時点の抑うつ症状が低いことを発見したが (投稿中)、この背景に腸内細菌叢が関与する可能性がある。母乳は免疫効果を持ち、プレバイオティクスも含んでいる。また、帝王切開出生児は、産道細菌に曝露せず、母体に投与された抗生物質を母乳から受け取る。しかし、これら周産期要因と思春期の腸内細菌叢や抑うつとの関係は未検討である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下のリサーチクエスチョンを検討することであった。

- 1) 一般思春期児童で、腸内細菌叢バランスは抑うつ症状と関係するのかわ。
- 2) 一般思春期児童で、母乳栄養や帝王切開は、腸内細菌叢と抑うつ症状の関係を仲介するのかわ。

3. 研究の方法

一般思春期児童の糞便検体から腸内細菌叢を同定するための調査として、約 300 名の児童を対象とした来所型調査を立ち上げ、一般思春期児童を研究施設に招いて糞便検体を持参してもらう形で、糞便検体を収集した。来所型調査の母体は、申請者がその運営に関わっている東京都内の地域代表児童約 3000 名を対象に行なっている大規模思春期コホート調査 (東京ティーンコホート) とした。

自宅で思春期児童が簡便に糞便を採取し保管・持参してもらうことを可能にするため、器具の選定を行い、糞便採取キットを作成した。腸内細菌検査キットは、水溶性

シート、スワブ式糞便採取キット、キット配送用ボックスを含む。糞便採取キットには匿名での送付を可能にするため、ID シールを貼付した。

複数業者との予備的打ち合わせを行い、ヒト糞便検体から正確な腸内細菌叢測定を行える解析業者を選定した結果、テクノスルガ社に依頼して検体解析を行うこととした。糞便検体から、各検体の細菌相に由来する 16SrDNA (16S rRNA 遺伝子) 部分塩基配列の T-RFLP (terminal restriction fragment length polymorphism) 解析を行い、糞便検体中の腸内細菌分類群の比率を評価することとした。

来所調査では、糞便検体の回収に加えて、質問紙による抑うつ症状等の評価を行なった。質問紙で評価する項目は、糞便採取日時、便秘の有無・期間、糞便の性状、糞便採取日の体温、治療中の疾患、使用中の薬剤・サプリメント、前日や当日の食事・水分摂取、抑うつ症状等である。また、主養育者に自記式質問紙 (Child Behavior Checklist) を回答してもらう形式で、思春期児童の抑うつ症状を評価した。

なお、本研究対象の 14 歳児は、10 歳時点で申請者が既に調査を行っており、出生週数、出生体重、帝王切開の有無、母乳栄養期間などの情報は、母子手帳記録に基づくデータ収集済である。

4 . 研究成果

計 314 名の思春期児童について腸内細菌叢を同定することができた。腸内細菌叢の比率データと、性別や年齢などの基礎背景情報、帝王切開などの周産期情報、抑うつなどの精神的健康関連情報などを統合した大規模匿名電子データセットを作成した。データ解析には統計ソフト SPSS を用い、線形回帰分析などを用いて、腸内細菌叢と抑うつなどの関係を検討した。

統計解析の結果、抑うつ症状、帝王切開の有無と思春期児童の腸内細菌叢の間には有意な関係がみられなかった。また、同集団において、母乳栄養期間は抑うつ症状と有意な関係を示さなかった。したがって、以降の解析に帝王切開の有無と母乳栄養期間は含めなかった。線形回帰分析の結果、特定の腸内細菌叢の比率が高いことが、思春期児童の抑うつ症状の強さと関係していた。この関係は、性別、月齢などを調整しても有意であった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

1. Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Koike S, Morimoto Y, Hoshino A, Kanata S, Fujikawa S, Endo K, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, TTC Scientific and Data Collection Team. Cohort Profile: The Tokyo Teen Cohort study (TTC). *Int J Epidemiol*. 2019 Mar 16.

2. Ando S, Nishida A, Usami S, Koike S, Yamasaki S, Kanata S, Fujikawa S, Furukawa TA, Fukuda M, Sawyer SM, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Help-seeking intention for depression in early adolescents: Associated factors and sex differences. *J Affect Disord*. 2018 Oct 1.

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 安藤俊太郎. 地域思春期児童の前向き調査：東京ティーンコホート. 第 59 回 日本児童青年精神医学会総会. 2018 年

〔その他〕

ホームページ等 (<http://ttcp.umin.jp/>)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。