

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2022

課題番号：16K19673

研究課題名(和文)小児肥満リスク予測因子としての日齢0から3歳までの腸内細菌叢解析

研究課題名(英文)Gut microbiota in infant and obesity

研究代表者

田嶋 華子(Tajima, Hanako)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30465314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：日齢0から3歳時に至るまで出生コホート研究(身体計測・腸内細菌叢解析・血液検査等)を行った。腸内細菌叢後世に変化を与える項目として分娩方法・抗菌薬投与・栄養方法・家族歴も調査を行った。対象児102名、drop out症例は15例でありほぼ予定通りに検体を集めることができた。現時点で肥満を呈する対象者は7名で、腸内細菌叢解析を行った。COVID-19流行にともない、腸内細菌叢解析が予定より遅延したが、肥満群では非肥満群と比較し有意に腸内細菌叢の構成が異なっていることが示された。また、対象者のバックグラウンドとその後の経過に関する統計処理(多変量解析)を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や2型糖尿病など「生活習慣病」と診断される小児は増加しており、その予防策や効果的治療は早急に検討されるべき課題である。生活習慣病にはある程度の家族集積性が認められ、多因子遺伝や食習慣をはじめとした生活環境が要因となる。そして最近になり、腸内細菌叢と生活習慣病発症の関係についての研究報告が散見されるようになってきた。本研究で、小児肥満リスク予測因子としての日齢0から3歳までの腸内細菌叢解析を行い、肥満小児における特徴的な腸内細菌叢構成を示すことができた。この結果は今後、生活習慣病の予防・早期治療に役立つ可能性があり、将来の生活習慣病患者の減少に貢献しうると考える。

研究成果の概要(英文)：A birth cohort study (physical measurements, gut microbiota analysis, blood test, etc.) was conducted from 0 to 3 years of age. Methods of delivery, administration of antibiotics, nutritional methods, and family history were also investigated. 102 children were enrolled and 15 were dropped out. 7 children were obese. Although the intestinal microbiota analysis was delayed due to the COVID-19 epidemic, it was shown that the composition of the gut microbiota was significantly different in the obese group compared to the non-obese group. In addition, we are conducting statistical processing (multivariate analysis) on the subject's background and subsequent progress.

研究分野：小児医学

キーワード：小児肥満

1. 研究開始当初の背景

近年、生活習慣病が世界的に広がっている。生活習慣病の要因には、主に多因子遺伝に代表される遺伝的要因と、食習慣や運動・生活習慣に代表される環境要因とが挙げられる。そして最近になり、腸内細菌叢と生活習慣病発症の関係についての研究報告が散見されるようになってきた。胎児は、胎内では無菌環境にあり、腸内も無菌である。出生後、産道や母体を介して急速に腸内細菌叢が形成され、乳児期には成人に類似したパターンが構成される。この腸内細菌叢のパターンは、主に生活を共にすることから家族集積性があるとされている。

腸内細菌叢の肥満への関与に関する研究報告は近年増加傾向にある。小児に関する報告では、乳児期の腸内細菌のうち黄色ブドウ球菌優位の児ではその後に肥満傾向が、ビフィズス菌優位の児では非肥満傾向となるとの報告がある (Kalliomaki M, et al., Am J Clin Nutr, 2008)。

低出生体重児はその後の生活習慣病発症のリスクとなることが知られている。このことには、「胎児プログラミング仮説」「俟約遺伝子仮説」などに加え、腸内細菌叢パターンも影響している可能性がある。低出生体重児は、呼吸障害や新生児感染に伴い、新生児期の抗菌薬投与を要することが多く、腸内細菌叢のパターンが変化することが考えられる。マウスへの抗菌薬投与に伴う腸内細菌叢の変化とその後の生活習慣病の関連については、本研究の共同研究者である山西らが報告している (Cho I, Yamanishi S, et al., Nature, 2012)。一方、高出生体重児も将来的に生活習慣病を有する率が高いという報告も最近散見される。高出生体重児の母は糖尿病や肥満をはじめとした生活習慣病合併妊婦が多いことから、胎内、胎外の栄養に加え、家族集積性のある腸内細菌叢のパターンが関与している可能性が考えられる。

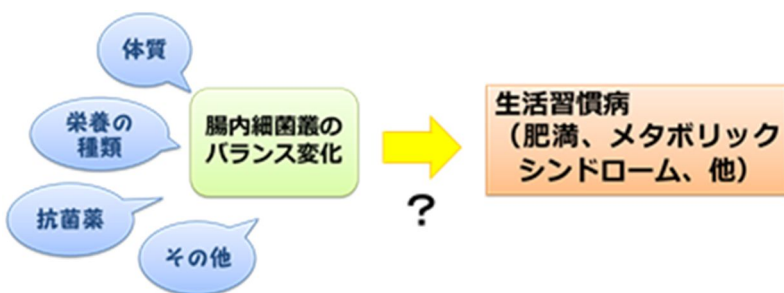


図 1

そこで本研究では、日齢 0 から 3 歳までの腸内細菌叢および身体計測値・合併症などを前向きに観察し、腸内細菌叢から小児肥満のリスク予測が可能であるか検討を行うこととした。腸内細菌叢は、分娩方法 (経膣分娩・帝王切開) 周産期の抗菌薬投与の有無、栄養方法 (母乳・人口乳、離乳食の進み方) 家族歴 (肥満の家族の有無) などにより影響を受ける可能性がある。そこでこれらの因子がどの程度、どのように腸内細菌叢に影響を与えるかについても考察することとした。

2. 研究の目的

腸内細菌叢の完成過程にある早期新生児期の腸内細菌叢を追跡するとともに児の肥満度の経過を追い、生活習慣病発症の新たなメカニズム解明やその予防法、早期治療法開発へのヒントを得ることを目的とした。

3. 研究の方法

対象：当院で出生した新生児

方法：

対象児を出生体重により 3 群に分けた。内訳は、低出生体重群 (2500 g 以下)、正常範囲群 (2501 g ~ 3499 g)、高出生体重群 (3500 g 以上) とした。

それぞれの群の児の便を、新生児期・生後 1 か月・生後 1 歳・2 歳・3 歳に採取した (図 2)。

同時に児の栄養 (母乳または人工乳)、生後の体重推移、母体合併症の有無などにつき質問票を用いて聴取した。(図 3)

便中の腸内細菌叢を解析し、各群における有意差の有無を検討する。腸内細菌叢は、DNA 抽出の後、16S メタゲノム解析を行った。

児の身体計測記録、肥満の判定、栄養状態の聴取を生後 3 歳まで継続した。

血液検査の了承を得られた対象者では、経過中に血液検査も施行し、アディポカイン・消化管ペプチドホルモンなど生活習慣病に關与する項目をフォローした。

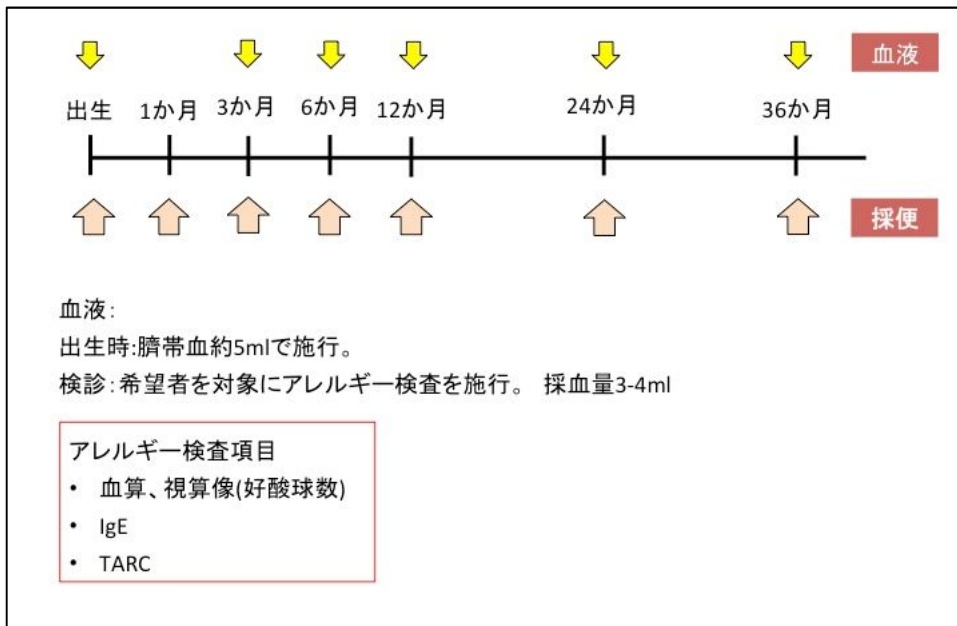


図 2

観察項目	
身体計測	身長、体重、肥満度、BMI、体脂肪率 他
身体診察	合併症のチェック 他
質問票	栄養法(母乳・人口乳、離乳の時期 他)、周産期経過(分娩方法、抗生薬使用の有無 他)、家族歴(生活習慣病、母体BMI 他)
便の採取	腸内細菌叢解析
血液検査	臍帯血に加え、3か月以降の来院時(希望者のみ)。レプチン・アディポネクチンをはじめとした、代謝に関与するデータを解析する

図 3

4. 研究成果

日齢0から3歳時に至るまで出生コホート研究(身体計測・腸内細菌叢解析・血液検査・生活歴の質問票等)を行った。対象児102名、drop out 症例は15例でありほぼ予定通りに検体を集めることができた。現時点で肥満を呈する対象者は7名であった。腸内細菌叢解析は COVID-19 流行にともない予定より遅延したが、肥満群では非肥満群と比較し有意に腸内細菌叢の構成が異なっていることが示された。また、対象者のバックグラウンドとその後の経過に関する統計処理(多変量解析)を行っている。

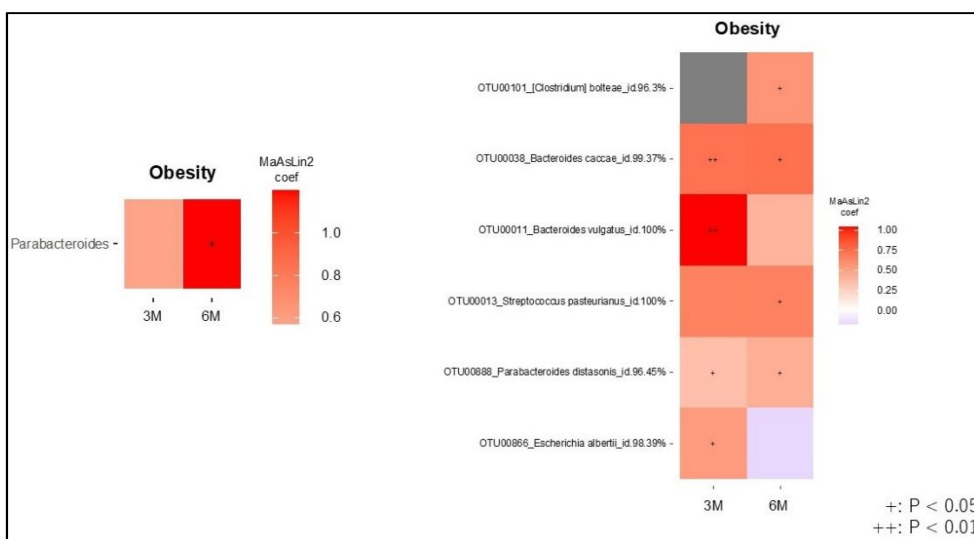


図 4

図 4 は、生後3歳までに肥満または肥満傾向と診断された児の、生後3か月および6か月の時の腸内細菌叢構成を示したものである。肥満または肥満傾向と診断された児は、生後3か月時に有意に *Bacteroides vulgatus* が増加し、生後6か月時には有意に *Parabacteroides* が増加して

いた。このことから、乳児期（生後3か月、および生後6か月）の腸内細菌叢パターンがその後の児の肥満・肥満傾向に影響する可能性が示唆された。

また、生後3か月時の腸内細菌叢と、帝王切開で出生したかを比較解析したところ（図5）、帝王切開で出生し、その後肥満または肥満傾向と診断された児では有意に *Enterococcus faecalis* が増加していた。この結果から、帝王切開による出生が腸内細菌構成に関与し、その後の児の肥満・肥満傾向に影響する可能性が示唆された。

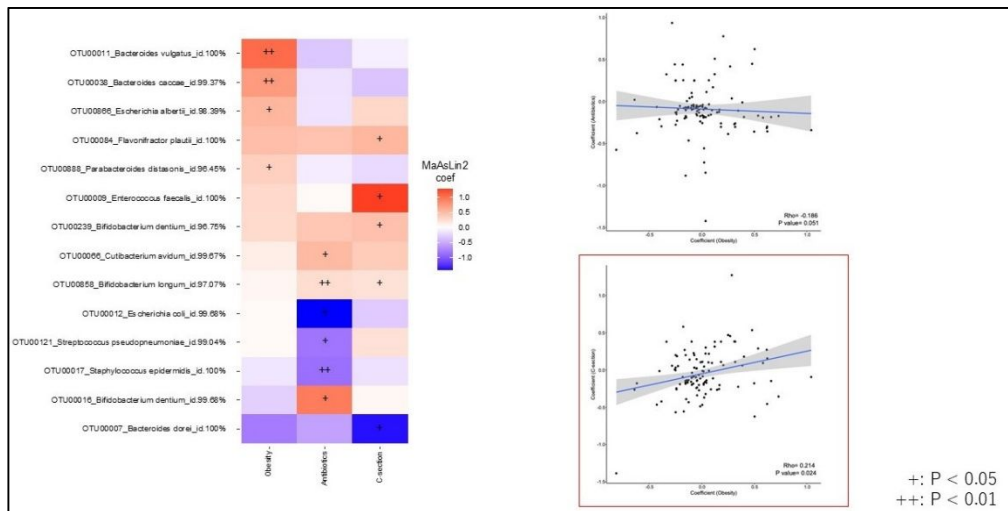


図5

これらの結果から、乳児期の腸内細菌叢パターンがその後の児の肥満・肥満傾向を予測できる可能性が考えられた。今後は、帝王切開以外にどのような因子が腸内細菌叢パターンに影響するかを細かく検討することと、プロバイオティクスやプレバイオティクスにより腸内細菌叢パターンを変化させることができるかなどの研究に応用していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------