

自閉スペクトラム症児の腸内フローラの乱れを発見

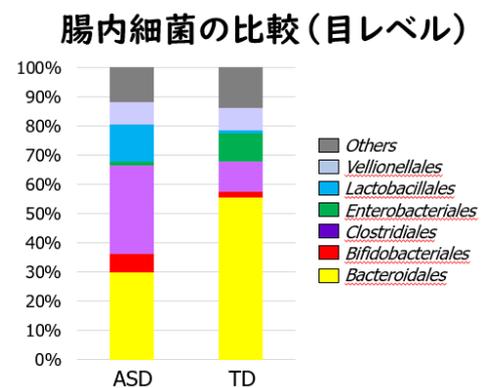
【本件のポイント】

- 早産で生まれた自閉スペクトラム症児の腸内フローラの特徴を解明
- 定型発達児と比較して多様性が高く、構成も大きく異なる
- 自閉スペクトラム症の病因解明や治療法に繋がる可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）小児科学講座（教授・金子一成）藤代定志助教らの研究チームは、世界で初めて自閉スペクトラム症（以下「ASD」）を持つ早産児^{*1}の腸内細菌叢（腸内フローラ）の特徴について検証し、発達障害のない定型発達（以下「TD」）児の腸内フローラと大きく異なることを発見しました（図）。

この発見は、在胎37週未満の早産で生まれ、5歳時点でASDと診断された小児患者7例と、同じく早産で生まれたTD小児9例の便を用いて遺伝子解析を行い、両者の腸内フローラについて1.多様性 2.構成菌を比較した結果から分かったものです。

これまで、早産児ではASDの発症リスクが高いことが知られていましたが、その原因や早産のお子さんの中でもどのような子がASDを発症しやすいのかについてはまだ分かっていませんでした。近年、ASDを含めた様々な神経発達症^{*2}児において「腸内フローラの乱れ」が報告されており、神経発達症児の腸内フローラについての研究が注目されています。本研究では早産で生まれた児を対象としたASD児における腸内フローラの乱れの特徴を明らかにしました。この研究成果はASDの病因解明や新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。なお、本研究についてまとめた論文が米国の科学誌「Journal of Autism and Developmental Disorders」（インパクトファクター：4.345）に、7月10日（日）付で掲載されました。



■書誌情報

| | |
|--------|---|
| 掲 載 誌 | Journal of Autism and Developmental Disorders (DOI:10.1007/s10803-022-05682-0) |
| 論文タイトル | Dysbiosis in Gut Microbiota in Children Born Preterm Who Developed Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study |
| 筆 者 | Sadayuki Fujishiro ¹ , Shoji Tsuji ¹ , Shohei Akagawa ¹ , Yuko Akagawa ¹ , Sohsaku Yamanouchi ¹ , Yuko Ishizaki ¹ , Masaki Hashiyada ² , Atsushi Akane ² , and Kazunari Kaneko ¹ 1) Department of Pediatrics, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan 2-5-1 Shinmachi, Hirakata, Osaka, Japan 2) Department of Legal Medicine, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan 2-5-1 Shinmachi, Hirakata, Osaka, Japan |

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

自閉スペクトラム症（以下「ASD」）は頻度の高い神経発達症の一つで、コミュニケーションや社会性の障害、反復的かつ制限的な行動などを特徴とします。

一方で、早産児は運動や言語の発達、認知機能や行動発達に問題が生じるリスクが高く、注意欠如多動症や ASD の発症リスクが高いとされています。ASD の有病率は 2～3%程度ですが、早産児では 8%程度と約 4 倍発症リスクが高くなります。

ヒトの体内には 40 兆個以上の細菌が存在し、そのうちの 90%以上が腸内に存在しています。腸内フローラは、ヒトの腸管内でバランスのとれた群集として共存し、脂質、タンパク質、難消化性物質の代謝や、短鎖脂肪酸^{※3}の生産を行っています。近年、次世代シーケンサー^{※4}を用いた 16S rRNA 遺伝子解析^{※5}により、腸内フローラの詳細な解析が可能になりました。そして、腸内フローラの乱れ（以下「ディスバイオーシス」）が、様々な疾患の発症に関与することが分かってきました。近年では、腸内フローラと脳機能の間には、「腸脳相関」と呼ばれる相互関係があることが知られ、腸内フローラが脳機能におよぼす影響が注目されています。

これまで、早産児では ASD 発症リスクの高いことが知られていましたが、その機序や早産のお子さんの中でもどのような子が ASD を発症しやすいのかについてはまだ分かっていません。本研究では早産で生まれた児を対象として、ASD 児におけるディスバイオーシスの特徴を明らかにすることを目的としました。

<本研究の概要>

藤代助教と金子教授らの研究チームは、在胎 37 週未満で出生し 5 歳時点で ASD と診断された小児患者 7 例（ASD 群）と、同じく早産で生まれた定型発達の小児 9 例（TD 群）を対象とし研究を行いました。対象から便を採取し、便中の細菌 DNA を抽出し 16S rRNA 遺伝子解析を行い、腸内フローラの多様性と細菌構成について検討しました。また、腸内フローラに直接影響を与える抗菌薬やプロバイオティクスの使用状況、偏食の有無などのアンケート結果や出生状況および出生後の治療を解析しました。

その結果、ASD 群では TD 群に比べて腸内フローラの多様性が高いことが分かりました。また、ASD 児の腸内フローラの構成は TD 群と比較して、門レベル^{※6}では Firmicutes^{※7}が多く、目レベル^{※6}では Clostridiales^{※7} 目が多いことが分かりました。また、種レベル^{※6}では *Ruminococcus gnavus*^{※7}, *Bifidobacterium*^{※7} *longum*^{※7} が有意に多く、*Megasphaera species*^{※7} と *Sutterella wadsworthensis*^{※7} が有意に少ないことが分かりました。この中でも、*Ruminococcus gnavus*^{※7} は腸管粘液の主成分であるムチンを分解して粘膜層を脆弱化することが報告されており、この作用により腸内細菌が血管内に入り込み、ASD の発症に寄与している可能性があります。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

<本研究の意義・今後の展開>

近年、腸内フローラがヒトの健康に果たす役割が明らかになるにつれて、ディスバイオーシスが様々な疾患の発症に関連することが明らかになってきました。本研究では早産で生まれた児を対象として、ASD児におけるディスバイオーシスの特徴を明らかにしました。この研究成果は腸内フローラの観点からASDの病因を解明することや、腸内フローラをターゲットとしたASDの新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

小児科学講座 助教

藤代 定志

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：fujishsa@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

※1. 早産児

早産児とは在胎 37 週未満で出生した児のことです。また、正期産児とは在胎 37 週 0 日から在胎 41 週 6 日までで出生した児を指します。日本では、妊娠 22 週 0 日から妊娠 36 週 6 日までの出産を早産、妊娠 22 週未満の出産は流産と定義されています。

※2. 神経発達症

知的症、自閉スペクトラム症、注意欠如多動症などの広範な症候を含む概念として定義されています。発達障害とほぼ同義です。中枢神経のシナプス機能における何らかの障害が原因と考えられています。

※3. 短鎖脂肪酸

ヒトの大腸で腸内細菌が作る酸（有機酸）の一種で、酪酸、プロピオン酸、酢酸などがあります。

※4. 次世代シーケンサー

複数の個体の数千から数百万もの DNA（デオキシリボ核酸）分子の配列を同時に解析できる装置で、高速かつ高度に DNA 配列を解析することが可能です。DNA は、その配列によって生物を構成するタンパク質を決める設計図にあたります。DNA 配列を理解することで、タンパク質の構造や機能を解明することが可能となり、疾患の根底にある原因の理解が進んでいます。

※5. 16S rRNA 遺伝子解析

rRNA とはリボソームを構成する RNA で、細菌では大きさによって分類され、そのうちの 하나가 16S rRNA です。ウイルスを除く全ての生物に存在しており、タンパク質の合成に関わる重要な分子であるため、進化の速度が比較的遅く、同一種間で高い相同性を示すことが知られています。そうした特性から、配列をデータベースと照らし合わせることにより生物の系統をより正確に、かつ定量的に解析することが可能といわれています。従来腸内フローラの解析は培養法により行われており、同定できる菌種は限られていましたが、16S rRNA 遺伝子解析が普及し網羅的に解析することが可能となりました。

※6. 門レベル、目レベル、種レベル

生物を分類するときの階級のことで、特に細菌では段階を指して「レベル」と付します。

※7 各菌について

Firmicutes：腸内細菌の門の 1 つです。ヒトの腸内細菌は大きく分けて *Firmicutes* 門、*Bacteroidetes* 門、*Proteobacteria* 門、*Actinobacteria* 門の 4 つに分類されています。

Ruminococcus gnavus：Firmicutes 門に属する球菌でヒトやウシ、ヒツジやヤギの腸内に定着しています。

Bifidobacterium longum：Actinomycetota 門に属する桿菌で出生後の早い時期から高齢になるまで定着しています。

Megasphaera species：Firmicutes 門に属する球菌で酪酸産生菌のひとつです。

Sutterella wadsworthensis：Pseudomonadota 門に属する桿菌でヒトやイヌの腸内に定着しています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp