

乳幼児期からのメンタルヘルス対策に向けての一考察

－気質と腸内細菌叢に着目した発達支援の提案－

上田 江里子

1. はじめに

精神疾患は生涯有病率がきわめて高く、長期にわたって社会生活に困難をもたらし、幸福度を著しく低下させる。さらに、精神疾患は自殺にもつながるため、大きな社会的・経済的コストであり、日本では癌や脳卒中などと並ぶ五大疾病に位置づけられている。精神疾患の多くは未成年のうちに発症する。精神疾患に罹患した人の50%は14歳までに、75%は24歳までに発症しているとの報告もある（Kessler et al., 2005）。我が国において、若年層の精神疾患有病者数は増加の一途をたどっている。2020年に政府が実施した調査によると、医療機関を継続的に受療している20歳未満の精神疾患患者の総数は、推計59.9万人にのぼる（内閣府, 2023）。COVID-19流行以前に実施された調査時の推計27.6万人から急増しており（内閣府, 2017）、日本が解決すべき喫緊の課題となっている。

精神疾患が思春期・青年期に集中的に発症する機序として、この時期にみられるヒト特有の脳発達と考えられる。情動処理に関与する扁桃体や報酬系を含む大脳辺縁系は、思春期における性ホルモンの高まりを受けて急速に発達し、この時期に他の時期と比べて反応性が高まる（Hare et al., 2008）。一方で、情動制御を含む様々な高次認知機能に関わる前頭前野は緩やかに成熟し、20歳を過ぎてもなお継続的に発達する（Gogtay et al., 2004）。このように辺縁系と前頭前野の成熟の不均衡によって、感情の制御が不安定あるいは困難になり、思春期にうつ病などの精神疾患に対する脆弱性が高まると考えられている（Weir, Zakama, & Rao, 2012）。

メンタルヘルスの問題に対する現状の施策は、薬物療法や認知行動療法などの発症してからケアが中心である（内閣府, 2023）。しかし、思春期以降に顕在化するメンタルヘルスの問題に事後的に対処するだけでは不十分である。なぜなら、思春期の認知・精神機能は、それ以前から始まる脳発達の「感受性期（sensitive period）」の影響を受けるからである。脳を含む生体システムは、環境との相互作用を繰り返し発達していく。特に、ヒトの脳は出生前から乳幼児期、そして思春期にかけて急速な変化を遂げ、環境に適応するための認知・精神機能の基盤を発達させていく。この時期は、環境の影響を特に受けやすい脆弱な時期でもある。例えば、乳幼児期に不適切な養育を受けると、対照群に比べて思春期に扁桃体の活動の亢進がみられることや（Tottenham et al., 2011）、感情制御が困難になることが示されており（Tottenham et al., 2010）、思春期における精神疾患への脆弱性をさらに高める可能性がある。脳発達の感受性期を重視し、思春期に顕在化する精神面のリスクを低減・予防するための新たな発達支援が必要となる。

本稿では、その提案の一助となることが期待される、発達心理学・生物学・医学の知見を組み合わせた乳幼児期からのメンタルヘルス対策の可能性を考察する（Figure 1）。発達早期からの予防には、まず、メンタルヘルスにリスクのある子どもを特定し、その予後を追うことが求められる。それに対し、本稿では、気質に着目してその有用性を議論する。気質とは、乳幼児期の反応性・自己制御の個人差であり、その背後には神経生理学的なモデルが想定されている。精神病理学との親和性も高く、将来のメンタルヘルスを予測する重要な要因とされている。続いて、メンタルヘルス不調の新たな治療・予防法として期待が高まっている腸内細菌叢への介入に着目し、最新の知見を概観する。腸内細菌叢は、脳と腸の情報伝達において重要な役割を果たし、精神疾患や脳発達とも関係する他、食事など日常生活に取り入れやすい方法での介入が研究されている。後述のように、欧米圏ではメンタルヘルス不調の予防を視野に入れた研究において、気質と腸内細菌叢の関連がすでに見出されつつある。最後に、その知見を紹介し、個々の生体システムに適した個別型発達支援の開発を目指すための今後の課題と展望を述べる。

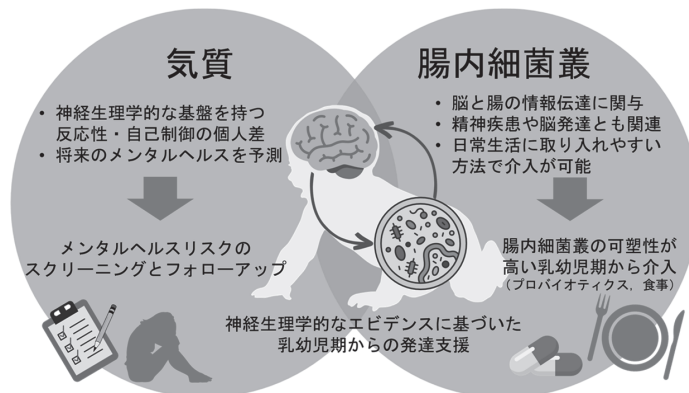


Figure 1 本稿の内容

2. 乳幼児期からのメンタルヘルス対策における気質の応用可能性

気質とは何か

気質に関する理論はいくつかあるが、本稿では多くの研究者に支持されている Rothbart らの理論を紹介する。Rothbart らは、気質を、情動・活動・注意の領域における反応性と自己制御における体質的な個人差と定義した（Rothbart & Bates, 1998; Rothbart & Derryberry, 1981）。この体質的（constitutional）という言葉は、遺伝的・生理的な基盤がありながらも、環境の影響を受けつつ、気質が形成されていく過程を表現している。

Rothbart らの定義からもわかるように、気質は、「反応性」と「自己制御」に大別される。反応性とは、外部および内部環境の変化に対する情動・活動・注意の反応の潜時や強度、持続時間を指す。ここでいう反応には、情動に基づく行動（e.g., 接近・回避、情動の表出）や、生理的反応（e.g., 心拍や瞳孔の反応）が含まれる。その中でも、恐怖などのネガティブな感情の表出や、潜在的に脅威となる刺激に対する反応傾向は、「否定的情動性（Negative Affectivity）」と呼ばれる。この傾向が高い子どもは、初めて訪れた場所や、見知らぬ人物・物体に対して、恐れを感じやすく、臆病になるなど、行動が抑制されやすい。対して、ポジティブな感情の表出

や、報酬となる刺激に対する反応傾向は、「外向性／高潮性 (Surgency/Extraversion)」と呼ばれる。この傾向が高い子どもは、新奇な刺激に対してもポジティブな感情を抱きやすく、積極的に接近する。自己制御は、必要に応じて反応性を調節する能力を指し、「エフォートフル・コントロール (Effortful Control)」と呼ばれる。具体的には、反応のレベルや様式を変えたり、維持したりするために、刺激に接近する、刺激を回避する、刺激に注意を向ける、刺激から注意を逸らすなどの行動を指す。自己制御が高い子どもは、不快な刺激に遭遇したときに、刺激から目を逸らしたり、指しゃぶりで自己鎮静したりすることで、情動反応（泣き、ぐずりなど）を低減させることができる。このように、気質とは、発達初期からみられる反応性と自己制御の個人差を包括的に表す概念である。

気質の神経生理学的基盤

気質に着目する利点の1つとして、神経生理学的なモデルが想定されており、それに基づく発達支援の提案が可能であることがあげられる。Rothbart らは、それまで主流であった Thomas らの気質理論 (Thomas, Chess, Birch, Hertzog, & Korn, 1963) で焦点があてられていた反応性だけでなく、それを調整する自己制御過程を想定し、その背後にある神経生理学的基盤を含めて理論化した。反応性の一側面である否定的情動性の個人差は、扁桃体の活動に起因するとみられる (White, Lamm, Helfinstein, & Fox, 2012)。否定的情動性が高い子どもは、新奇環境などのストレスフルな状況で扁桃体が過敏に反応し、恐怖を感じやすく、行動を抑制しやすい。その他に、コルチゾールの分泌など、ストレス反応に関わる視床下部-下垂体-副腎軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA axis) の活性や (Kagan, Reznick, & Snidman, 1987)、不安感情に関わるセロトニントランスポーター遺伝子の多型も関与している (Hariri et al., 2002)。反応性のもう1つの側面である、外向性／高潮性は、線条体や腹側被蓋野などを含む報酬系と結びついた個人差である (White et al., 2012)。これらは、環境中の顕著な刺激に関する情報を処理し、接近や探索行動を開始するうえで重要な役割を果たす。その他、ドーパミンの遺伝子多型などとの関連も報告されている (Sheese, Voelker, Rothbart, & Posner, 2007)。

他方、エフォートフル・コントロールの個人差には、前頭前野や前部帯状回などの実行機能ネットワークが寄与している (Posner & Rothbart, 2009)。この神経ネットワークは、幼児期から成人期にわたり時間をかけて発達する。この発達に伴い、複雑な認知や行動の制御ができるようになっていく。そして、この前頭前野と前部帯状回は、反応性を支える大脳辺縁系を制御するが、これらの神経ネットワークも、年齢に応じて変化する (Gee, Humphreys, et al., 2013)。その変化と並行して、不安や衝動などを制御する能力も向上していく。つまり、Rothbart らは、神経生理学的なモデルを想定することで、反応性と自己制御が相互作用しながら発達する過程を理論化したのである。これにより、気質研究に、生物学や医学などの知見を活用することが可能となった。

メンタルヘルスリスクの予測における気質の有用性

もう1つ重要な点は、気質が将来のメンタルヘルスのリスクを予測する際に有用であるということである。Rothbart らの気質理論は、精神病理の分野とも接続され、データが蓄積されてきた。これまでの先行研究では一貫して、否定的情動性が過度に高く、自己制御が困難であると、様々な精神疾患の発症リスクが高まるとされている (e.g., De Pauw & Mervielde, 2010; Nigg,

2006)。例えば、乳幼児期の気質が、児童期・思春期のメンタルヘルスの問題をどの程度予測するかを検証したメタ分析 (Kostyrka-Allchorne, Wass, & Sonuga-Barke, 2020) では、否定的情動性の高さと自己制御の低さが、不安や抑うつなどの内在化障害と、注意散漫や攻撃的行動などの外在化障害の両方を有意に予測した。このように、将来どのようなメンタルヘルスの問題を抱えやすいのか、乳幼児期の気質からある程度予測できる可能性がある。

以上2つの理由から、メンタルヘルスにリスクのある子どもの早期特定に向けたスクリーニングに気質を用いることで、問題が顕在化する前に神経生理学的な知見に基づく介入、すなわち予防ができる可能性がある。加えて、Rothbartらは、発達段階にあわせた一連の気質質問紙尺度を開発しており (e.g., Evans & Rothbart, 2007; Putnam, Ellis, & Rothbart, 2001)、乳児期から成人期に至るまでの各段階の気質を共通の理論的枠組みに基づいて簡便に測定できる。このため、気質、特にRothbartらの理論とそれに基づく測定は、フォローアップにも適している。

しかし、現状、気質の実践的応用は、きわめて限定的である。子どもの気質に応じて保護者や教師の認知・行動を変容させようとする教育プログラムは提案、実践されてきたが (e.g., McCloskey, Snow, Tamis-LeMonda, & Rodriguez, 2010)、気質は生来的な特性で変化しづらいとみなされてきたため、気質自体はあまり介入対象とされてこなかった (Martin, Lease, & Slobodskaya, 2020)。自己制御については、認知課題を用いた訓練による介入が試みられており、その一側面である注意制御について課題成績が向上したという報告がある (e.g., Rueda, Rothbart, McCandliss, Saccomanno, & Posner, 2005)。しかし、そうした介入効果は訓練対象とした特定の認知機能に限定されていることや (Diamond & Lee, 2011)、効果が持続しないといった限界があることから (Takacs & Kassai, 2019)、気質にどのような影響をもたらすかについてはわかっていない。また、気質や、その精神疾患とのつながりの背後にある神経生理学的な機序についてのエビデンスは蓄積されつつあるものの、脳などの中枢神経系への直接的な介入は、乳幼児では技術的にも倫理的にも困難である。このような中、新しい介入方法の検討において現在注目を集めているのが、「腸内細菌叢」である (Callaghan, 2020)。

3. 乳幼児期からのメンタルヘルス対策における腸内細菌叢の応用可能性

腸内細菌叢の重要な役割と精神疾患との関わり

ヒトの腸管内には、1000種100兆個を超える細菌が存在し、宿主の代謝などの生理機能を支えている。近年、ヒトにおいて腸内細菌叢を操作することで、うつ病の症状が改善されたという臨床試験結果が報告されるようになり、精神疾患に対する新しい治療方法として期待されている。その機序には、腸内細菌叢が脳と腸の相互作用に重要な役割を果たすことが関係している。脳と腸は互いに情報を伝達している。例えば、精神的なストレスに直面した際の中枢神経系の反応は、交感神経系や内分泌系などを介して腸に伝わる。一方で、腹痛などの腸で生じた不快な信号は、脳に伝達される。このような脳と腸の双方向的な情報伝達は、「脳腸相関 (Brain-Gut axis)」と呼ばれている。腸内細菌叢は、産生した代謝物質や、ホルモン、サイトカイン、自律神経系などを介して、この脳と腸のコミュニケーションに影響を及ぼしているのである (Foster, Rinaman, & Cryan, 2017)。

腸内細菌叢の乱れは、様々な疾患につながりうることが指摘されている。腸内細菌叢の構成

菌種のバランスが崩れることによって腸のバリア機能が低下し、炎症や、異物の侵入・吸収による異常な免疫反応、代謝機構の乱れが生じる。その結果、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群、糖尿病といった様々な身体疾患、さらにはうつ病などの精神疾患が誘発される（本郷, 2022）。動物研究では、腸内細菌叢の操作によって脳や免疫反応、行動が変容することが実証されている。例えば、腸内細菌叢が形成されない無菌マウスは、脳やストレス応答（HPA 軸）、行動に障害が生じる（e.g., Wu et al., 2021）。逆に、うつ病モデルマウスに特定の菌種を投与すると、うつ様行動や免疫反応などが減少することが報告されており（Desbonnet et al., 2010）、腸内細菌叢への介入による精神疾患への臨床応用が期待されている。

腸内細菌叢への介入によるメンタルヘルスへのアプローチ

腸内細菌叢への介入が期待される理由は、副作用の報告例が少ない点や、日常に取り入れやすい点にある。医療医薬品や食品などから細菌を摂取する方法は、抗菌薬で心配される副作用がほとんどなく、薬剤耐性菌の出現もないため、薬剤にアレルギーや抵抗性のある患者にも適用可能である。また、腸内細菌叢やその代謝産物は食事によっても変化する。食事による介入方法が確立されれば、日常生活に比較的容易に取り入れることができる。このような方法は、プロバイオティクスやプレバイオティクスと呼ばれている。

プロバイオティクスは、「適正な量を摂取したときに宿主に有用な作用を示す生きた菌」と定義され（Joint FAO/WHO expert consultation, 2001）、医療医薬品や食品として使用・販売されている。プロバイオティクスには、乳酸菌の *Lactobacillus* 属と *Bifidobacterium* 属が最も多く用いられている。これらは腸内環境を整える効果があり、善玉菌と呼ばれている。これらの菌種を抗うつ薬と合わせてうつ病患者に投与した臨床試験では、プラセボ群と比較して、有意にうつ病症状のスコアが減少したという（Akkasheh et al., 2016）。一方、プレバイオティクスは、「大腸の有用菌の増殖を選択的に促進し、宿主の健康を増進する難消化性食品」と定義され（Gibson & Roberfroid, 1995）、食物繊維が代表的である。食物繊維を摂取すると、腸内細菌叢を介して短鎖脂肪酸が生成され、腸内環境が酸性に傾く。すると、酸性環境に比較的小さい大腸菌や *Clostridium* 属などの悪玉菌は増殖が抑制され、乳酸菌などの善玉菌は増殖が維持される（高木・鎌田・内藤, 2018）。興味深いことに、食物繊維の摂取量は、抑うつ症状との間に負の関連がみられる（Miki et al., 2016）。ただし、食物繊維と抑うつ症状との関連への腸内細菌叢の関与を直接的に示した知見はまだないため、今後のさらなる検証が待たれる。

その他の方法には、「糞便微生物移植療法（fecal microbiota transplantation）」がある。これは、健康な人の便に含まれる腸内細菌を患者に移植する治療法である。抗菌薬の長期服用による腸内細菌叢の乱れが発症の原因とされる *Clostridium difficile* 腸炎に対して高い治療効果を示し、欧米で実用化されている。現在、他の疾患への有効性や安全性の検証に向けて研究が進められている。

以上のような腸内細菌叢への介入がもたらす精神疾患の治療効果については、臨床試験において有効性が示されているものもあるが、実用化には至っていない。また、プロバイオティクスを投与した場合の長期的な影響や、最適投与期間・量、投与対象とすることが可能な年齢などについては、ほとんどわかっていない。これらを検証し、有効性が認められれば、疾患の治療だけでなく、予防に向けた日常的な介入支援法としての活用が期待できる。

腸内細菌叢の感受性期からみる早期からの発達支援の必要性

腸内細菌叢を通したメンタルヘルスの問題に対する支援を考えるうえで忘れてはならないことがある。それは、腸内細菌叢の発達には環境の影響を特に受けやすい感受性期があり、それが脳の発達に重要な時期と重なることである。

感受性期とは、生体システムが環境の影響を特に受け、可塑性を示す特別な時期である。中でも、脳は生後数年間のうちに、様々な環境の影響を受けながら、構造的にも機能的にも急速な変化を遂げる。その発達速度や時期は領域やネットワークによって異なる。このような脳発達が、環境に適応するための認知・精神機能の発達を支えていると考えられている。例えば、白質の体積や髄鞘形成は比較的緩やかに進むが、灰白質の体積は生後2年間で急速に発達する (Gilmore, Knickmeyer, & Gao, 2018)。また、脳内の情報伝達効率に関わるシナプス形成と刈り込みは、感覚野・運動野などの低次の領域では早く始まり、前頭前野などの高次の連合野になるほど遅く、4歳頃から始まる (Huttenlocher & Dabholkar, 1997)。機能面に関しては、上述の通り、大脳辺縁系とそれを制御する前頭前野の神経ネットワークが徐々に発達していく。

脳と同様に、腸内細菌叢も乳幼児期に様々な環境の影響を受けながら発達していく。近年、乳幼児の腸内細菌叢の発達過程を調べる大規模なコホート調査が行われ (Roswall et al., 2021; Stewart et al., 2018)、次のようなことがわかってきた: (a) 腸内細菌叢の菌種の構成や多様性は、生後1歳頃までは変動しやすいが、3歳頃に安定する、(b) 5歳頃には成人と類似した腸内細菌叢を獲得する (ただし、それ以降変化しないわけではない)、(c) 特定の菌が増減・安定する時期がある程度決まっている。また、Roswall et al. (2021) は、3歳頃に増加・安定する酪酸産生菌がそれ以降に増加する菌のコロニー形成の土台となっている可能性も論じている。これらの知見は、生涯もつことになる腸内細菌叢がこの時期までにある程度決まるということを示唆している。言い換えると、この時期の腸内細菌叢の発達が阻害されると、その後の腸内細菌叢の形成や、同時期に発達する脳、ひいては認知・精神機能に悪影響を与える可能性がある (Callaghan, 2020)。

実際、動物実験において、腸内細菌叢が特に脳発達に影響する感受性期があることがわかっている (Cowan, Dinan, & Cryan, 2020)。例えば、腸内細菌をもたない無菌マウスや、発達初期の慢性的な抗生物質の投与により腸内細菌叢が損なわれたマウスは、内側前頭前皮質における遺伝子発現や神経細胞の活動が変化し、恐怖の消去学習に障害が生じる。この障害は、不安障害などの精神疾患に関与している。このようなマウスに、生後間もないうちに菌叢を定着させると、恐怖の消去学習の障害に改善がみられた。しかし、離乳期にあたる生後3週齢や性成熟を迎える8週齢時点で菌叢を定着させても、障害の改善がみられなかった (Chu et al., 2019)。このように腸内細菌叢の脳への影響に感受性期が存在することが示唆されているため、腸内細菌叢への介入は、特定の時期を過ぎると十分な効果を発揮しない可能性がある。

ヒトの子どもにおいても、動物実験と同じように腸内細菌叢を操作して脳や行動との因果関係を検証することは難しいが、次に示すように、重要な示唆を与える知見は報告されている。腸内細菌叢は、ストレスによっても変化する。Callaghan et al. (2020) は、発達初期に受けるストレスとして養育者との分離に着目し、実の両親のもとで育った子どもと、養育施設や里親のもとで育った子どもの腸内細菌叢を比較した。発達初期に養育者との分離を経験した子ども

は、そうでない子どもと比べて、菌種の多様性が低く、菌種構成も異なっていた。また、特定の細菌の存在量とネガティブな表情刺激（恐怖顔）に対する前頭前野の活動との間に関連がみられた。乳児を対象とした研究はさらに少ないが、生後1ヶ月の *Streptococcus* 属の存在量と扁桃体の体積に関連がみられることや（Carlson et al., 2021）、1歳時点の腸内細菌叢の多様性が脅威に対する反応・処理に関わる脳機能ネットワークの賦活と関連していることがわかっている（Gao et al., 2019）。以上のように、ヒトにおいても腸内細菌叢が乳児期からすでに情動の処理に重要な脳領域と相互作用しているであろうことを踏まえると、今後さらに検証を重ね、発達早期から腸内細菌叢へ介入するための手法を開発していく必要がある。

4. 気質と腸内細菌叢との関連

ここまで、(a) 気質は、神経生理学的な基盤をもつ個人特性であり、乳幼児期からのメンタルヘルスリスクのスクリーニングとフォローアップに有用であること、(b) 腸内細菌叢は、乳幼児期の脳発達に重要であり、発達早期から評価・介入する必要があることを論じてきた。気質と腸内細菌叢を組み合わせることで、脳の可塑性が高い乳幼児期から、メンタルヘルスリスクが高い子どもを特定し、食事などの介入方法を用いて子どもの脳と心の発達を支援することが可能となるかもしれない。実際に、乳幼児期の気質と腸内細菌叢との関係を明らかにする研究は、2015年頃から増え始めている。以下では、最新の先行研究について紹介する。

気質における否定的情動性の中でも恐怖反応は、不安障害などの精神疾患に関連が深く、腸内細菌叢との関連も動物実験において繰り返し報告されている（Carabotti, Scirocco, Maselli, & Severi, 2015）。そこで、Carlson et al. (2021) は、ヒトの乳児における新奇な環境に対する恐怖反応の個人差に着目し、腸内細菌叢との関連を調べた。その結果、生後1歳時点で *Bacteroides* 属が少なく、*Veillonella* 属や *Dialister* 属、*Lactobacillus* 属、*Bifidobacterium* 属が多い児ほど、恐怖反応が多くみられた。また、1ヶ月時点で保持している菌種が多いが各菌種の存在量の均一性が低い児ほど、恐怖反応が多くみられた。しかし、同時期の乳児を対象にした別の研究では、*Lactobacillus* 属が少ない児ほど否定的情動性が高いという逆の結果も示されている（Fox et al., 2022）。保持している菌種の多様性に関しても、生後2.5ヶ月の多様性と6ヶ月時点の否定的情動性・恐怖反応とが負の関連を示すなど（Aatsinki et al., 2019）、研究間で結果が一貫していない。また、感情制御に関わる自己制御の個人差については、生後1歳未満の乳児を対象とした研究では、*Bifidobacterium* 属の多さとの関連が報告されているが（e.g., Aatsinki et al., 2019; Kelsey et al., 2021）、この関連は1歳半を過ぎるとみられなくなる（Christian et al., 2015）。

このような一貫性のなさは、ほとんどの研究が腸内細菌叢の変動が最も高い乳児期を対象としていることに起因する可能性がある。そこで、Ueda et al. (2023) は、腸内細菌叢が安定し始める時期であり、感情制御に重要な実行機能の発達が顕著に進む時期でもある3—4歳児を対象に、腸内細菌叢と気質の関連を調べた。その結果、この時期に *Eggerthella* 属や *Flavonifractor* 属などの炎症に関連する菌が多く、*Faecalibacterium* 属などの抗炎症に関連する菌が少ない児ほど、否定的情動性が高く、外向性／高潮性が低いことが明らかとなった。否定的情動性が高く、外向性／高潮性が低い子どもは、一般的にネガティブな感情やストレスを感じることが多く、ポジティブな感情を抱くことや社会的相互作用が少ない傾向にある。このような気質をもつ子

は、不安や抑うつなどの内在化障害を経験する可能性が高い (De Pauw & Mervielde, 2010)。また、Ueda et al. (2023) において、否定的情動性の高さや外向性／高潮性の低さと正の関連が確認された *Eggethella* 属は、炎症を誘発すると考えられている菌であり、不安やうつ症状の高さと相関する (Chung et al., 2019)。逆に負の関連がみられた *Faecalibacterium* 属は、酪酸産生菌の一種で抗炎症作用があり、精神疾患患者で減少する (Nikolova et al., 2021)。まとめると、このような子どもたちは、精神疾患リスクが高い気質・腸内細菌叢の特徴をもっているといえるかもしれない。この研究では子どもたちのメンタルヘルスの問題を直接評価していないため、精神疾患と気質・腸内細菌叢との関係については考察の域を出ない。しかし、気質・腸内細菌叢の特徴から精神疾患リスクが高いと推測される子どもたちの予後を注意深く追うことは、メンタルヘルス対策の発展の一助となるだろう。

5. 今後の課題と展望

メンタルヘルスの問題の予防を視野に入れ、乳幼児期から行動・心理特性と腸内細菌叢の関係を検討する研究は、まだ始まったばかりである。そして、そのほとんどが横断研究のため、腸内細菌叢の一連の発達過程が異質となることが気質面でのリスクにどのようにつながるのか、あるいは、特定の菌やその所持量がそうしたリスクといつ、どのように関連するのかといった発達の関係については未解明のままである。縦断研究を行うことで、どの時期にどのような支援が有効であるかをさらに具体的に提案していくことができるだろう。

加えて、腸内細菌叢は国によって多様であるため、気質と腸内細菌叢の関係を多国間で比較していくことも重要である。特に、日本人は、欧米諸国だけでなく、中国などのアジア諸国とも大きく異なる独特な腸内細菌叢をもっており、その代謝機能も異なる (Nishijima et al., 2016)。これは、ある国でみられた気質と腸内細菌叢との関係が、日本で必ずしもみられるわけではないことを示唆している。しかし、先行研究のほとんどは欧米諸国の乳幼児を対象としており、国レベルでの違いが発達初期からみられるかについては、まだ明らかでない。欧米諸国の知見が、他の国でも再現されるかどうかかわれば、国ごとに適した評価や介入を提案できるかもしれない。また、養育者の過度な育児負担が問題となっている昨今の日本においては、食事など、日常にも容易に取り入れやすい介入が望まれるだろう。しかし、現状として、授乳様式によって腸内細菌叢の発達に違いがみられることはわかってきたが (Stewart et al., 2018)、離乳以降、どのような食事が菌叢の発達に影響を与えるのかについてはほとんどわかっていない。さらに、養育者のストレスが、腸内細菌を介して気質に影響を与える可能性もある (Tochitani et al., 2016)。子どもの脳と心の問題の予防には、養育者への支援も欠かすことはできない。

6. おわりに

本稿では、メンタルヘルスリスクに対する乳幼児期からの新しい発達支援の可能性を、気質と腸内細菌叢に着目し考察した。上述の課題に加え、個人差が大きい乳幼児期の気質や腸内細菌叢に対して有効な個別型支援を実現させるためには、大規模なデータベースの構築とそれに基づく検証が必要である。実際、2大学・3社の産学連携により、日本人母子約1400組から、腸内細菌叢、食生活習慣、気質、認知発達、母親の育児ストレスなどの大規模なデータベース

が構築されている。そのデータベースをもとに、2022年に Mykinso kids がリリースされ、0-5歳児を対象とした腸内細菌叢の検査が可能となり（株式会社サイキンソー, 2022）、このコホートを対象とした縦断研究も開始されている。乳幼児期から脳と心の発達を支援するための取り組みがすでに始まっている。

今後、大規模なデータをヘルスケアに活用する流れはさらに加速していくだろう。2018年に、一般社団法人日本経済団体連合会から「Society 5.0時代のヘルスケア」が発表された（一般社団法人日本経済団体連合会, 2018）。これは、生理機能や行動を含む様々な個人情報がデータ化され、それらのデータを日々進歩するバイオテクノロジーを用いて活用することで、治療から未病・予防へのシフトや、ヘルスケアの個別化、それらを個人が選択し主体的に管理することが促進される、というものである。自らの身体的・精神的健康のために、個人がデータを提供し、そのデータを活用することができる社会の実現が目指されている。我々研究者には、その足場となる知見を提供していく役割が期待されている。

謝辞

本稿の執筆にあたり、京都大学大学院教育学研究科の明和政子先生にご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。

引用文献

- Aatsinki, A. K., Lahti, L., Uusitupa, H. M., Munukka, E., Keskitalo, A., Nölvi, S., O'Mahony, S., Pietila, S., Elo, L. L., Eerola, E., Karlsson, H., & Karlsson, L. (2019). Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. *Brain Behavior and Immunity*, **80**, 849-858.
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, **32**(3), 315-320.
- Callaghan, B. (2020). Nested sensitive periods: how plasticity across the microbiota-gut-brain axis interacts to affect the development of learning and memory. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, **36**, 55-62.
- Callaghan, B. L., Fields, A., Gee, D. G., Gabard-Durnam, L., Caldera, C., Humphreys, K. L., Goff, B., Flannery, J., Telzer, E. H., Shapiro, M., & Tottenham, N. (2020). Mind and gut: Associations between mood and gastrointestinal distress in children exposed to adversity. *Development and Psychopathology*, **32**(1), 309-328.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, **28**(2), 203-209.
- Carlson, A. L., Xia, K., Azcarate-Peril, M. A., Rosin, S. P., Fine, J. P., Mu, W. C., Zopp, J. B., Kimmel, M. C., Styner, M. A., Thompson, A. L., Propper, C. B., & Knickmeyer, R. C. (2021). Infant gut microbiome composition is associated with non-social fear behavior in a pilot study. *Nature Communications*, **12**(1), 3294.

- Christian, L. M., Galley, J. D., Hade, E. M., Schoppe-Sullivan, S., Dush, C. K., & Bailey, M. T. (2015). Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain, Behavior, and Immunity*, **45**, 118-127.
- Chu, C., Murdock, M. H., Jing, D. Q., Won, T. H., Chung, H., Kressel, A. M., Tsaava, T., Addorisio, M. E., Putzel, G. G., Zhou, L., Bessman, N. J., Yang, R. R., Moriyama, S., Parkhurst, C. N., Li, A. F., Meyer, H. C., Teng, F., Chavan, S. S., Tracey, K. J., Regev, A., Schroeder, F. C., Lee, F. S., Liston, C., & Artis, D. (2019). The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*, **574**, 543-548.
- Chung, Y. C. E., Chen, H. C., Chou, H. C. L., Chen, I. M., Lee, M. S., Chuang, L. C., Liu, Y. W., Liu, M. L., Chen, C. H., Wu, C. S., Huang, M. C., Liao, S. C., Ni, Y. H., Lai, M. S., Shih, W. L., & Kuo, P. H. (2019). Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. *Journal of Psychiatric Research*, **111**, 74-82.
- Cowan, C. S. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Annual Research Review: Critical windows - the microbiota-gut-brain axis in neurocognitive development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **61**(3), 353-371.
- De Pauw, S. S. W., & Mervielde, I. (2010). Temperament, Personality and Developmental Psychopathology: A Review Based on the Conceptual Dimensions Underlying Childhood Traits. *Child Psychiatry & Human Development*, **41**(3), 313-329.
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, **170**(4), 1179-1188.
- Diamond, A., & Lee, K. (2011). Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science*, **333**(6045), 959-964.
- Evans, D. E., & Rothbart, M. K. (2007). Developing a model for adult temperament. *Journal of Research in Personality*, **41**(4), 868-888.
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, **7**, 124-136.
- Fox, M., Lee, S. M., Wiley, K. S., Lagishetty, V., Sandman, C. A., Jacobs, J. P., & Glynn, L. M. (2022). Development of the infant gut microbiome predicts temperament across the first year of life. *Development and Psychopathology*, **34**(5), 1914-1925.
- Gao, W., Salzwedel, A. P., Carlson, A. L., Xia, K., Azcarate-Peril, M. A., Styner, M. A., Thompson, A. L., Geng, X. J., Goldman, B. D., Gilmore, J. H., & Knickmeyer, R. C. (2019). Gut microbiome and brain functional connectivity in infants-a preliminary study focusing on the amygdala. *Psychopharmacology*, **236**(5), 1641-1651.
- Gee, D. G., Humphreys, K. L., Flannery, J., Goff, B., Telzer, E. H., Shapiro, M., Hare, T. A., Bookheimer, S. Y., & Tottenham, N. (2013). A Developmental Shift from Positive to Negative Connectivity in Human Amygdala-Prefrontal Circuitry. *Journal of Neuroscience*, **33**(10), 4584-4593.
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota:

- introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*, **125**(6), 1401-1412.
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R. C., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**(3), 123-137.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**(21), 8174-8179.
- Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2008). Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biological Psychiatry*, **63**(10), 927-934.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, **297**, 400-403.
- 本郷道夫. (2022). 腸内細菌と精神神経疾患からみる腸脳相関. *心身医学*, **62**(6), 451-457.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, **387**(2), 167-178.
- 一般社団法人日本経済団体連合会. (2018). Society 5.0 時代のヘルスケア. 一般社団法人日本経済団体連合会. <https://www.keidanren.or.jp/policy/2018/021_honbun.pdf> (2023 年 8 月 7 日 21 時 2 分)
- Joint FAO/WHO expert consultation. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Oct 1-4; Cordoba, Argentina.*
- 株式会社サイキンソー. (2022). 乳幼児期の腸内環境がその先の健康を決める?! 乳幼児に特化した腸内フローラ検査「Mykinso (マイキンソー) キッズ」3 月 31 日サービス提供開始. PR TIMES. <<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000030.000015042.html>> (2023 年 8 月 7 日 21 時 1 分)
- Kagan, J., Reznick, J. S., & Snidman, N. (1987). The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child Development*, **58**(6), 1459-1473.
- Kelsey, C. M., Prescott, S., McCulloch, J. A., Trinchieri, G., Valladares, T. L., Dreisbach, C., Alhusen, J., & Grossmann, T. (2021). Gut microbiota composition is associated with newborn functional brain connectivity and behavioral temperament. *Brain, Behavior, and Immunity*, **91**, 472-486.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, **62**(6), 593-602.
- Kostyrka-Allchorne, K., Wass, S. V., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2020). Research Review: Do parent ratings of infant negative emotionality and self-regulation predict psychopathology in childhood and adolescence? A systematic review and meta-analysis of prospective longitudinal studies. *Journal of Child Psychol Psychiatry*, **61**(4), 401-416.

- Martin, R. P., Lease, A. M., & Slobodskaya, H. R. (2020). Fostering the Development of Well-Adjusted Children. In R. P. Martin, A. M. Lease, & H. R. Slobodskaya (Eds.), *Temperament and Children* (pp. 51-62). Cham, Switzerland: Springer.
- McClowry, S. G., Snow, D. L., Tamis-LeMonda, C. S., & Rodriguez, E. T. (2010). Testing the Efficacy of INSIGHTS on Student Disruptive Behavior, Classroom Management, and Student Competence in Inner City Primary Grades. *School Mental Health*, **2**(1), 23-35.
- Miki, T., Eguchi, M., Kurotani, K., Kochi, T., Kuwahara, K., Ito, R., Kimura, Y., Tsuruoka, H., Akter, S., Kashino, I., Kabe, I., Kawakami, N., & Mizoue, T. (2016). Dietary fiber intake and depressive symptoms in Japanese employees: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, **32**(5), 584-589.
- 内閣府 (編). (2017). 平成 29 年版障害者白書. 東京: 勝美印刷.
- 内閣府 (編). (2023). 令和 5 年版障害者白書. 東京: 勝美印刷.
- Nigg, J. T. (2006). Temperament and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **47**(3-4), 395-422.
- Nikolova, V. L., Smith, M. R. B., Hall, L. J., Cleare, A. J., Stone, J. M., & Young, A. H. (2021). Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, **78**(12), 1343-1354.
- Nishijima, S., Suda, W., Oshima, K., Kim, S. W., Hirose, Y., Morita, H., & Hattori, M. (2016). The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Research*, **23**(2), 125-133.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2009). Toward a physical basis of attention and self-regulation. *Physics of Life Reviews*, **6**(2), 103-120.
- Putnam, S. P., Ellis, L. K., & Rothbart, M. K. (2001). The structure of temperament from infancy through adolescence. In A. Elias & A. Angleitner (Eds.), *Advances in research on temperament* (pp. 165-182). Lengerich, Germany: Pabst Science Publishers.
- Roswall, J., Olsson, L. M., Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, S., Tremaroli, V., Simon, M. C., Kiilerich, P., Akrami, R., Kramer, M., Uhlen, M., Gummeson, A., Kristiansen, K., Dahlgren, J., Backhed, F. (2021). Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host & Microbe*, **29**(5), 765-776.
- Rothbart, M. K., & Bates, J. E. (1998). Temperament. In W. Damon & N. Eisenberg (Eds.), *Handbook of Child Psychology: vol.3. Social, emotional, and personality development* (5th ed., pp. 105-176). New York: Wiley.
- Rothbart, M. K., & Derryberry, D. (1981). Development of individual differences in temperament. In M. E. Lamb & A. L. Brown (Eds.), *Advances in developmental psychology: Vol. 1* (pp. 37-86). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**(41), 14931-14936.

- Sheese, B. E., Voelker, P. M., Rothbart, M. K., & Posner, M. I. (2007). Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. *Development and Psychopathology*, **19**(4), 1039-1046.
- Stewart, C. J., Ajami, N. J., O'Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., Ross, M. C., Lloyd, R. E., Doddapaneni, H., Metcalf, G. A., Muzny, D., Gibbs, R. A., Vatanen, T., Huttenhower, C., Xavier, R. J., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A. G., She, J. X., Akolkar, B., Lernmark, A., Hyoty, H., Vehik, K., Krischer, J. P., & Petrosino, J. F. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, **562**, 583-588.
- Takacs, Z. K., & Kassai, R. (2019). The efficacy of different interventions to foster children's executive function skills: A series of meta-analyses. *Psychological bulletin*, **145**(7), 653-697.
- 高木智久・鎌田和浩・内藤裕二.(2018). 食物繊維. 内藤裕二 (編), *脳腸相関：各種メディアエター* ー, *腸内フローラから食品の機能性まで*. (pp. 124-130). 東京：医歯薬出版株式会社.
- Thomas, A., Chess, S., Birch, H. G., Hertzog, M. E., & Korn, S. (1963). *Behavioral individuality in early childhood*. New York: New York University Press.
- Tochitani, S., Ikeno, T., Ito, T., Sakurai, A., Yamauchi, T., & Matsuzaki, H. (2016). Administration of Non-Absorbable Antibiotics to Pregnant Mice to Perturb the Maternal Gut Microbiota Is Associated with Alterations in Offspring Behavior. *PLoS One*, **11**(1), e0138293.
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., Millner, A., Galvan, A., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Thomas, K. M., Freed, P. J., Booma, E. S., Gunnar, M. R., Altemus, M., Aronson, J., & Casey, B. J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental science*, **13**(1), 46-61.
- Tottenham, N., Hare, T. A., Millner, A., Gilhooly, T., Zevin, J. D., & Casey, B. J. (2011). Elevated amygdala response to faces following early deprivation. *Developmental science*, **14**(2), 190-204.
- Ueda, E., Matsunaga, M., Fujihara, H., Kajiwara, T., Takeda, K. A., Watanabe, S., Hagihara, K., & Myowa, M. (2023). Temperament in early childhood is associated with gut microbiota composition and diversity. *bioRxiv*, 2023.12.03.569811.
- Weir, J. M., Zakama, A., & Rao, U. (2012). Developmental Risk I: Depression and the Developing Brain. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, **21**(2), 237-259.
- White, L. K., Lamm, C., Helfinstein, S. M., & Fox, N. A. (2012). Neurobiology and neurochemistry of temperament in children. In M. Zentner & R. L. Shiner (Eds.), *Handbook of temperament* (pp. 347-367). New York: Guilford Press.
- Wu, W. L., Adame, M. D., Liou, C. W., Barlow, J. T., Lai, T. T., Sharon, G., Schretter, C. E., Needham, B. D., Wang, M. I., Tang, W. Y., Ousey, J., Lin, Y. Y., Yao, T. H., Abdel-Haq, R., Beadle, K., Gradinaru, V., Ismagilov, R. F., & Mazmanian, S. K. (2021). Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain. *Nature*, **595**, 409-414.

(日本学術振興会特別研究員 教育方法学・発達科学コース 博士後期課程3回生)

(受稿 2023 年 8 月 29 日, 改稿 2023 年 11 月 20 日, 受理 2023 年 12 月 21 日)

乳幼児期からのメンタルヘルス対策に向けての一考察

－気質と腸内細菌叢に着目した発達支援の提案－

上田 江里子

日本における未成年の精神疾患有病者数は増加し続けている。思春期に集中して発症する精神疾患のリスクの低減や予防のためには、脳発達の感受性期を重視した発達早期からの支援が必要である。本稿では、その提案に向けて、気質と腸内細菌叢に着目し、乳幼児期からのメンタルヘルス対策について考察する。気質は神経生理学的基盤をもつ個人特性であり、将来のメンタルヘルスの問題も予測する。これらの知見から、リスクの特定と予後の追跡における気質の有用性を論じた。続いて、メンタルヘルス不調の新しい治療・予防法として期待が集まる腸内細菌叢に着目し、食事などの身近な方法で脳と心をケアできる可能性や、脳や腸内細菌叢の可塑性が特に高い乳幼児期から支援が必要であることを論じた。最後に、気質と腸内細菌叢との関連について最新の知見を概観し、これらを活用した乳幼児期からの個別型発達支援の開発に向けて今後の課題と展望を述べた。

A Study of Mental Health Support From Early Childhood: Proposal for Developmental Support Focusing on Temperament and Gut Microbiota

UEDA Eriko

The prevalence of mental disorders among adolescents in Japan continues to increase. To reduce or prevent the risk of mental health problem that occur intensively during adolescence, it is necessary to provide support from the early developmental stage, the sensitive period of brain development. This paper discusses mental health support from early childhood, focusing on temperament and gut microbiota. Temperament is a biologically based individual trait and predicts future mental health risk. Based on these findings, we discuss the availability of temperament in identifying mental health risks and tracking developmental outcomes. Next, we focus on the gut microbiota as a potential prevention and intervention method for mental health. We discuss the possibility of taking care of the brain and mind by improving the gut microbiota through familiar means, such as diet, and the need for support from the gut microbiota during infancy when the brain and gut microbiota are highly plastic. Finally, we review recent findings on the relations between temperament and gut microbiota, and discuss future challenges and prospects for building individualized developmental support from early childhood using temperament and gut microbiota.

キーワード：メンタルヘルス，気質，腸内細菌叢，乳幼児

Keywords: Mental health, Temperament, Gut microbiota, Early childhood