

腸内細菌の代謝産物と認知症に関連あり

国立長寿医療研究センターは、腸内細菌が代謝する物質(代謝産物)と認知症が関連することを見出しました。特に糞便中の乳酸は認知症において低値を示しました。

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
国立大学法人東北大学
学校法人久留米大学
株式会社テクノスルガ・ラボ

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：荒井秀典）で研究を進めてきた佐治直樹もの忘れセンター副センター長が、東北大学、久留米大学、株式会社テクノスルガ・ラボと協力して、腸内細菌の代謝産物は、認知症と強く関連することを見出しました。

【ポイント】

- これまでの研究から、認知機能と腸内細菌は強く関連することが分かりました。
- しかし、腸内細菌がなぜ認知機能と関連するのか、という機序は未解明でした。
- そこで、今回の研究では、糞便に含まれる腸内細菌の代謝産物を測定しました。
- その結果、腸内細菌の代謝産物は認知機能と強く関連していました。特に、認知症において糞便中の乳酸値が低下していました。
- 腸内細菌の代謝産物を評価することが、認知症予測の一助になるかもしれません。

国立長寿医療研究センターの佐治直樹もの忘れセンター副センター長らは、もの忘れ外来を受診した患者さんの便検体を収集し、バイオバンクに保存された臨床情報を活用して腸内細菌と認知機能との関連を解析しました。この研究は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの長寿医療研究開発費、日本学術振興会の科学研究費助成事業（科研費：課題番号 20K07861）、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センターの「知」の集積と活用による革新的技術創造促進事業（異分野融合発展研究）、公益財団法人ダノン健康栄養財団、公益財団法人本庄国際奨学財団の支援のもと実施され、その成果は英国の

科学雑誌 Scientific Reports に 2020 年 5 月 18 日 19 時(日本時間)に発表されました。

【研究の背景】

認知症の病態解明や治療薬の開発などを目標に、2016 年から国立長寿医療研究センターを中心にオレンジレジストリ研究^(注)が開始され、認知症制圧のため様々な研究が展開されています。今回ご報告する腸内細菌の研究も、認知症に関する現在進行中の臨床研究です。近年、腸内細菌は消化管の病気や免疫などの身体システムに影響することがわかってきました。私達も、認知症の有無によって腸内細菌の組成(腸内細菌叢)が大きく変化するという知見を以前に発表しました。しかし、腸内細菌が認知機能にどう影響するか、については未解明でした。

(注)日本医療研究開発機構 (AMED) が展開する認知症に関する多施設大規模レジストリ研究事業

【今回の研究成果の概要】

研究チームは、国立長寿医療研究センターもの忘れ外来を受診した患者さんに認知機能検査や頭部 MRI 検査などを実施し、検便サンプルを同センター・バイオバンクに収集しました(図 1)。T-RFLP 法で腸内細菌を解析し、液体クロマトグラフィーなどで代謝産物の濃度を測定しました(図 2:株式会社テクノスルガ・ラボ)。そして、代謝産物と認知症との関連について統計学的に分析しました(久留米大学室谷健太准教授)。その結果、アンモニアなどの代謝産物は認知症において有意に増加し(オッズ比 1.6 倍)、乳酸は減少していました(オッズ比 0.3 倍)。これらの関連は、多変量解析によって既知の危険因子を調整しても同様の傾向でした。これは、年齢などよく知られている認知症の危険因子とは独立して、糞便中のアンモニアや乳酸が認知症と関係することを示唆します。現在、東北大学の都築毅准教授と共同で、食事や栄養と腸内細菌の関連についても解析しています。

【研究の意義】

腸内細菌の代謝産物が認知機能に関連する、という新知見は認知症の機序解明に役立つ可能性があります。特に、認知症で糞便中の乳酸が低下していたという新しい発見は、新規予防法の開発への糸口になるかもしれません。オレンジレジストリ研究は、認知症に関する研究基盤になっており、今後も、この研究基盤を利活用した研究の推進が期待されます。

【今回の論文についての掲載情報】

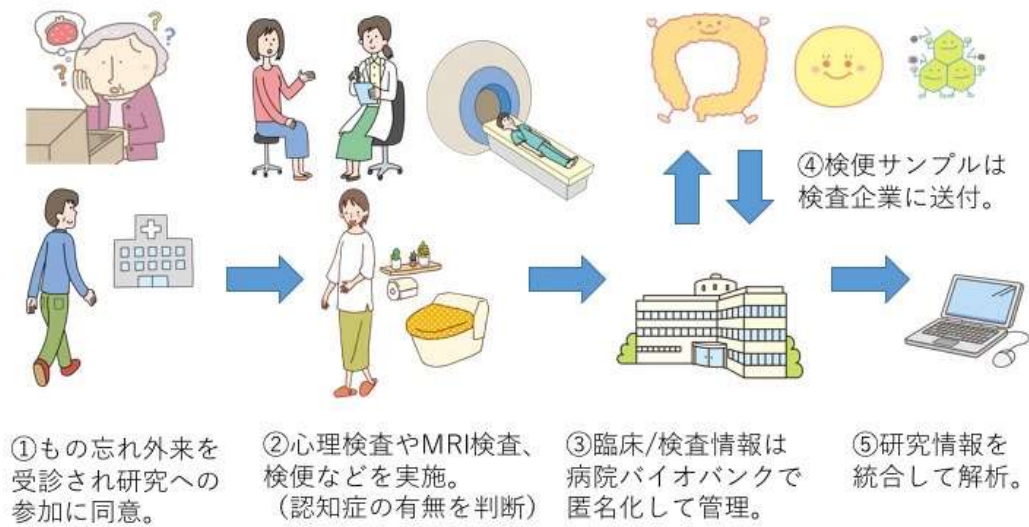
著者: Naoki Saji, Kenta Murotani, Takayoshi Hisada, Tadao Kunihiro, Tsuyoshi Tsuduki, Taiki Sugimoto, Ai Kimura, Shumpei Niida, Kenji Toba, Takashi Sakurai.

タイトル: The relationship between dementia and metabolites attribute to gut microbiome: a cross-sectional sub-analysis study conducted in Japan.

掲載雑誌: Scientific Reports

掲載雑誌の URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-65196-6>

【図1：腸内細菌の研究の流れ】

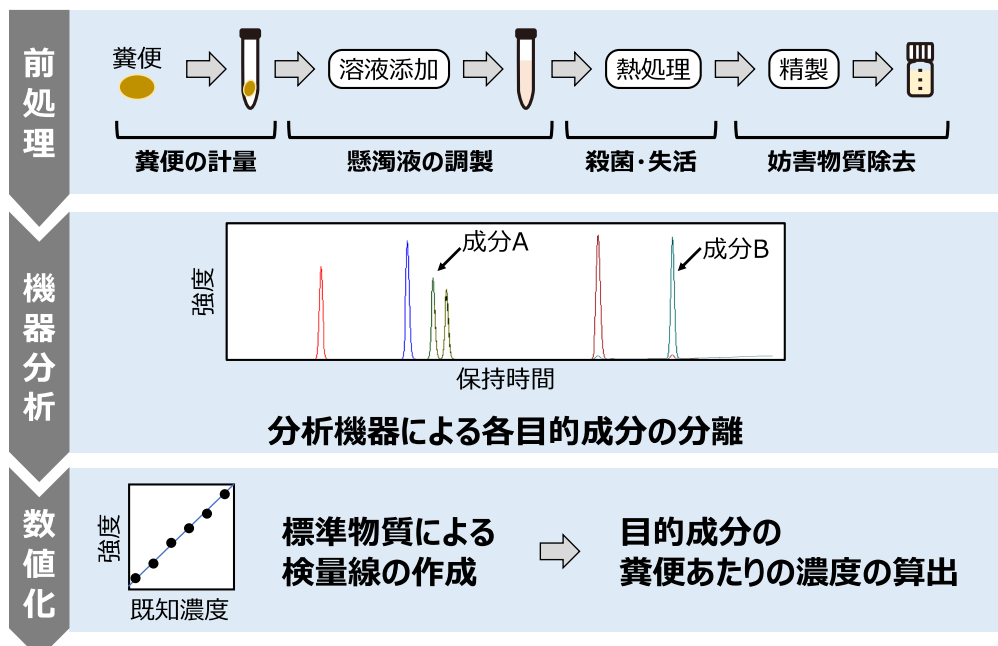


【図2：腸内細菌の代謝産物の解析】

液体クロマトグラフィーで有機酸、ガスクロマトグラフィーで腐敗産物、イオンクロマトグラフィーでアンモニアを測定する。

（株式会社テクノスルガ・ラボ 久田貴義さんと國弘忠生さんのご好意による）

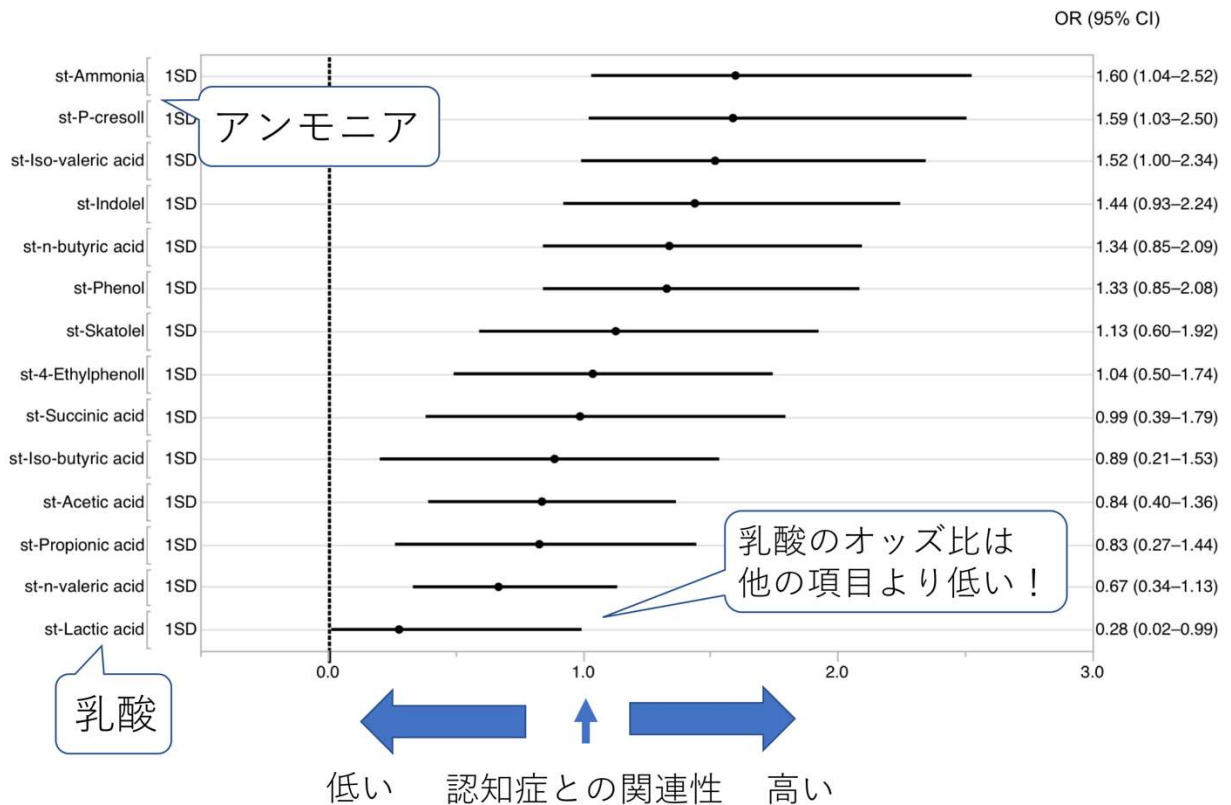
糞便の理化学分析の流れ



【論文の図1】

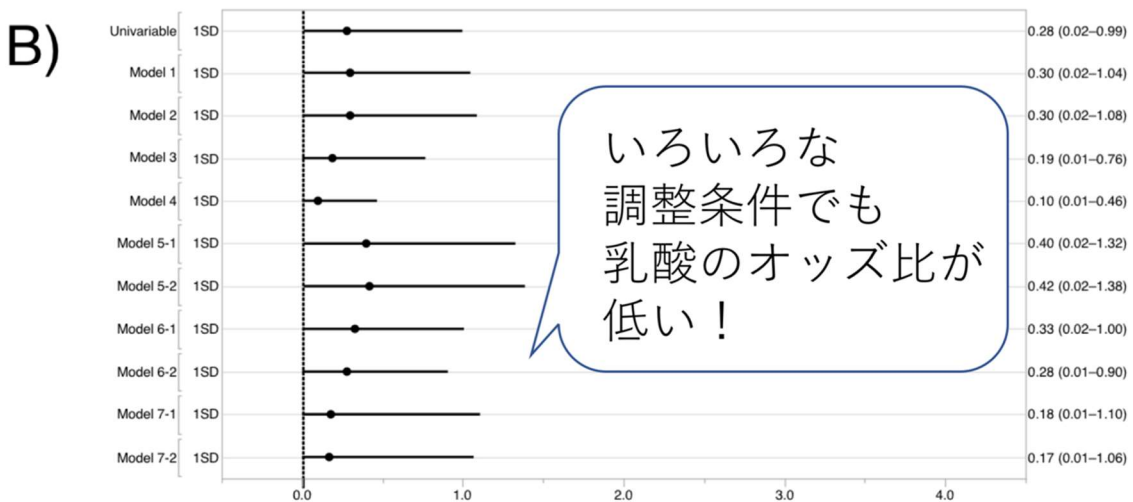
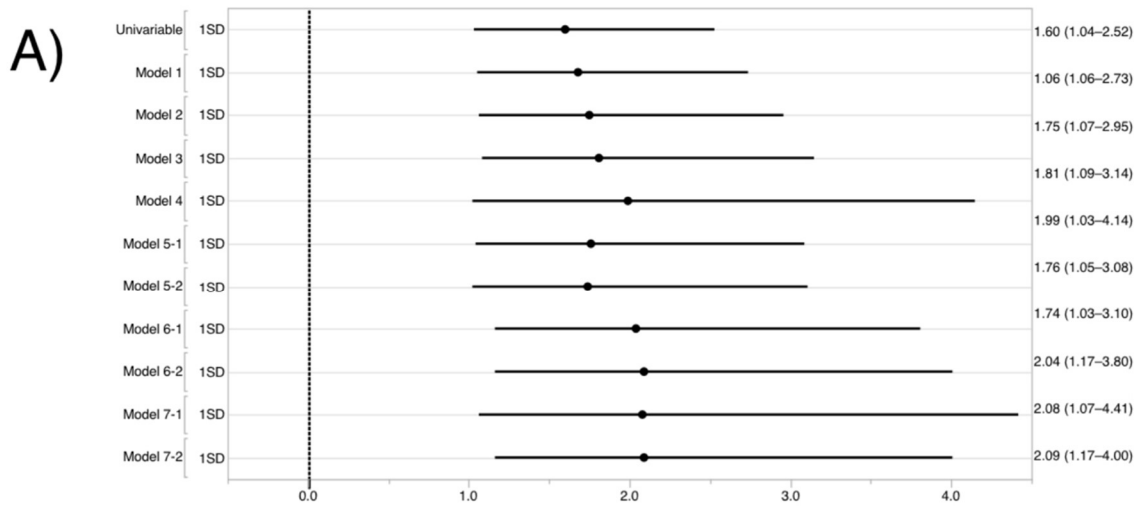
黒線が1.0より大きく表示されるほど認知症との関連が強く、1.0未満の範囲は認知症と関連するリスクが減少する。アンモニアなど有機酸の高値は認知症と有意に関連した。乳酸はオッズ比0.3と有意に低値であった。

代謝産物の濃度が1SD上昇した場合のオッズ比（95%信頼区間）



【論文の図2】

アンモニア (A) と乳酸 (B) について、様々な多変量調整モデルによる認知症との関連の解析結果を示す。多変量調整でも、アンモニア高値は認知症と有意な関連を示し、乳酸高値は認知症と関連するリスクが減少することが示された。

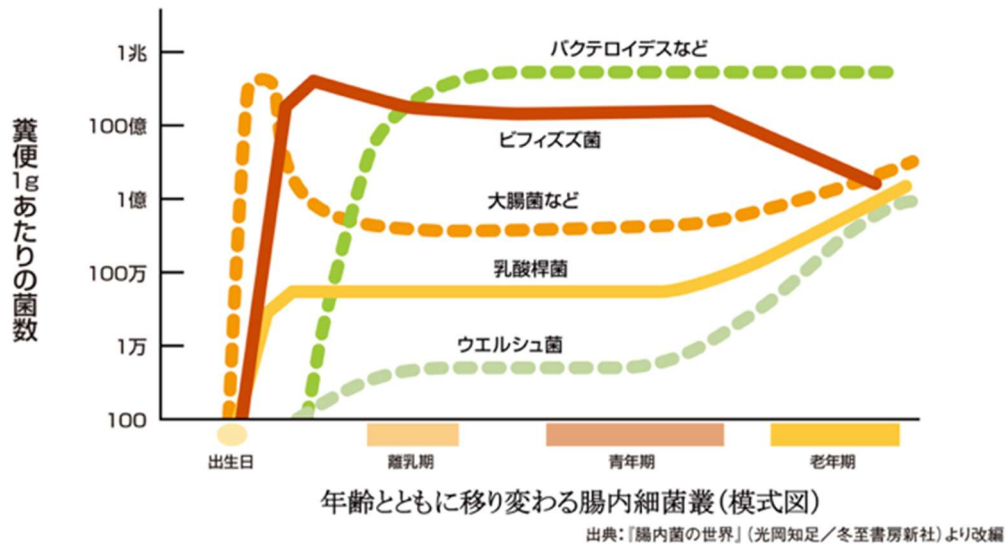


← ↑ →
低い 認知症との関連性 高い

【補足資料】

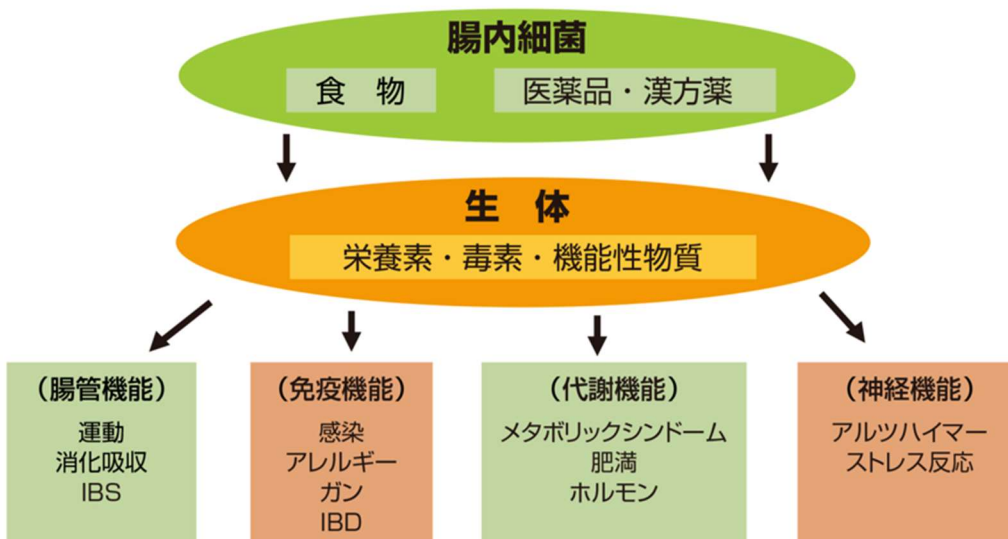
【腸内細菌叢（腸内フローラ）についての背景】

腸内フローラの年齢による変化



(腸内フローラの年齢による変化)

腸内細菌の代謝と疾病



(腸内細菌の代謝と疾病)

出典：腸内フローラと健康 伊藤喜久治（東京大学大学院能楽生命科学研究科）

全国展開されている認知症関連
登録追跡システム
(オレンジレジストリ)

- 前臨床
- MCI
- 重複(前臨床・MCI)



登録者数
前臨床: 4500 (2018/8)
MCI: 1400 (2018/11)

国内および海外コホートとの連携



東北メディカル・メガバンク機構



新オレンジプラン7本の柱に対応した、オレンジレジストリの基盤と
基礎・臨床・社会学的研究(国立長寿)



【論文情報】

【研究チームによる腸内細菌研究に関するこれまでの論文情報】

Saji N, et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. Sci Rep. 2019 Dec 18;9(1):19227.

URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55851-y>

Saji N, et al. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? Hypertens Res. 2019 Jul;42(7):1090-1091.

URL : <https://www.nature.com/articles/s41440-019-0218-6>

Saji N, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. Sci Rep. 2019 Jan 30;9(1):1008.

URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-018-38218-7>

【オレンジレジストリ研究に関する論文情報】

Saji N, et al., on behalf of the ORANGE investigators. ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. Lancet Neurol. 2016 Jun;15(7):661-662.

URL : [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(16\)30009-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(16)30009-6/fulltext)

【腸内フローラ研究の流れについてのイラスト引用】

『医療と健康イラストカット CD-ROM』（マール社）：媒体への掲載許諾を取得済み。

【問い合わせ先】

<この研究に関すること>

〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長 佐治直樹

Tel: 0562-46-2311 (内線 7940) Fax: 0562-46-8394 Email: sajink@ncgg.go.jp

<報道に関すること>

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 総務係長 里村 亮

Tel: 0562-46-2311 (内線 4623) Fax: 0562-48-2373 Email: r-satomura@ncgg.go.jp