

腸内細菌は大脳白質病変と関連あり

国立長寿医療研究センターは、腸内細菌が大脳白質病変(脳 MRI で描出される異常所見)に約2倍のオッズ比で関連し、脳萎縮にも関連することを見出しました。

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、腸内細菌は大脳白質病変と強い関連があり(オッズ比2倍)、脳萎縮とも関連することを見出しました。

【ポイント】

- 私達は、もの忘れ外来で腸内細菌と認知症との関係を調査しています。
- これまでに、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、腸内細菌が認知機能と関連する機序については未解明でした。
- 今回の研究では、脳 MRI の画像所見と腸内細菌の関連を調査しました。
- 腸内細菌は大脳白質病変や脳萎縮と関連していました。大脳白質病変の主な原因には加齢や高血圧がありますが、これとは別の独立した関係でした。
- 腸内細菌の代謝産物も脳 MRI 画像所見と関連がありました。
- この研究成果から、腸脳連関の機序解明が進展することが期待されます。

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、その研究成果は科学雑誌 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases に 2021 年 1 月 7 日 17 時(日本時間)にオンライン版で公開されました。

【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1)が開始され、様々な臨床研究が展開されています。研究チームは、これまでに腸内細菌が認知機能と強く関連するという知見を発表してきましたが、その機序については未解明でした。

【研究の概要】

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方を対象に認知機能検査や頭部MRI検査などを実施し、得られた臨床情報と検便サンプルをバイオバンクに収集しました(図1)。検便サンプルの解析では、T-RFLP法で腸内細菌叢のプロファイルを解析し、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(株式会社テクノスルガ・ラボ)。そして、代謝産物と認知機能、脳MRI画像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、腸内細菌の分類がエンテロタイプI群では、認知機能が低下し(MMSE: 25 vs. 27, $P < 0.05$; CDR-SB, 1.5 vs. 0.5, $P < 0.01$)^(注2)、脳MRIの画像異常(脳小血管病: 図2)が多く、脳(海馬傍回)がより萎縮していました(VSRADスコア^(注3)、1.07 vs. 0.80, $P = 0.05$)。これらの群では、大脳白質病変(36.8% vs. 18.4%)や脳微小出血(18.4% vs. 10.2%)などの脳小血管病も多く保有していました。また、脳小血管病スコア高値群では、低値群よりも腸内細菌の代謝産物が高値でした。大脳白質病変の主な原因に加齢や高血圧があり、その影響も否定できないため(交絡因子といいます)、多変量解析を実施しました。その結果、既存の危険因子とは独立して、腸内細菌は大脳白質病変と関係していました(約2倍のオッズ比)。現在、東北大学の都築毅准教授と共同で、栄養や腸内細菌の関連についての解析を予定しています。

【研究の意義】

腸内細菌と大脳白質病変が関連する機序の解明は、認知症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の基盤であり、この研究基盤を利活用した研究の推進が今後も期待されます。

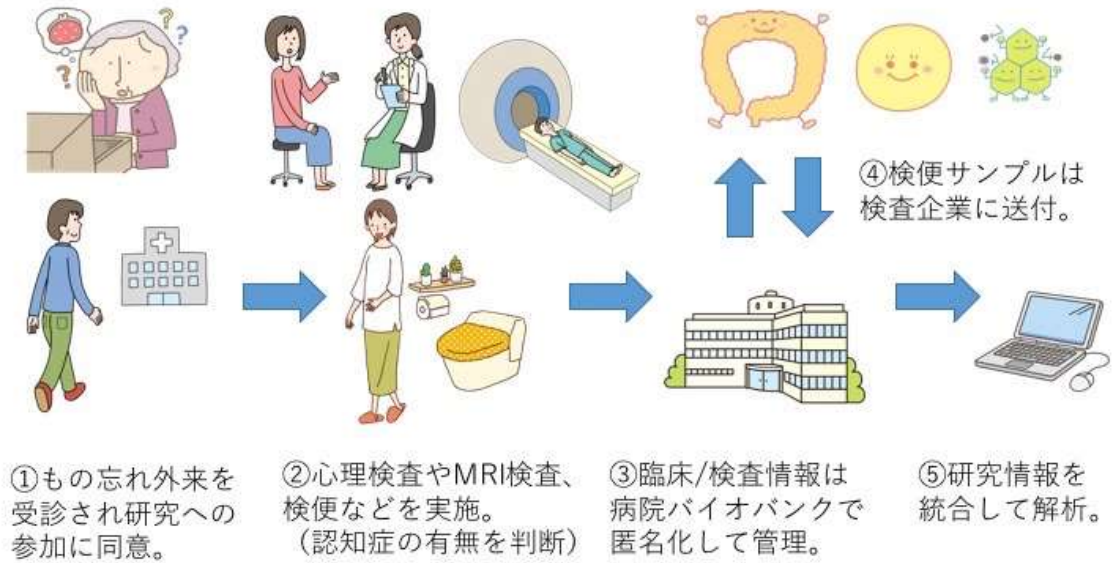
(注1) 日本医療研究開発機構(AMED)が展開する認知症に関する多施設共同レジストリ研究。

(注2) MMSE: Mini-Mental State Examination. 数値が高いほど認知機能が良好。

CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes. 数値が低いほど認知機能が良好。

(注3) VSRAD: voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's Disease. 記憶に関する海馬傍回付近の萎縮を数値化し正常脳と比較したスコア。数値が高いほど脳萎縮の傾向がある。

【図1：腸内細菌研究の流れ】



【図2：脳小血管病について】

脳小血管病

脳MRI画像で認められる異常所見で、以下のような画像所見を総称する。これらの画像所見は、脳卒中や脳血管障害、認知症と関連する。

| MRI feature | Visual assessment | Definition | Score | MRI example |
|-------------------------------------|--|---|---------|-------------|
| Lacunae | International consensus definition ¹⁴ | ≥1 Lacune | 1 point | |
| Microbleeds | International consensus definition ¹⁴ | ≥1 Microbleed | 1 point | |
| Perivascular spaces | Semiquantitative scale ⁷ | Moderate to severe perivascular spaces in basal ganglia | 1 point | |
| White matter hyperintensities (WMH) | Fazekas scale ¹⁹ | Periventricular WMH Fazekas 3 (extending into the deep white matter) and/or deep WMH Fazekas 2-3 (confluent or early confluent) | 1 point | |

ラクナ梗塞（オッズ比0.4, $P = 0.43$ ）

脳微小出血（オッズ比2.0, $P = 0.27$ ）

血管周囲腔の拡大（オッズ比0.6, $P = 0.32$ ）

大脳白質病変（オッズ比2.6, $P = 0.05$ ）

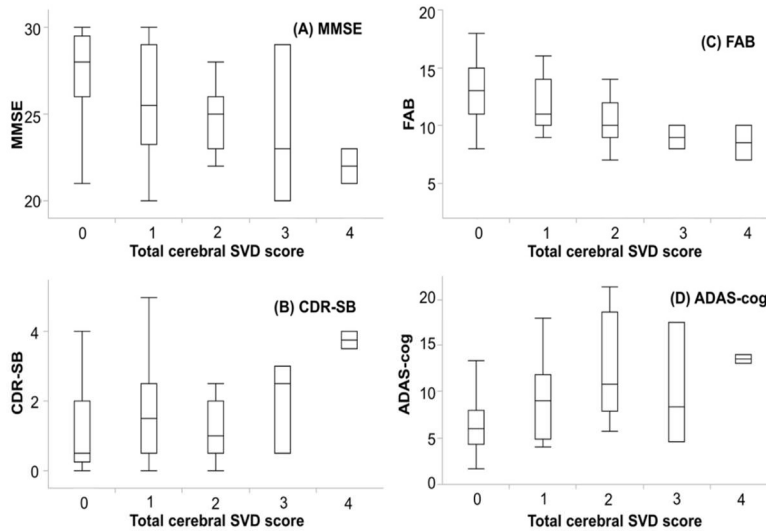
腸内細菌（エンテロタイプI）と大脳白質病変は強く関連していた。

Staals J, et al. Neurology. 2014 Sep 30;83(14):1228-34.

脳小血管病は認知機能や精神・行動障害とも関連があり、次頁で図示します。

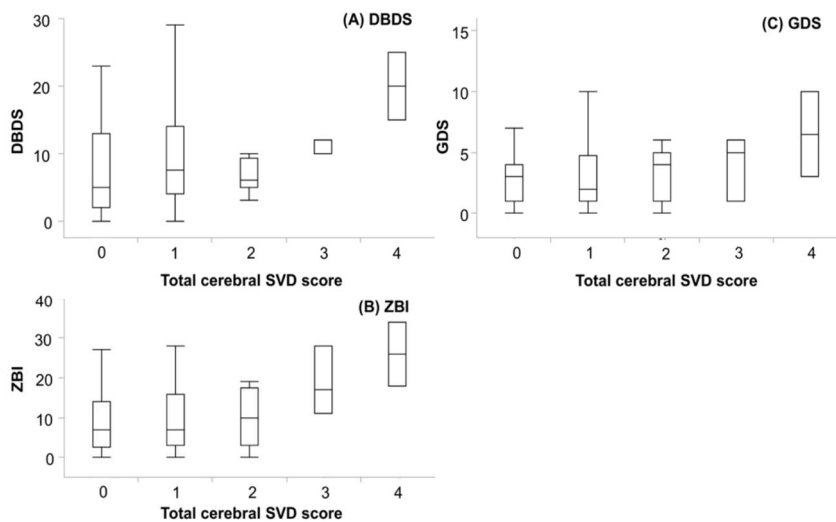
【図3：脳小血管病と認知機能、精神・行動障害との関連】

脳小血管病スコアと認知機能との関連



脳小血管病スコアの高値は、認知機能障害と関連した。
 (この図では、MMSE, FAB, CDR-SB, ADAS-cogとの関連を呈示)

脳小血管病スコアと精神・行動障害との関連



脳小血管病スコアの高値は、精神・行動障害と関連した。
 (この図では、DBDS, GDS, ZBIとの関連を呈示)

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）



本研究に関する成果の外部への発表



オレンジレジストリを利用した開発研究(主要な成果)

- # FDG-PET(伊藤健吾班長)は先進医療Bが進行中
- # A-β 脳内蓄積を判定可能な血液マーカーを開発
(国立長寿 中村、柳沢、島津 Nature)
- # 腸内細菌叢が認知症(2019)、MCI(2019)ハイリスクになる発見
(国立長寿 佐治、鳥羽 Sci. Rep)
- # 糖尿病性認知症の概念の確立に向けた核医学の新知見
(東京医大 竹之下、羽生, J Alzheimer Dis 2019)
- # アミノ酸光学異性体のプロファイルでMCIを鑑別
(健康長寿 金、花王 Sci. Rep 2020)
- # AIにより顔画像からアルツハイマーを判別する、ハイリスク者のスクリーニングの実用化研究(東大 亀山、秋下, GGI 2020)
- # 難聴と認知機能(2020)、補聴器使用率の関係(2020)
(国立長寿佐治、鳥羽 Arch Geront.Geriat.2020 in press)

2016
2018
2019
2020

4年間の班員の認知症本研究費関連研究 英文172編、和文65編

【オレンジレジストリ研究に関する論文情報】

Saji N, et al. Lancet Neurol. 2016 Jun;15(7):661-662.

【腸内細菌の研究に関する私達の論文情報】

Saji N, et al. Sci Rep. 2019 Jan 30;9(1):1008.

Saji N, et al. Hypertens Res. 2019 Jul;42:1090-1091.

Saji N, et al. Sci Rep. 2019 Dec 18;9:19227.

Saji N, et al. Sci Rep. 2020 May 18;10(1):8088.

【今回の論文情報(2021/1/7 公開)】

Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome: a cross-sectional analysis.

URL : [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30986-1/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30986-1/fulltext)

掲載雑誌 : Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

URL : <https://www.journals.elsevier.com/journal-of-stroke-and-cerebrovascular-diseases>

【腸内細菌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