

研究成果報告書

令和5年 4月 10日

公益財団法人本庄国際奨学財団

理事長 本庄八郎殿

貴財団より助成のありました研究の成果について下記のとおり報告します。

報告者 国立長寿医療研究センター 佐治直樹

記

1. 助成対象テーマ

和食とお茶が腸内細菌と認知機能に与えるインパクトの解明：認知症予防を目指した臨床研究
--

2. 助成対象者

(所属) 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (氏名) 佐治 直樹
--

3. 共同研究者

(所属) 東北大学大学院農学研究科 (氏名) 都築 毅
(所属) 久留米大学バイオ統計センター (氏名) 室谷 健太
(所属) (氏名)
(所属) (氏名)
(所属) (氏名)

4. 研究の目的

最近、腸内細菌が認知症との関係が注目されている（腸脳相関）。私達は、腸内細菌解析による認知症発症の機序解明と予防法開発を目標に、食生活や栄養に関する調査・研究を2015年から実施している。腸内細菌には、食事内容も影響しうると考えられる。そのため、今回の研究では、もの忘れ外来患者さんの腸内細菌を調査して、腸内細菌が認知機能に与える影響のメカニズムを食事の視点から解明することを目的とした。

5. 研究の成果

食と腸内細菌、認知症についての研究を実施した。食事スコアや食事内容の評価については東北大学都築先生と検討を重ね、統計学的解析については久留米大学室谷先生からアドバイスを頂戴した。本研究から判明したことをまとめる。

腸内細菌の代謝産物と認知症

腸内細菌が認知機能に影響する機序を解明するため、腸内細菌の代謝産物に着目して認知機能との関連を調査した。計測できる腸内細菌の代謝産物は多岐にわたっており、解析の結果、認知機能への影響も多彩であった。アンモニアや一部の有機酸は認知症群で有意に増加し（オッズ比1.6倍）、乳酸値は減少していた（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あり、腸内細菌の組成と独立して代謝産物が認知機能と関連することが判明した。

食事・栄養状態と認知症

食事内容のアンケートを実施できた85例をサブ解析し、食事や栄養と腸内細菌との関連を調査した。ご飯、みそ汁、海草、漬物、野菜、魚類、大豆類、果物、きのこ類、緑茶、牛肉・豚肉などの食品摂取状況から日本食スコアを算出し、コーヒーの摂取頻度についても調査した。日本食スコアは、9品目の伝統的日本食スコア、12品目の現代的日本食スコア、コーヒーを含めた日本食スコアと区分した。認知症の有無でそれぞれの日本食スコアを比較すると、認知症群ではコーヒーを含めた日本食スコアが有意に低値であった。腸内細菌（エンテロタイプ）と日本食スコアとの関連では有意差を認めなかった。代謝産物についての検討では、P-クレゾールやインドール（腸内有害菌が作る発癌促進物質で腸内腐敗発酵産物の指標）などの濃度は、きのこ類やコーヒーを多く摂取する群で低い傾向があったが、統計学的有意差は認められなかった。数値のばらつきや症例数が少なかったことも影響しているかもしれない。

お茶の摂取について調査し、以下のような結果を得た。

1. 摂取量：週 6, 7 日 65%、週 3-5 日 5%、週 1-2 日 15%、ほぼ飲まない 18%
2. 緑茶をよく飲んでいる人の背景（週 3 日以上 vs 週 2 日以下群）
やや高齢 (78 vs. 75 歳, $p=0.03$)、性別同等、脈波高値 (20 vs. 17 m/s, $p=0.04$)、栄養スコア (MNA) 同等、危険因子同等だが CKD 低め (25% vs. 44%, $p=0.05$)、認知機能同等 (MoCA やや低め)、血液バイオマーカー同等、日本食スコア高め (JDI12: 6 vs. 4, rJDI12: 7 vs. 6, $p=0.003$)。

腸内細菌とバイオマーカー

脳の組織障害を反映するバイオマーカーとしてニューロフィラメント L (Neurofilament light chain: NfL) が注目されている。研究参加者の保存血液検体を用いて NfL を測定した結果、NfL は認知機能や脳小血管病とよく相関した。脳小血管病は、ラクナ梗塞や大脳白質病変など脳 MRI の画像異常所見で生活習慣病を保有する高齢者に散見される認知症や脳卒中の危険因子である。NfL 高値群では、高齢で女性が多く、高血圧や脳卒中の既往、認知症を多く伴っていたが、腸内細菌の代謝産物とは統計学的に有意な関連を認めなかった。また、グラム陰性桿菌の菌体成分で炎症性サイトカインにも関与するリポポリサッカライド (Lipopolysaccharides: LPS) も、腸内細菌や認知症との関連が先行研究で報告されている。血液検体を用いて LPS も測定した結果、LPS は認知機能や脳小血管病とよく相関し、乳酸や酢酸といった腸内細菌の代謝産物とも有意に関連していた。認知症でない群を解析対象にした多変量ロジスティック解析では、LPS は既知の危険因子と独立して軽度認知障害と関連していた (オッズ比 2.09、95%信頼区間 1.14-3.84、 $p < 0.01$)。

6. 今後の課題

今後の展望

私達の研究成果から、腸内細菌が代謝産物を介して認知機能に関与する可能性が示された。腸内細菌を用いた介入研究の報告は多くはないが、*Bifidobacterium* や *Lactobacillus* を用いて、軽度認知障害の認知機能保持が達成されたという少数例の検討がある。これらの細菌は、腸内細菌叢のバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える微生物であり、プロバイオティクスと総称される。特定保健用食品として市販されている細菌製剤もあり、腸内細菌研究の進展に伴って今後も市場は発展するだろう。

また、DASH 食や MIND 食といった新世代の食事が腸内細菌によい影響を与える可能性もある。プロバイオティクスの摂取を含めた食の改善は、一般の人でも導入可能な敷居の低い手法であり、認知症予防の方法としては心理的な負担も少ない。腸内細菌を活用した認知症予防法の確立は官民を問わず、今後も研究が進展すると思われる。

7. 本研究に関する主な発表論文、投稿等

(論文を別送またはメールに添付して送付)

英語論文

1. Saji N, Saito Y, Yamashita T, Murotani K, Tsuduki T, Hisada T, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between plasma lipopolysaccharides, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis.* 2022;86(4):1947-1957.
2. Saji N, Murotani K, Sato N, Tsuduki T, Hisada T, Shinohara M, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between plasma neurofilament light chain, gut Microbiota, and dementia: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis.* 2022;86(3):1323-1335.
3. Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationships between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study. *Nutrition.* 2022 Feb;94:111524.
4. 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. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021.Mar;30(3):105568.
5. Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between dementia and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep.* 2020 May 18;10(1):8088.

和文総説

1. 特集 高齢者の消化器疾患. III特論 腸内細菌と認知症:腸脳相関の視点から. *日本臨床.* 第81巻 第2号 p299-304, 2023.
2. 特集: 腸内細菌研究から見えてきた健康科学の最前線. 腸内細菌と認知症. *FFI ジャーナル.* Vol. 227, No. 3, p214-222, 2022.
3. 特集/健康長寿にかかわる腸内細菌の役割に迫る. 腸内細菌と認知症の関連. *Microbiome Science.* Vol. 1, No. 1, p31-35, 2022.
4. 特集/進展する腸内細菌代謝物の研究とその利用. 腸内細菌の代謝産物から展望する認知症. *食品と開発.* Vol. 57 p8-11. 2022. 4. 1.
5. 認知機能と消化吸収障害: 腸内細菌の視点から. *消化器・肝臓内科.* 11(4):404-411, 2022.
6. 認知症と腸内細菌. *老年内科.* 2(4):464-472, 2020.
7. 腸内細菌と認知機能. *BRAIN and NERVE—神経研究の進歩.* 72 (3): 241-250, 2020.

8. 腸内細菌と認知機能. イルシー (ILSI JAPAN 機関誌). 141: 3-11, 2020.

国際学会発表

1. International Neuropsychological Society 2022. Plenary session. Relationship between the gut microbiome and cognitive decline. Naoki Saji. 3 Feb 2022.
2. 17th AOCN (Asian Oceanian Congress of Neurology). 2 Apr 2021. Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between the japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study. Oral.
3. The ESO-WSO CONFERENCE 2020. 7-9 Nov 2020. Virtual Conference. Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between cognitive function and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan.

国内学会発表 (詳細省略)

1. 第 48 回日本脳卒中学会学術集会. シンポジウム.
2. 日本認知症予防学会第 12 回学術講演会. web 講演.
3. 第 41 回日本認知症学会学術集会. シンポジウム.
4. 第 44 回日本臨床栄養学会総会. パネルディスカッション.
5. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会. シンポジウム.
6. 第 12 回日本脳血管・認知症学会総会. ランチョンセミナー.
7. 第 31 回日本脳ドック学会総会. 一般演題.
8. 第 63 回日本神経学会学術大会. 一般演題.
9. 第 10 回日本認知症予防学会認知症予防専門医教育セミナー.
10. 第 21 回日本抗加齢医学会総会. シンポジウム.
11. 第 30 回日本脳ドック学会総会. シンポジウム.
12. 第 10 回日本認知症予防学会. 一般演題. (学会賞受賞)
13. 第 44 回日本基礎老化学会大会. 基礎老化学会セミナー.
14. 第 25 回腸内細菌学会学術集会. シンポジウム.
15. 第 34 回日本老年泌尿器科学会. シンポジウム.
16. 第 21 回動脈硬化教育フォーラム. シンポジウム.
17. 第 39 回日本認知症学会学術集会. 一般演題. (学会奨励賞最優秀演題受賞)

研究会・その他発表 (詳細省略)

1. 第 36 回中勢認知症集談会クリニカルカンファレンス.
2. みなと認知症フォーラム 2022.
3. 朝日新聞 Re ライフプロジェクト. 腸活セミナー.
4. ミヤリサン製薬 web 講演会. 第 2 章 腸内微生物叢研究の最前線シリーズ.
5. 第 4 回岐阜県消化器セミナー.
6. 公益財団法人杉浦記念財団.
7. 2021 年度生理学研究所研究会 第 11 回社会神経科学研究会.
8. 食品開発展 2021. 記念セミナー
9. 先端バイオ工学推進機構 機能性食品分科会第 8 回勉強会.
10. 特定非営利活動法人健康食品フォーラム 第 46 回健康食品セミナー.
11. 5th Geriatric Innovation Forum.

以上