

ヒト腸内細菌叢からアプローチするメンタルヘルス

古郡規雄¹⁾, 菅原典夫²⁾

- 1) 弘前大学大学院医学研究科 神経精神医学講座
- 2) 青森県立精神保健福祉センター

【研究の背景】

ヒトの腸内には 1 人当たり 100 種類以上、100 兆個以上の腸内細菌が生息し、脳と腸との双方向的なネットワーク形成を介在している。これらの腸内細菌が、うつ病や認知機能障害などの精神疾患と関連する可能性も指摘^{1,2)}されるが、従来の手法では細菌叢全体のごく一部を明らかにするに留まっていた。しかし、近年、分子生物学的手法の進歩により、腸内細菌叢の全体像把握が可能³⁾になったことに加え、食生活を介した腸内細菌叢の変容が明らかにされ、メンタルヘルス改善の介入ターゲットとして期待が高まっている。

【目 的】

本課題では地域住民を対象に腸内細菌叢を解析し、抑うつ症状と関連する腸内細菌を推定することを目的とした。

【方 法】

岩木健康増進プロジェクトに参加した弘前市岩木地区に在住する一般成人 1016 人を対象として、最終的に、30 歳以上で、悪性腫瘍の病歴がなく、下剤や抗生剤の服用をしておらず、データ欠損のない 825 名を対象に横断的なデザインによる解析を実施した。糞便中の腸内細菌について、プロジェクト当日にキットを回収し、冷凍保存後、末端標識制限酵素断片多型分析法(T-RFLP 法)を用いて、糞便中の腸内細菌について各系統分類群を 28 の操作的分類単位(OTU)に分類し、その相対比で表現した。また、抑うつ症状の評価尺度として、疫学的抑うつ尺度 (CES-D)を用いて評価し、抑うつ症状の有無については 16 点 (CES-D 16 depression)と 26 点 (CES-D 26 depression)のカットオフ値を用い分類した。腸内細菌叢全体のパターンについての解析では OTU 相対比についての主成分分析を行い、固有値 (Kaiser-Guttman 基準)およびスクリープロットなどの結果を参考に主成分数を決定し、抑うつ症状と腸内細菌叢のパターンとの関連性を検討した。各菌種についての解析では、対応のない t 検定やカイ二乗検定に加え、対応のない t 検定の結果で関連性を認めた OTU については、年齢、性別、教育年数を共変量とし、CES-D 得点を目的変数とする重回帰分析を行った。なお、有意水準は 5%としたが対応のない t 検定では Bonferroni 補正を行ったうえで判定を行った。

【結 果】

主成分分析により抽出した因子による腸内細菌叢パターンと抑うつ症状の関連性についても検討を行ったが、明確な分類を行うことが出来なかった (図 1)。また、抑うつ症状の有無と OTU の相対比について、28 の OTU について、CES-D 16 depression の有無による比較を行い関連性を認めなかった一方、CES-D 26 depression については、*Bifidobacterium* との関連が考えられている OTU124 の相対比が、抑うつ症状の存在下で下がっていることを認めた。この OTU124 の相対比については、年齢、性別などの共変量を調整した後でも、OTU124 の面積比と CES-D 得点とが関連する傾向 ($p < 0.10$) を観察した。

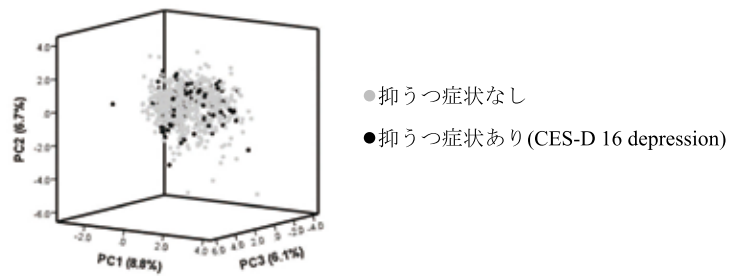


図 1 腸内細菌叢パターンと抑うつ症状

【考 察】

主成分得点で表される腸内細菌叢パターンと抑うつ症状との間に明らかな関連性を認めなかった理由として、抑うつ症状の有無が、腸内細菌叢全体の変動によるものではないことや、一般住民を対象とした調査のため、腸内細菌叢が食事など環境要因の影響を受けやすく多様性が大きい⁴⁾ことも一因と考えられた。

共変量調整後の解析で、CES-D 得点と関連する傾向を示した *Bifidobacterium* については、これまで、この菌種を含む生菌製剤を投与した場合、健常人において、抑うつ症状や問題解決コーピング行動の改善⁵⁾や悲哀気分に対する認知反応の改善⁶⁾が報告される他、大うつ病性障害の患者において、便中の菌カウント数が対照群よりも低いことが報告⁷⁾されており、今後は、この菌種と抑うつ症状との関連性について、構造化面接など、より信頼性の高い抑うつ症状の評価方法の導入や、食事などの交絡因子を調整した検討が必要であると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の調査は、これまで主として基礎研究の次元で議論されていた腸内細菌と抑うつ症状の関連性について、臨床研究を超えて疫学研究まで議論の次元を拡張したトランスレーショナル・リサーチとしての意義を有するものと考えられる。しかし、一方で、地域住民を対象とした探索的横断研究というデザイン上の限界から、この結果を臨床的な大うつ病性障害に適応して考えるためには、*Bifidobacterium* についての更なる検証的な研究を要するものと考えられる。

【参考・引用文献】

- (1) Cryan JF, & Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(10):701-12.
- (2) Naseribafrouei A, et al., Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155-62.
- (3) Nagashima K, et al., Phylogenetic Analysis of 16S Ribosomal RNA Gene Sequences from Human Fecal Microbiota and Improved Utility of Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Profiling. *Biosci Microflora.* 2006;25(3):99-107.
- (4) Claesson MJ, et al., Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488(7410):178-84.
- (5) Messaoudi M, et al., Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-64.

- (6) Steenbergen L, et al., A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015;48:258-64.
- (7) Aizawa E, et al., Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2016;202:254-7