

うつ病患者または不安症患者における腸内細菌叢の前向き観察研究

岸本泰士郎

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

【研究の背景】

腸は“第 2 の脳”とも呼ばれ、脊髄に相当する数の神経細胞数を有するのみならず、迷走神経を介して脳と相互に影響を及ぼし“Gut-Brain Axis(腸脳軸)”を形成する。また、ヒト腸管内には約 100 兆個の腸内細菌が存在し、宿主であるヒトとの共生関係を維持している。近年の研究から、この共生関係は消化管のみならず、免疫・代謝・神経の発達や機能に影響を及ぼすことがわかり、さらに腸内細菌叢のバランスが崩れた Dysbiosis が種々の疾患の病因に関与する可能性も示されている。

腸内細菌叢の精神神経系への作用に関しては、無菌マウスにストレスを与えたところ過剰なコルチコステロン及び ACTH の反応が認められたという Sudo ら(2004)の報告を皮切りに、その相互作用の機序が明らかにされつつある。臨床研究も少数であるが報告されており、健常人へのプロバイオティクス投与でうつ症状の有意な改善を認めたとする報告(Benton ら 2007)、健常人へのプロバイオティクス投与で fMRI における情動や内臓知覚と関連した脳領域の不安惹起刺激に対する反応性減弱を認めたとの報告(Tillisch ら 2013)、母子への周産期のプロバイオティクス投与がのちの自閉症と ADHD の発症率を低下させたという報告(Paritý ら 2015)、喉頭癌患者に術前のプロバイオティクス投与で不安が減弱したとの報告(Naseribafrouei ら 2014)などがある。

このように、腸内細菌叢の精神神経系の発達へ影響、不安や抑うつの治療に役立つ可能性が示されているが、まだまだ知見は不足しており、臨床研究は端緒にすぎたばかりである。特に、これらの研究は精神科患者を対象にしておらず、また、食生活が西洋諸国と大きく異なる我が国での知見は圧倒的に不足している。

【目 的】

本研究では、日本人における腸内細菌叢と精神機能の相互作用を検証するパイロットスタディとして、気分障害・不安症患者の腸内細菌叢の組成を調査する。具体的にはうつ病や不安症患者の腸内細菌叢の組成に何らかの特徴があるのか、またこれが精神科治療によって変化するかを遺伝学的アプローチを用いて検証する。世界的に腸内細菌が精神機能に与える影響について注目されつつあるが、本研究は、本邦における先駆的な前向き観察研究として、日本人における Gut-Brain Axis についての知見を深めることを目的とする。

【方 法】

対象は慶應義塾大学病院精神・神経科に入院中のうつ病患者、または不安症患者である。同一患者から、入院直後、入院 2 週間後、入院 4 週間後を目安に最大 3 回便検体を採取し、腸内細菌叢の変化を検討する。また、同時に、抑うつや不安の評価尺度である、ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale 17 items: HDRS-17)、Montgomery Asberg うつ病評価尺度(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: MADRS)、ハミルトン不安尺度(Hamilton Anxiety Scale: HAM-A)を用いて、患者の精神症状を評価する。また、便秘や下痢の評価尺度である Gastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS)、加えて、排便回数、Bristol Scale による便の性状分類、Visual Analog Scale(VAS)を用いた腹痛、腹部膨満感、残便感、総合評価の自己評価を用いて、消化器症状を評価する。

腸内細菌叢の解析は、親指大の便検体から腸内細菌の DNA を抽出し、16sRNA-DNA 特異的プライマーを用いて PCR を施行する。その PCR 産物を制限酵素で切断し電気泳動パターンを検証する。また、便中の代謝産物を質量分析的アプローチを用いて行う。比較対象は、同様のプロトコルですでに集められている健常者、本研究に参加する患者自身の治療前

の便、さらに他の内科疾患患者、などである。

【結 果】

本研究は当初のプロトコルで症例登録を開始し 6 名登録したが、細菌叢の解析においてより多くの情報が得られる全ゲノムシーケンス及び代謝産物測定可能な慶應義塾大学先端生命研究所との共同研究を行うこととなり、倫理委員会の修正申請を行った。その承認後、2017 年 11 月 1 日現在、新たに 34 例の患者をリクルートが終了し、うち 12 例がフォローアップを完了している。今後は、50 例までのリクルートを進めつつ、集めた検体の解析を行い、腸内細菌叢やその代謝産物の変化と、精神疾患の症状変化について解析を行い、病態に関わる菌叢パターンや機能面に迫る。

【考 察】

腸内細菌叢と脳の関わりについての知見は増えてきており、世間の関心は高い。一方で、「善玉菌」などの表現で、確かなエビデンスがないまま、商品のプロモーションがされているような現実もある。うつや不安などの他因子疾患について、今後は、交絡因子となり得る影響を極力排除したうえ、無菌マウスやノバイオートマウスの基礎実験のさらなる発展とともに、精神疾患における腸内細菌叢についての知見を集める必要がある。この領域のさらなる研究が進むことで、未解明の多い精神神経疾患の病態のメカニズム解明の一助となり、より適切な治療法の選択や、腸内細菌叢への介入という新たな治療戦略の確立について多くの示唆を与える可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ、不安症患者の多くに消化器症状の併存を認める。うつ病患者の消化器系の愁訴は、一般に精神症状と捉えられることが多かったが、近年のこの領域の研究成果から、腸内細菌そのものが影響を与えている可能性も否定できない。うつ病や不安症患者の腸内細菌叢の組成に何等かの特徴があるのか、また精神症状への治療前後で腸内細菌叢の変化が生じるのか、(生じる場合は)消化器症状の改善とパラレルに生じるのか、などは、Gut-Brain Axis の知見を深めるための重要なデータとなる。精神症状の治療に対する腸内細菌への介入など、将来の新しい治療に役立つ知見になる可能性もある。

【参考・引用文献】

Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., … Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 5581, 263-275.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

Benton, D., Williams, C., & Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition, 355-361. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546>

Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., … Mayer, E. A. (2013). Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *YGAST*, 144(7), 1394-1401.e4.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>

Partty, A., Kalliomaki, M., Wacklin, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial.

<https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>

Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., & Wilson, R. (2014). Correlation between the

human fecal microbiota and depression, 1155-1162. <https://doi.org/10.1111/nmo.12378>