

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21719

研究課題名（和文）脳-腸-脂肪連関における腸内細菌叢の測定意義についての疫学研究

研究課題名（英文）An Epidemiological Study of the Role of Intestinal Microbiota Measurements in Elucidating the Brain-Gut-Adipose Axis

研究代表者

大平 哲也（Ohira, Tetsuya）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：50448031

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：秋田県30～75歳の住民を対象として、健診に併せて腸内細菌検査を実施した。2019年～2022年にかけて407名が受診した。男女別にみると、ビフィズス菌や乳酸菌の割合は男性より女性の方が高い値であった。また、飲酒習慣を持つ人ではビフィズス菌や乳酸菌が少ない傾向が見られた。特に男性では飲酒量が1日平均2合以上の人では、2合未満の方よりもこれら善玉菌の割合がより少ない傾向が確認された。さらに、うつ症状を持つ者ほど食物繊維の摂取量が少なく、ルミノコッカス属の割合が高い傾向がみられた。また、男性において、Shannon 指数が低い群に比べて高い群において、うつ症状を持つ者のオッズ比が高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、地域住民の健診に併せて腸内細菌検査を行った結果、男性よりも女性の方に善玉菌である乳酸菌やビフィズス菌が多く、男性では多量飲酒が善玉菌を減らす方向に働くことが明らかになった。また、うつ症状など精神疾患と腸内細菌との関連もみられた。近年、腸内細菌と脂肪及び脳機能との関連が報告されるようになってきたが、本研究の結果、腸内細菌は飲酒などの生活習慣によっても影響を受けることから、心理的ストレスが飲酒量の増加を介して腸内細菌に影響する可能性も示唆された。今回、脂肪との関連は明らかではなかったが、今後対象地域を増やすことにより、脳-腸-脂肪連関を詳細に検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）：An investigation of intestinal microbiota was integrated into the health checkups of residents from Akita Prefecture, aged between 30 and 75 years, with a sample size of 407 individuals surveyed from 2019 to 2022.

The gender-based analysis revealed a higher prevalence of Bifidobacteria and Lactobacilli in women compared to men. Furthermore, a correlation was observed between alcohol consumption and reduced levels of these beneficial bacteria, particularly in men who reported an average intake of two or more alcoholic beverages daily, in comparison to their counterparts consuming less.

Additionally, individuals exhibiting depressive symptoms were found to have lower fiber intake and increased proportions of Ruminococcus spp. Strikingly, the likelihood of depression in men was greater in the group with a high Shannon diversity index as opposed to those in the low index group.

研究分野：疫学

キーワード：腸内細菌叢 生活習慣 脂質異常 精神症状 地域住民

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、うつ症状や怒り等の心理的因子及び震災の避難等の社会的因子が脳卒中・心筋梗塞・高血圧・糖尿病・肥満等の発症の危険因子であることを報告し、社会心理的ストレスの生活習慣病への寄与率が増加していることを示した。また、社会心理的ストレスによっておこる生活習慣病予防・対策のためには、ストレスを減らすことに加え、ポジティブな心理行動要因を増やすことが生活習慣病の予防・対策に効果的であることを無作為介入試験によって明らかにしてきた。一方、生活習慣病の新しい関連因子として、腸内細菌叢の役割が注目され、腸内細菌叢の変化が肥満・糖尿病の発症に影響することが既に報告されていることに加え、心理社会的ストレスとの関連についても報告されるようになってきた。心理的ストレスにより、乳酸菌やビフィズス菌などの善玉菌が減少し、悪玉菌が増加すること、阪神淡路大震災前後で悪玉菌の増加が認められたことなどから、東日本大震災後の被災者においても腸内細菌叢に変化が起こっている可能性がある。また、プロバイオティクス食品の摂取により、抑うつおよび不安症状が改善されることが介入試験で報告されるようになってきた。これらの研究背景から、申請者は腸内細菌叢と社会心理的ストレス及び肥満・糖代謝とは相互に影響する可能性が高いという着想に至った。そこで、腸内細菌叢を改善するための無作為介入試験を実施した結果、腸内細菌叢の変化に伴い、肥満が改善したのみならず、うつ症状が減少し、笑いが増加した (Eur J Nutr, 2019)。すなわち、社会心理的ストレスは腸内細菌叢の不均衡を介して肥満・糖代謝に影響することに加え、肥満・糖代謝異常が腸内細菌叢の不均衡を介してうつ症状・社会不適応等の誘因になる可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

社会心理的ストレスと多くの生活習慣病との関連が報告されているが、近年、脂肪・糖代謝との関連、及び腸内細菌叢との関連が注目されるようになり、社会心理的ストレスは内分泌・代謝系、腸内環境系の双方に関連している可能性がある。そこで本研究は、社会心理的ストレスと脂肪・糖代謝異常との関連に腸内細菌叢の不均衡が介在するという仮説のもとに、脳-腸-脂肪・糖代謝の相互関連の可能性を検証することを目的とした。地域住民を対象に社会心理的ストレス、腸内細菌叢、及び脂肪・糖代謝との関連を横断的に分析するとともに、将来的には追跡調査によって、長期に渡る社会心理的ストレス及び脂肪・糖代謝の変化が腸内細菌叢に及ぼす影響、及び腸内細菌叢が心理的ストレス、脂肪・糖代謝に及ぼす影響を明らかにする。これにより社会心理的ストレス、腸内細菌叢、及び脂肪・糖代謝との相互関連に学術的に貢献できることに加え、我が国の生活習慣病、精神的疾患の予防対策の新たな方策に貢献できる可能性がある。

## 3. 研究の方法

【対象】本研究の対象集団は、秋田県地域住民である。対象集団は我々の研究グループが50年以上に渡って毎年循環器健診を実施するとともに、社会心理的ストレス、生活習慣病に関わる食事、運動、飲酒等の危険因子について詳細な疫学調査を実施してきた (Imano H. Stroke 2009. Ohira T. Hypertension 2009.)。

【方法】上記住民において、2019年以降の健診を受診した40~74歳を対象として、便検査を実施し、腸内細菌叢組成については、大便サンプルから細菌由来DNAを抽出し、菌種特異的プライマーを用いて標的とする遺伝子を増幅させる次世代シーケンサーにて菌数を測定した。

対象者には、健診実施時に腸内細菌叢の測定に加えて社会的因子：職業の変化、社会的支援、社会的ネットワーク、避難の有無、震災体験、心理的因子・睡眠：自覚的ストレス、うつ症状、笑いの頻度、トラウマ反応、ストレス解消法、睡眠時間・質、家族歴・現病歴、生活習慣：飲酒、喫煙、身体活動・運動、食生活、身体的因子：身長、体重、体脂肪率、腹囲、血液検査：血糖、血清脂質、HbA1c、血圧等の測定を実施した。

解析は、最初に性、年齢別に集団における腸内細菌叢、特に善玉菌である乳酸菌、ビフィズス菌の割合を比較するとともに、腸内環境の健全さの目安である腸内細菌の多様性について Shannon の多様度指数を算出し比較した。また、社会心理的ストレスの指標 (自覚的ストレス、うつ症状、笑いの頻度等) と腸内細菌叢及び肥満・糖指標との関連を横断的にみるとともに、飲酒、喫煙等の生活習慣との関連を検討した。

## 4. 研究成果

表1に測定対象者における男女差を示す。合計407人 (男性200人、女性207人) が検査に参加し、複数回受診者6人を除外して解析を行った。表1に示すように、善玉菌の代表であるビフィズス菌及び乳酸菌の割合は男性に比べて女性の方が多かったが、多様性の指標である Shannon の多様度指数については、女性で高い傾向があったが、ほぼ男女差はみられなかった。

次に男女差の要因を検討するために、生活習慣との関連を検討した。喫煙との生活習慣と腸内細菌叢との関連は明らかではなかったが、飲酒者においてビフィズス菌及び乳酸菌の割合が少ない傾向がみられ、特に男性では、多量飲酒によってビフィズス菌の割合が極端に低い傾向がみ

られた。また、多様性指数については運動習慣が多いものにおいて高い傾向がみられた。

表1 腸内細菌叢検査参加者における腸内細菌叢の男女差

	全体	男性	女性
受診者数	401	197	204
年齢, 平均値(SD)	59.8(11.1)	59.9(10.7)	59.6(11.5)
受診年度			
2019年	140	140	0
2021年	125	3	122
2022年	136	54	82
菌叢データ			
ビフィズス菌(%)	中央値(Q1-Q3) 3.34(0.8-9.4)	1.65(0.4-6.0)	5.64(1.4-11.3)
乳酸菌(%)	中央値(Q1-Q3) 0.38(0.10-1.46)	0.29(0.08-1.25)	0.44(0.12-1.58)
菌種数	中央値(Q1-Q3) 527(459-620)	528(459-610)	524(459-624)
多様性(シャノン指数)	平均値(SD) 3.74(0.58)	3.65(0.62)	3.83(0.53)

表2 飲酒量と腸内細菌叢との関連

		飲酒習慣				p値
		非飲酒	過去飲酒	適量飲酒	多量飲酒	
<b>男性</b>						
対象者数	人(%)	30(15.2)	27(13.7)	92(46.7)	48(24.4)	
ビフィズス菌(%)	中央値(Q1-Q3)	4.06(0.5-9.8)	1.21(0.9-6.8)	2.02(0.4-6.3)	0.65(0.1-3.0)	0.004
乳酸菌(%)	中央値(Q1-Q3)	0.41(0.17-0.91)	0.85(0.05-4.78)	0.28(0.06-1.18)	0.18(0.05-0.82)	0.13
菌種数	中央値(Q1-Q3)	533(462-586)	516(483-593)	545(453-649)	501(443-600)	0.33
多様性(シャノン指数)	平均値(SD)	3.58±0.59	3.68±0.60	3.68±0.67	3.63±0.59	0.89
<b>女性</b>						
対象者数	人(%)	120(58.8)	27(13.2)	44(21.6)	13(6.4)	
ビフィズス菌(%)	中央値(Q1-Q3)	5.44(1.2-11.0)	11.04(2.6-15.0)	5.64(2.0-10.8)	1.42(0.6-5.5)	0.37
乳酸菌(%)	中央値(Q1-Q3)	0.55(0.18-2.00)	0.41(0.11-1.91)	0.14(0.04-0.54)	0.42(0.11-1.31)	<0.001
菌種数	中央値(Q1-Q3)	520(461-625)	510(433-605)	562(474-635)	474(440-572)	0.13
多様性(シャノン指数)	平均値(SD)	3.83±0.57	3.75±0.60	3.91±0.36	3.66±0.45	0.39

次に、抑うつとの関連を検討した結果を表3に示す。菌種との関連をみた結果、ルミノコッカス属のみが抑うつ傾向と関連がみられ、抑うつ傾向がある人はルミノコッカス属が男女ともに多い傾向がみられた。一方、多様性指標との関連については、抑うつ傾向がある者ほど多様性指標が高く、多様性指標が高い群では有意に抑うつ傾向を有していた。

表3 抑うつと腸内細菌及び生活習慣との関連

		女性			男性		
		抑うつ傾向		p値	抑うつ傾向		p値
		なし	あり		なし	あり	
	対象者数 (人)	194	13		182	18	
	年齢 平均(歳)	60.1	55.6		60.5	55.8	
	Shannon指数	3.8	3.9		3.6	3.9	
	ルミノコッカス属 (%)	1.7	2.3		1.3	1.6	
	水溶性食物繊維 (g/日)	3.4	3.4		2.8	2.3	
飲酒習慣	非飲酒 (人,%)	113 (58.2)	7 (53.8)	0.65	28 (15.4)	2 (11.1)	0.01以下
	過去飲酒 (人,%)	25 (12.9)	2 (15.4)		28 (15.4)	0 (0)	
	適量飲酒 (人,%)	41 (21.1)	4 (30.8)		86 (47.3)	13 (72.2)	
	多量飲酒 (人,%)	15 (7.7)	0 (0)		40 (22.0)	3 (16.7)	
喫煙習慣	非喫煙 (人,%)	4 (2.1)	1 (7.7)	0.16	42 (23.1)	4 (22.2)	0.77
	過去喫煙 (人,%)	29 (14.9)	0 (0)		106 (58.2)	11 (61.1)	
	現在喫煙 (人,%)	161 (83.0)	12 (92.3)		34 (18.7)	2 (11.1)	
	METs39以上の身体活動 (人,%)	65 (33.5)	3 (23.1)		81 (44.5)	6 (33.3)	

以上のように、生活習慣については、特に男性において多量飲酒はビフィズス菌等の善玉菌の低下と関連する可能性があることから、腸内細菌叢の改善に従来の食事療法に加えて、飲酒習慣を考慮することが重要であることが明らかになった。一方、精神疾患との関連については、一定の関連はみられず、むしろ多様性については従来と逆の関連がみられた。これについては因果の逆転の可能性もあるため、今後追跡調査によって確認する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 舟久保 徳美, 長尾 匡則, 閻 芳域, 江口 依里, 朴 鐘旭, 村上 晴香, 細見 晃司, 水口 賢司, 國澤 純, 磯 博康, 大平 哲也
2. 発表標題 秋田県の住民における腸内細菌、食習慣や疲労感と排便の臭いとの関連についてのアーユルヴェーダ的検討
3. 学会等名 第42回日本アーユルヴェーダ学会研究総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長尾 匡則, 細見 晃司, 朴 鐘旭, 白井 こころ, 舟久保 徳美, 高田 碧, 山岸 良匡, 清水 悠路, 村木 功, 今野 弘規, 岡田 武夫, 木山 昌彦, 村上 晴香, 南里 妃名子, 水口 賢司, 宮地 元彦, 國澤 純, 磯 博康, 大平 哲也
2. 発表標題 飲酒習慣と腸内細菌叢との関連 CIRCS研究
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大平 哲也	4. 発行年 2020年
2. 出版社 青春出版社	5. 総ページ数 192
3. 書名 感情を“毒”にしないコツ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木山 昌彦  (Kiyama Masahiko)  (10450925)	公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター（予防推進部・循環器病予防健診部・健康開発・その他部局等・その他）    (84423)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	今野 弘規  (Imano Hironori)  (90450923)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関