

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：33923

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00908

研究課題名(和文) 大うつ病における腸内細菌叢と炎症免疫及び腸管壁浸漏症候群との関係解明

研究課題名(英文) Elucidation of the relationship between intestinal microbiota, inflammatory immunity and leaky gut in major depressive disorder.

研究代表者

相澤 恵美子 (Aizawa, Emiko)

名古屋経済大学・人間生活科学部管理栄養学科・教授

研究者番号：00639049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、健常者50名、大うつ病患者19名について腸内細菌叢、腸管壁浸漏検査、血液検査dataでの比較を行った。腸内細菌叢は、two-step polymerase chain reaction (PCR) と次世代シーケンサー 16S rRNA によって検出した。腸管壁浸漏検査はラクツロース/マンニトール検査によって求めたそれぞれ健常者群と大うつ病群との比較を行った。

いくつかの腸内細菌及び免疫細胞の相違が認められたが、多様性及び腸管壁浸漏検査については有意な相違は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果によって、腸内細菌叢構成が健常者と大うつ病患者とは異なることが分かった。このことにより、腸内細菌構成のアプローチが治療や予防に効果がある可能性を示すことが出来た。出生早期より腸内細菌構成が確定してくることから、出生前の腸内細菌を考慮した環境への配慮、食習慣との関係についても望ましい対応について追及していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Subject were 19 patients with Major depressive disorder and 50 healthy controls.

Fecal sample were analyzed using two-step polymerase chain reaction (PCR) and next-generation 16S rRNA gene sequencing. Intestinal permeability was evaluated using the lactulose / mannitol test. The abundance of several bacteria were found significant differences, although, there was no difference in intestinal permeability measured by Lactulose-Mannitol test between patients and controls.

研究分野：精神栄養学

キーワード：大うつ病 腸内細菌 Leaky gut

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害患者は年々増加しているが、疾患原因や根本的な治療法の確立には未だ至っていない。近年腸内細菌叢構成の変化による自律神経系、HPA 軸、炎症-免疫系への影響が明らかになりつつあり、大うつ病の新たな治療戦略として腸内細菌叢へのアプローチが着目されている。我々の先行研究において大うつ病患者の腸内細菌叢構成は健常者とは異なり、ビフィズス菌の有意な低下及び乳酸桿菌の低下傾向を認めた。この結果より視床下部 - 下垂体 - 副腎・軸 (HPA 軸)

の変調や腸内細菌代謝産物による短鎖脂肪酸の分泌低下により腸管上皮細胞のバリア機能低下、Leaky gut syndrome (腸管壁浸漏症候群) 及び炎症免疫系の異常が想定される。腸のバリア機能は、分子が小さい物質 (500 ダルトン) までは通すことができるが、これよりも大きな分子は通さないような構造になっている。腸管バリア機能の低下による Leaky gut syndrome の発症は、細胞接着に参与するたんぱく質 (zonula occludens 1) の発現低下やゲノム解析においても cadherin1 や clauden 1 の発現量低下との関連が示唆されている。

2. 研究の目的

大うつ病患者は腸内細菌叢の構成変化により腸管バリア機能低下、炎症 - 免疫系の異常に関与するという仮説を検証する。

3. 研究の方法

研究対象者は、大うつ病患者 19 名と健常者 50 名であった。糞便から抽出した腸内細菌叢ゲノム DNA は PCR 法により 16S rRNA 遺伝子の V1、V2 を含む可変領域を増幅後、次世代シーケンサーによって配列を決定した。得られた 16S rRNA 遺伝子配列データを 97% 類似度の閾値で単一 operational taxonomic units (OTU) としてクラスタリングした。相同性検索で用いるデータベースには GenomeDB、RDP、CORE を使用した。腸管バリア機能の評価 : 腸が正常に働いている状態であれば代謝することはないマンニトールとラクツロースの二つの非代謝糖分子によって腸粘膜の透過性を測定することで、Leaky gut syndrome の判定をした。また、採血時 8 時間前より絶食とし、午前 10 時に 25ml の採血を行い、血液生化学検査・内分泌検査を実施した。

4. 研究成果

本研究課題を遂行することによって、以下の知見を得た。大うつ病患者と健常者の腸内細菌叢構成の比較を行ったところ、いくつかの腸内細菌において相違が認められたが Richness 及び Diversity については有意な相違は認められなかった。腸管壁浸漏検査については 2 群間の有意な相違は認められなかった。免疫細胞の比較においては、NK 細胞活性に有意な相違が認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

相澤恵美子、功刀浩：腸内環境と気分障害。

第 16 回日本うつ病学会総会「栄養と運動と気分障害」2019.

相澤恵美子、功刀浩：腸内フローラと鬱病

第 14 回食品免疫学会「腸内細菌と脳・神経系との関わり」東京都 2018.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

(Emiko, Aizawa)

相澤恵美子

研究者番号：00639049

名古屋経済大学・人間生活科学部・教授

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

功刀 浩 (Hiroshi Kunugi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部・部長

研究者番号：40234471

小倉 淳 (Jun Ogura)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部・流動研究員

研究者番号：00633174

(4) 研究協力者

〔学会発表〕 計 1 件（うち招待講演 1 件 / うち国際学会 1 件） 1. 発表者名

2. 発表標題

3. 学会等名 学会（招待講演）(国際学会)

4. 発表年 2018 年

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相澤恵美子
2. 発表標題 腸内環境と気分障害
3. 学会等名 第16回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相澤恵美子
2. 発表標題 腸内フローラと鬱病
3. 学会等名 第14回食品免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相澤恵美子
2. 発表標題 腸内環境と気分障害
3. 学会等名 うつ病学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
連携研究者	功刀 浩 (Kunugi Hiroshi) (40234471)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第三部・部長 (82611)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	小倉 淳 (Ogura Jun) (00633174)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第三部・流動研究員 (82611)	