

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19688

研究課題名（和文）心理的健康と腸内細菌叢の相互連関についての疫学研究

研究課題名（英文）Epidemiological study for an interactive association between psychological health and gut microbiota

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）： 地域住民男性を対象として腸内細菌検査を実施し、乳酸菌とビフィズス菌、及び多様性を表すShannon値について、3分位にして健診検査値を比較したところ、Shannon値が高い（腸内細菌の多様性が高い）群では低い群に比べて肥満度と腹囲が低値であり、また乳酸菌の比率が高いほど、最小血圧が低値だった。腸内細菌叢を改善するための食事介入の結果、Shannon値の改善とともに体重が減少し、うつ症状が減少し、笑いが増加した。また、笑いを増やすための介入研究の結果、体重が減少したことに加え、腸内細菌叢のShannon値が改善した。したがって、腸内細菌叢、脂肪、脳は相互に関連している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会心理的ストレスは多くの生活習慣病と関連することが報告されているが、近年、腸内細菌叢と社会心理的ストレスとの関連が注目されるようになってきた。本研究は、社会心理的ストレスは腸内細菌叢の不均衡の原因になること、及び腸内細菌叢の不均衡を有することがうつ症状・社会不適応等の誘因になるという相互連関の可能性を横断研究及び無作為化介入試験によって検討し明らかにした。また、その連関には脂肪が介在する可能性を示した。本研究の結果は、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。

研究成果の概要（英文）： We evaluated gut microbiota composition among men in an annual health check-ups, and examined associations between the results of health check-ups and gut microbiota composition in a cross-sectional study. Mean values of body mass index and waist circumference were lower in the highest tertile group of Shannon index, which evaluate microbiota diversity, than those in the lowest tertile group. Mean values of diastolic blood pressure were lower in the highest tertile group of lactobacillus than those in the lowest tertile group.

Body weight and body mass index, waist circumference, and the depression scale score decreased significantly, while frequency of laughter and microbiome diversity increased after a nutritional education intervention. Furthermore, body weight decreased and microbiome diversity increased after a psychological intervention. Therefore, gut microbiota, adipose, and mental state may be associated interactively.

研究分野：疫学

キーワード：腸内細菌叢 脂肪 心理的健康 食習慣 うつ 笑い 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国の循環器疾患の死亡率低下に鈍化傾向がみられ、逆に都市部においては虚血性心疾患や心臓突然死の発症率が増加しつつある (Kitamura A, J Am Coll Cardiol, 2008, Maruyama M, BMJ Open, 2012)。この動向の背景として、食生活の欧米化や身体活動量の低下による肥満、糖尿病の増加が挙げられる。一方で、糖尿病の発症に心理的ストレスの増大が関与していることや、食嗜好・食行動、体重増加、および身体活動量の低下に心理的ストレスが関与すること (大平, 日公衛誌, 2007, Puterman E, Psychosom Med, 2012)、さらには社会心理的ストレスがグレリン等のペプチドホルモンを介して食嗜好・食行動に影響すること (Berglund ED, J Clin Invest, 2012) が報告されており、わが国の肥満、糖尿病の増加に社会心理的ストレスの増大が寄与しつつあることが推察される。

一方、社会心理的ストレスは多くの生活習慣病と関連することが報告されているが、近年、腸内細菌叢と社会心理的ストレスとの関連が注目されるようになってきた。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、大腸菌など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、腸内細菌叢と社会心理的ストレス・脳機能とは相互に影響する可能性が高い可能性がある。すなわち、社会心理的ストレスは腸内細菌叢の不均衡の原因になることに加え、腸内細菌叢の不均衡を有することがうつ症状・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

本研究は、社会心理的ストレスは腸内細菌叢の不均衡の原因になること、及び腸内細菌叢の不均衡を有することがうつ症状・社会不適応等の誘因になるという相互連関の可能性を検証するために、社会心理的ストレスと腸内細菌叢との関連を横断的に分析する。さらに、これまで申請者らが行ってきたポジティブな感情を増やすための心理的介入の腸内細菌叢の不均衡の改善効果、及び腸内細菌叢の不均衡を改善するためのプレバイオティクス・プロバイオティクスによる食事介入の心理的ストレス・うつ症状の改善効果を無作為化介入試験によって明らかにすることを目的とした。本研究により社会心理的ストレスと腸内細菌叢との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

〔テーマ1〕メタボリックシンドローム関連因子と腸内細菌叢との相互連関についての横断研究

秋田県井川町の住民の内、2019年度の健診時に40~69歳男性を対象(対象者496人)として検査案内チラシを送付した。その結果、158人が検査実施を希望し、健診受診時に併せて便を採取してもらい、腸内細菌叢の測定を行った。腸内細菌叢は大腸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。1万カウントのDNA配列(1万個の菌)に対する各菌のカウント数(=存在比率)として検査結果を得た。

対象者には、健診実施時に便採取による腸内細菌叢の測定に加えて、従来の健診で実施している社会的因子: 職種、職業の変化、社会的支援、社会的ネットワーク、避難の有無、住居形態、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、睡眠の質、無呼吸の有無、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、ウエスト、血液検査: 血糖、血清脂質、尿酸、クレアチニン、肝機能、白血球、赤血球数、血圧: 最大・最小血圧値、心電図検査を実施する。加えて、食摂取頻度調査(BDHQ)による食事調査を行った。

解析は、善玉菌として知られている乳酸菌の存在比率、ビフィズス菌の存在比率、及び菌の多様性の指標であるShannon値を求め、それぞれの値を3分位にした上で各群間でメタボリックシンドロームの関連因子を比較した。

〔テーマ2〕肥満者を対象とした腸内細菌叢改善のための食行動が肥満及び心理的因子に及ぼす影響についての無作為化介入研究

対象者は、福島県在住の40歳以上の肥満女性で、Body mass index (BMI) が25kg/m²以上かつ/または腹囲が90cm以上と定義した。ちらしや広告等で健康教室の案内を行い、参加希望者に対して説明を行い、参加に同意した44人を研究対象とした。対象者は無作為に介入群22人、コントロール群22人に分けて介入を行った。介入群は2週間に1回、8週間に渡る介入プログラムに参加した。介入プログラムは、腸内環境の改善に有効であることが報告されている食物繊維などの栄養素やそれを豊富に含む食品、発酵食品に関する20分のレクチャーと10分の個別相談で構成された。なお、介入プログラムは管理栄養士によって実施された。

身体的因子、心理的健康度、食習慣、腸内細菌叢組成について、ベースライン時と介入プログラム終了時に測定を実施した。コントロール群についても介入群と同時期に測定を実施した。身体的因子として、体重、身長、腹囲を測定した。心理的健康度として、抑うつ状態、主観的幸福感、笑いの頻度を把握した。抑うつ状態については、抑うつ評価尺度である The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)を用いた。また、声を出して笑う頻度について評価した。腸内細菌叢については、上述のように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。

解析は、介入群とコントロール群との間で、身体的因子、心理的因子、及び腸内細菌叢における乳酸菌、ビフィズス菌、及び Shannon 値を比較した。

〔テーマ3〕メタボリックシンドロームの構成因子を持つ者を対象とした心理的健康を改善させるプログラムが脂肪、腸内細菌叢に及ぼす影響についての無作為化介入研究

対象者は、福島県在住の40歳以上でメタボリックシンドロームの構成因子を1つ以上持つ者である。ちらしや広告等で健康教室の案内を行い、参加希望者に対して説明を行い、参加に同意した40人（男性5人、女性35人、平均年齢66.7歳）を研究対象とした。対象者は無作為に介入群20人、コントロール群20人に分けて介入を行った。介入群は12週間に8回の介入プログラムに参加した。介入プログラムは、笑いの体操である笑いヨガ、及び笑い与健康に関するミニレクチャー（2回の落語を含む）で構成された。なお、笑いヨガは International Laughter Yoga Association 認定の笑いヨガ講師によって実施された。

メタボリックシンドロームの構成因子、身体機能、心理的健康度、食習慣、腸内細菌叢組成について、ベースライン時と介入プログラム終了時に測定を実施した。コントロール群についても介入群と同時期に測定を実施した。メタボリックシンドロームの構成因子として、体重、身長、腹囲、血圧、HbA1c を測定した。心理的健康度として、抑うつ状態、主観的幸福感、生活の質、笑いの頻度を把握した。身体機能については、握力、立ち座りテスト、3m歩行を実施した。腸内細菌叢については、上述のように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。

解析は、介入群とコントロール群との間で、メタボリックシンドロームの構成因子、身体機能、心理的健康度、及び腸内細菌叢における乳酸菌、ビフィズス菌、及び Shannon 値を比較した。

4. 研究成果

(1) 主な成果

〔テーマ1〕メタボリックシンドローム関連因子と腸内細菌叢との相互連関についての横断研究

腸内細菌叢の測定が実施できた140人について、乳酸菌とビフィズス菌のそれぞれの腸内における存在比率、および多様性を表す Shannon 値について、3分位にカテゴリー化して健診検査値（平均値）を比較したところ、図1、2に示すように、Shannon 値が高い群（T3:腸内細菌の多様性が高い）では低い群（T1）に比べてBMIと腹囲が低値だった。

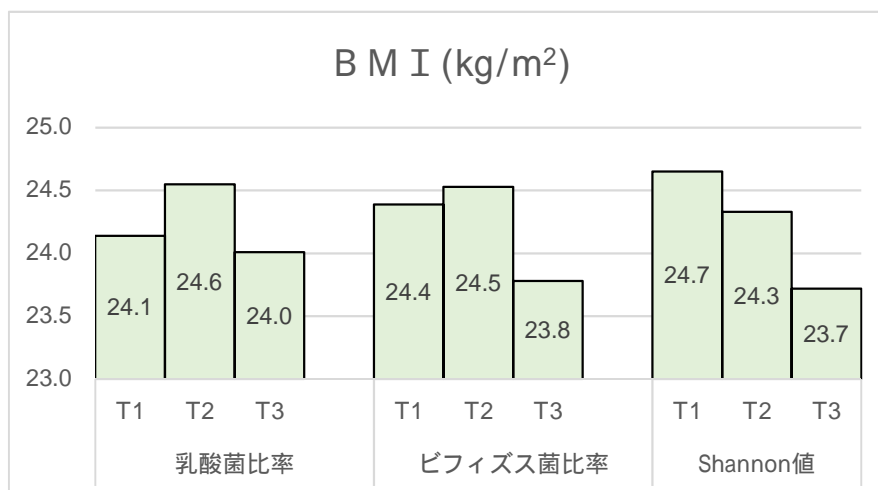


図1 乳酸菌、ビフィズス菌、及び Shannon 値（3分位）と BMI 平均値との関連

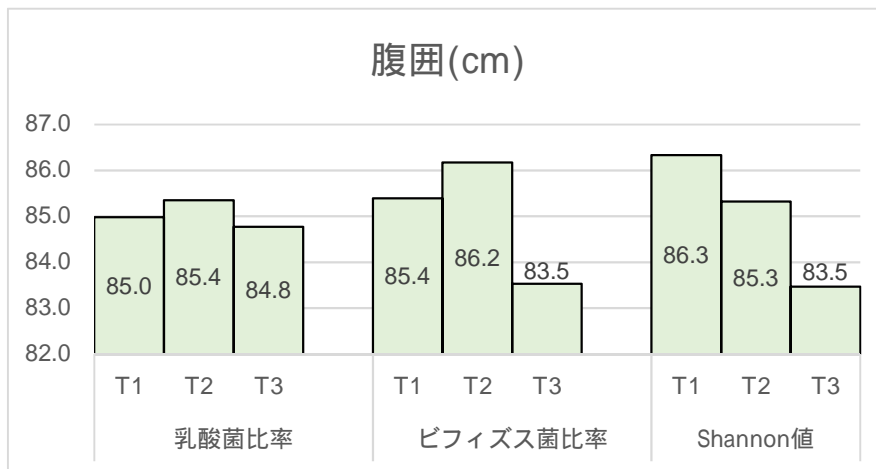


図2 乳酸菌、ビフィズス菌、及び Shannon 値（3分位）と腹囲平均値との関連

また乳酸菌の比率が高いほど、最小血圧が低値を示した。乳酸菌比率低位群（T1）に対する中位群（T2）、高位群（T3）の高血圧有病に対するオッズ比（95%信頼区間）を、高血圧治療中の方（59名）を除外して解析したところ、T2群では0.42（0.13-1.33）、T3では0.15（0.04-0.59）であった。

これらの腸内細菌叢に関連する食事の要因を検討するために、BDHQの質問項目のうち、乳製品、肉、魚、卵、大豆、芋、野菜（漬物除く）、きのこ、海藻、果物、みそ汁、魚料理、肉料理、主食（ラーメン除く）について、それぞれ1日1回以上（主食は1日3回以上）摂取していると回答した項目の数を足し合わせて「食品群数スコア（最大値14）」を作成した。これとビフィズス菌の比率（中央値で2つにカテゴリー化）との関連を検討したところ、ビフィズス菌の高率と食品群数スコア高位（多種の食品を食べること）が有意に関連していた。したがって、腸内細菌叢を良好に保つため、従来から指摘されているヨーグルト・オリゴ糖等の摂取のほか、食べすぎに注意しつつ多様な食品の摂取を心掛けることが望ましいと考えられた。

〔テーマ2〕肥満者を対象とした腸内細菌叢改善のための食行動が肥満及び心理的因子に及ぼす影響についての無作為化介入研究

2ヶ月間の介入プログラムの結果、介入群はコントロール群に比べて、体重、BMI、腹囲において統計学的有意な減少が認められた。心理的指標、主観的健康観および笑いの変化については、介入群はコントロール群に比べて、CES-Dのスコア、主観的健康観において統計学的有意な改善が認められた。また、介入群においては、声を出して笑う頻度が多い者の割合の増加も認められた。幸福感については、介入群とコントロール群との間に統計学的有意な差は認められなかったが、介入後のスコアの増加が認められた。（表1）

表1. 心理的指標の変化.

	Baseline	2 months	Δ0-2 months	P-value ^a
うつ症状：CES-D (score)				
介入群	17.64±13.58	10.05±7.40	-7.59±9.27	<0.01
コントロール群	11.59±7.97	10.55±7.61	-1.05±5.03	
主観的健康 (score)				
介入群	2.91±0.92	3.45±0.91	0.55±0.67	0.045
コントロール群	2.91±0.61	3.05±0.72	0.14±0.64	
笑いの頻度; 多い (%)				
介入群	63.6	95.5	31.9	0.016
コントロール群	59.1	68.2	9.1	0.500 ^c
幸福感 (score)				

介入群	6.09±2.02	6.91±1.60	0.81±1.22	0.054
コントロール群	6.86±1.67	7.09±1.80	0.23±0.69	

2 ヶ月間の介入プログラムの受講前後の腸内細菌の多様性および腸内細菌叢組成の変化について、介入群はコントロール群に比べて、Shannon および Simpson の多様度指数に統計学的有意な上昇が認められた。

介入群 22 名のみを対象に腸内細菌の多様性と身体的指標および心理的指標の関連を検討したところ、多様性が向上した者はそうでない者に比べて、体重、BMI、腹囲、CES-D スコア、主観的健康観、幸福感において改善傾向が示された。また、腸内細菌の多様性と健康型の食事パターンとの関連を検討したところ、相関は認められなかったが、腸内細菌の多様性と健康型の食事パターンに豊富に含まれる食物繊維との間に統計学的有意な相関が認められた (Shannon: $r=0.41$ 、Simpson: $r=0.34$)。したがって、食事による介入は、特に腸内細菌の多様性を介して、脂肪の減少、心理的健康の改善に影響する可能性が示唆された。

〔テーマ3〕メタボリックシンドロームの構成因子を持つ者を対象とした心理的健康を改善させるプログラムが脂肪、腸内細菌叢に及ぼす影響についての無作為化介入研究

3 ヶ月間の心理的な介入時期前後において体重の減少傾向がみられた。また、BMI、腹囲についても同様の傾向がみられた。

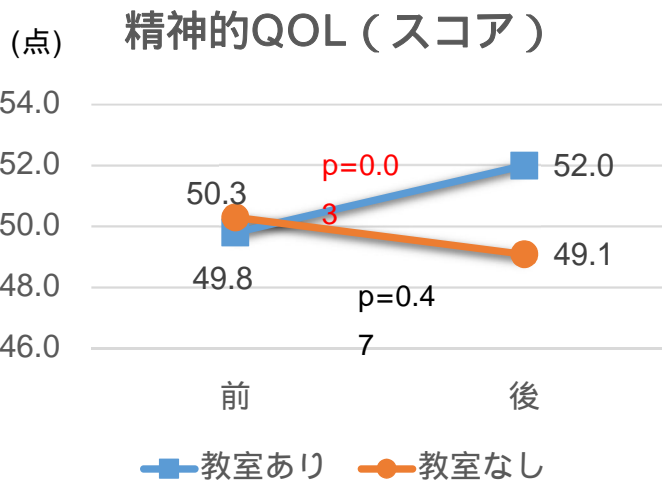


図3 . 介入及び非介入時期の前後の精神的 QOL の推移

心理的健康度については、3 ヶ月間の心理的な介入時期前後において精神的 QOL の改善がみられた。また、うつ症状、自覚的ストレス、幸福感等にも改善傾向がみられた。身体機能については、介入前後において、立ち座りテスト、3 m 歩行のタイムに改善がみられた。さらに、腸内細菌叢の変化については、特に Shannon 値が介入時期に改善する傾向がみられた。したがって、心理的な介入によって、Shannon 値の改善とともに、精神的 QOL の改善、体重の減少等が起こる可能性が示唆された。

(2) 成果の意義

以上のように、地域住民において腸内細菌叢及びその多様性はメタボリックシンドロームの構成因子と関連することに加え、腸内細菌叢を改善させるような介入によって体重減少及び心理的健康の改善が得られ、さらに心理的健康を改善させるような介入によって体重減少及び腸内細菌叢の改善が得られる可能性が明らかになった。したがって、腸 脂肪 脳は相互に関連している可能性があり、近年問題になっているメンタルヘルス対策及び生活習慣病対策に腸内細菌叢の改善を含む新たな対策を提案できる点で公衆衛生的な意義が大きい。

(3) 今後の展開

地域住民においては、横断研究に加え、縦断研究により因果関係を明らかにしていく必要がある。また、介入研究については、多施設共同研究によりその科学的根拠を高めるとともに、メカニズムについてもより詳細に明らかにしていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
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)	
研究分担者	今野 弘規 (Imano Hironori) (90450923)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	山岸 良匡 (Yamagishi Kazumasa) (20375504)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究協力者	長尾 匡則 (Nagao Masanori)		
研究協力者	舟久保 徳美 (Funakubo Narumi)		
研究協力者	上村 真由 (Uemura Mayu)		