

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07861

研究課題名(和文)腸内細菌が認知機能に与えるインパクトの解明：認知症予防を目指した臨床研究

研究課題名(英文)Gerontological investigation of microbiome: a longitudinal estimation study

研究代表者

佐治 直樹 (SAJI, NAOKI)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院 もの忘れセンター・副センター長

研究者番号：30624910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究の結果、認知症と腸内細菌は有意に関連した。軽度認知障害(MCI)群と認知機能健常との比較でも腸内細菌は異なっていた。加齢や生活習慣病によって腸内細菌に違いがあった。腸内細菌の代謝産物解析では、認知症群で有機酸は増加し乳酸値は減少していた。さらに、腸内細菌は大脳白質病変とも関連し、画像解析ソフトの特性も判明した。食事・栄養と腸内細菌との関連も解析した。腸脳関連の機序解明のため、脳の組織障害を反映するニューロフィラメントL(NfL)と細菌関連のバイオマーカーであるリポポリサッカライド(LPS)を評価した。NfLはMCIや脳小血管病とよく相関し、LPSもMCIと関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義は、認知症の潜在的危険因子として腸内細菌を評価・解析することによって、これまでは見えなかった「新しい臓器」としての腸内細菌の解明が認知症の予防につながり、国民の健康を改善しうる点にある。また、因果関係や機序の解明から、新しい食生活の提案や創薬など新しい認知症予防につながる可能性もある。今後も他施設との共同解析を予定しており、折を見てこれらの研究成果を社会に還元したいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Recently, associations between gut microbiota and cognitive decline have gained increasing attention because these associations may reveal the mechanisms underlying the onset of dementia. However, knowledge regarding the effects of gut microbiota on cognitive function remains limited. We have conducted an observational study that was originally designed to investigate the relationship between gut microbiota and cognitive function. In this study, gut microbial dysregulation was revealed to be associated with cognitive decline, vascular risk factors, Japanese-diet style, white matter hyperintensities, blood biomarkers such as neurofilament light chain (a disease-nonspecific biomarker of neural damage) and lipopolysaccharides (molecules of the outer membrane of gram-negative bacteria). Further studies are warranted to examine these associations in relation to the microbiome-gut-brain axis.

研究分野：神経内科、老年内科、腸内細菌、認知症

キーワード：認知症 認知機能障害 腸内細菌

## 1. 研究開始当初の背景

腸内細菌についての研究が注目されている。その背景は、次世代シーケンサを用いた腸内細菌の網羅的解析法が開発され、「これまで見えなかった腸内細菌像」が見えるようになったことによる。以後、うつや自閉症など様々な精神・神経領域疾患との関連も報告され、認知症との関連も注目されるようになった。動物モデルや剖検脳の研究成果から腸内細菌と認知症との関連が示唆されていたが、ヒトにおけるこの関連機序は未解明であった<sup>1</sup>。

## 2. 研究の目的

腸内細菌解析による認知症発症の機序解明と予防法の開発

## 3. 研究の方法

研究名：Gerontological investigation of microbiome: a longitudinal estimation study: Gimlet study

デザイン：単一施設前向き観察研究

登録期間：2016年から2022年

対象患者：もの忘れ外来を受診し本研究への参加を希望された患者

適格基準：心理検査や頭部MRI検査が実施できる、スタディパートナーを伴う、等

除外基準：消化器癌の既往、教育年数 $\leq$ 6年、等

倫理審査：国立長寿医療研究センター

研究登録：UMIN-CTR 000031851 など

研究手法：認知機能検査、頭部MRIなどを実施し、採便検体を収集した。高齢者総合機能評価(日常生活、危険因子、認知機能、食生活や社会的背景など網羅的に評価)、神経心理検査、頭部MRI、脳血流シンチなど多彩な臨床情報を収集した。また、食事に関するアンケートを実施し、保存血液を用いて認知機能や細菌に関するバイオマーカーも測定した。腸内細菌はT-RFLP法を用いてエンテロタイプで分類し、有機酸や短鎖脂肪酸などの代謝産物も測定した。エンテロタイプとは、腸内に常在する細菌の比率によって腸内細菌を分類する区分である<sup>2</sup>。その後、多変量ロジスティック解析によって、腸内細菌の組成と認知症などとの関連を解析した。

Gimlet 研究の評価項目

基本情報：年齢、性別、教育歴、既往歴、身長、体重、薬剤処方状況

血液検査：血算、生化学、ApoE  $\epsilon$  4、脳血管障害や認知機能に関連するバイオマーカー

脈波検査：ABI, PWV

総合機能：日常生活動作、認知機能、うつ状態の評価、食生活や社会的背景など

神経心理：MMSE, MoCA, CDR, ADAS-cog, FAB など

頭部MRI：ラクナ梗塞、大脳白質病変、脳微小出血、血管周囲腔拡大などの脳小血管病

食事内容：ご飯、みそ汁、海草、漬物、野菜、魚類、大豆類、果物、きのこ類、緑茶、牛肉・豚肉、コーヒーから構成される食品アンケートを用いて日本食スコアを算出した。

## 4. 研究成果

### 4-1. 腸内細菌と認知症

128 例を解析対象とした（女性 59%、平均 74 歳、MMSE 中央値 24 点）<sup>3</sup>。認知症患者は、ラクナ梗塞や脳微小出血を有する割合が高かった。T-RFLP 法では、認知症患者においてエンテロタイプ 1 型の割合が低く、エンテロタイプ 3 型の割合が高かった。また、*Bacteroidetes* の割合は非認知症群で多かった。多変量解析では、エンテロタイプ 1 型（オッズ比 0.1）、または、エンテロタイプ 3 型（オッズ比 12.7）が認知症と強く関連した。

### 4-2. 腸内細菌と軽度認知障害

認知症者を含まないコホートを対象にしたサブ解析では、腸内細菌は軽度認知障害 (MCI: Mild cognitive impairment) と強く関連し、認知症になる前から腸内細菌に変化が生じていた<sup>4</sup>。MCI 群では、認知機能正常群と比べて *Bacteroidetes* 優位群が多かった。*Bacteroidetes* 優位群は大脳白質病変が多く、VSRAD も高値であった。多変量解析でも腸内細菌は MCI の独立した関連因子であった（オッズ比 5.4, 95%信頼区間 1.3-28.7,  $p=0.02$ ）。

### 4-3. 腸内細菌と生活習慣病

腸内細菌と心疾患との関連を解析した先行研究のデータと、当施設のデータを比較した<sup>5</sup>。健康健全群、生活習慣病を伴うコントロール群、虚血性心疾患患者、認知症を伴わない中高年、認知症を伴う中高年の順に、エンテロタイプ 1 型の占める割合が低下していた。年齢や背景因子の違いもあり一概には言えないが、腸内細菌が微小血管の炎症を惹起して動脈硬化を促進させる作用も推測されている。

### 4-4. 腸内細菌と代謝産物

腸内細菌が認知機能に影響する機序を解明するため、腸内細菌の代謝産物に着目して認知機能との関連を調査した<sup>6</sup>。計測できる腸内細菌の代謝産物は多岐にわたっており、解析の結果、認知機能への影響も多彩であった。アンモニアや一部の有機酸は認知症群で有意に増加し、乳酸値は減少し、腸内細菌の組成と独立した代謝産物と認知機能の関連が判明した。

### 4-5. 腸内細菌と摂取食品・認知症

サブ解析として食品アンケートを実施し、食事や栄養と腸内細菌との関連を調査した<sup>7</sup>。食品摂取状況から日本食スコアを算出し、コーヒーの摂取頻度についても調査した。認知症の有無で日本食スコアを比較すると、認知症群ではコーヒー摂取を含めた日本食スコアが有意に低値であった。代謝産物解析では、P-クレゾールやインドール（腸内有害菌が作る発癌促進物質で、腸内腐敗発酵産物の指標）などの濃度は、きのこ類やコーヒーを多く摂取する群で低い傾向があったが、統計学的な有意差は認められなかった。

### 4-6. 腸内細菌とニューロフィラメント L

最近注目されている脳の組織障害を反映する疾患非特異的バイオマーカーに、ニューロフィラメント L (Neurofilament light chain: NfL) がある。保存検体で NfL を測定した結果、NfL は認知機能障害や脳小血管病と関連した<sup>8</sup>。NfL 高値群では、高齢で女性が多く、高血圧や認知症を多く伴っていたが、腸内細菌の代謝産物とは統計学的有意差を認めなかった。

#### 4-7. 腸内細菌とリポポリサッカライド

グラム陰性桿菌の菌体成分で炎症性サイトカインにも関与するリポポリサッカライド (Lipopolysaccharides: LPS) も、腸内細菌や認知症との関連が先行研究で報告されている。LPS は認知機能や脳小血管病とよく相関し、乳酸や酢酸といった腸内細菌の代謝産物とも関連していた<sup>9</sup>。非認知症群を解析対象にした多変量ロジスティック解析では、LPS は既知の危険因子と MCI と関連していた(オッズ比 2.1、95%信頼区間 1.1-3.8、 $p < 0.01$ )。

#### 4-8. 腸内細菌と脳 MRI

脳 MRI の画像所見(脳小血管病)と腸内細菌の関連を調査した<sup>10</sup>。腸内細菌は大脳白質病変と関連があり(オッズ比 2 倍)、腸内細菌の分類がエンテロタイプ I 群の場合は脳萎縮が目立つ傾向であった。これらの群では、大脳白質病変や脳微小出血も多く保有していた。また、脳小血管病スコア高値群では、低値群よりも腸内細菌の代謝産物が高値であった。

#### 4-9. 脳 MRI のサブ研究

大脳白質病変を定量解析するソフトがいくつか開発されている。このサブ研究では、SNIPER(Software for Neuro-Image Processing in Experimental Research)<sup>11</sup> と FUSION((Fused Software for Imaging Of Nervous System: FUSION)<sup>12</sup> という 2 つの定量解析ソフトを用いて同一画像セットの定量結果を比較した<sup>13</sup>。その結果、2 つの画像解析ソフトでは PVH と DWMH、白質病変全体(WMH)の測定に差を認めた。

#### 4-10. 腸内細菌に関する基礎実験・動物モデル研究

基礎実験や動物モデル研究を研究分担者の道川誠先生が実施した。アルツハイマー病モデルマウスに *Bifidobacterium breve* (MCC1274) を投与してアルツハイマー病の進行を抑制する知見<sup>14</sup> が得られ、A $\beta$ 42 を軽減しタウのリン酸化を抑制する機序が推測された<sup>15</sup>。その他の基礎実験や動物モデル研究の詳細については紙面の都合で省略する。

### 5. 本研究の意義と展望

本研究の意義は、認知症の潜在的危険因子として腸内細菌を評価・解析することによって、将来の国民の健康を改善しうる点にある。また、因果関係や機序の解明から、食生活の改善や創薬など新しい認知症予防につながる可能性もある。

研究の限界として、アミロイドやタウ蛋白といった認知症の危険因子について評価されていないことが挙げられる。脳内アミロイド・タウ蛋白の有無・程度と腸内細菌の偏倚、代謝産物などを統合的に分析すれば、より掘り下げた考察が可能であった。しかし、検査の侵襲性や費用の点から、私達の研究では PET 検査の実施が困難であった。現在、国立長寿医療研究センターでは血液検体を用いた新規アミロイドバイオマーカーを開発している。将来的には、この臨床応用が一助になるかもしれない。

今後の展望として、①次世代シーケンサを用いたより詳細な腸内細菌解析、②縦断調査、③メタボロミクスを用いた未知の血液バイオマーカー解析、④フレイルとの関連、⑤他研究とのデータ統合解析、など様々な計画を検討している。今後の研究成果についても折を見て報告し、成果を社会に還元できればと考えている。

## 6. 今後の課題

歯周菌と腸内細菌との関連も推測されている。本研究では歯周菌についても解析しており、現在データをまとめている。歯周病や口腔機能については、歯科医師の研究チームとも連携している。また、ナショナルセンターの腸内細菌研究チームとの連携やアカデミアとの連携も計画が進んでおり、既存データを用いた発展的な解析も今後の課題と考えている。

## 7. 結語

腸内細菌と認知機能には関連があり、腸内細菌の代謝産物や食生活がその関連に関与する。また、血液バイオマーカーや脳 MRI 画像などの包括的データ解析が研究の進展に寄与する。

## 8. 引用文献

1. Cryan JF, et al. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2020;19:179-194.
2. Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-180.
3. Saji N, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep* 2019;9:1008.
4. Saji N, et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep* 2019;9:19227.
5. Saji N, et al. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? *Hypertens Res* 2019;42:1090-1091.
6. Saji N, et al. Relationship between dementia and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep* 2020;10:8088.
7. Saji N, et al. Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: A cross-sectional study. *Nutrition* 2022;94:111524.
8. Saji N, et al. Relationship Between Plasma Neurofilament Light Chain, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis* 2022;86:1323-1335.
9. Saji N, et al. Relationship Between Plasma Lipopolysaccharides, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis* 2022;86:1947-1957.
10. Saji N, et al. The Association between Cerebral Small Vessel Disease and the Gut Microbiome: A Cross-Sectional Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105568.
11. Admiraal-Behloul F, et al. Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. *Neuroimage* 2005;28:607-617.
12. Tabei KI, et al. Prediction of Cognitive Decline from White Matter Hyperintensity and Single-Photon Emission Computed Tomography in Alzheimer's Disease. *Front Neurol* 2017;8:408.
13. Tabei KI, Saji N, et al. Quantitative Analysis of White Matter Hyperintensity: Comparison of Magnetic Resonance Imaging Image Analysis Software. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31:106555.
14. Abdelhamid M, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* Prevents Memory Impairment Through the Reduction of Both Amyloid- $\beta$  Production and Microglia Activation in APP Knock-In Mouse. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(4):1555-1571.
15. Abdelhamid M, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* MCC1274 Mitigates Alzheimer's Disease-Related Pathologies in Wild-Type Mice. *Nutrients*. 2022 Jun 19;14(12):2543.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 19件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 81
2. 論文標題 特集 高齢者の消化器疾患. III特論 腸内細菌と認知症：腸脳相関の視点から	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 299-304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 227
2. 論文標題 特集：腸内細菌研究から見えてきた健康科学の最前線．腸内細菌と認知症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FFIジャーナル(Foods and Food Ingredients Journal of Japan)	6. 最初と最後の頁 214-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 1
2. 論文標題 特集/健康長寿にかかわる腸内細菌の役割に迫る．腸内細菌と認知症の関連	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiome Science	6. 最初と最後の頁 31-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 57
2. 論文標題 特集/進展する腸内細菌代謝物の研究とその利用．腸内細菌の代謝産物から展望する認知症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 食品と開発	6. 最初と最後の頁 8-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 11
2. 論文標題 認知機能と消化吸収障害：腸内細菌の視点から	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 404-411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 2
2. 論文標題 美楽医療講座.“腸”で認知症の予防!!	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 美楽	6. 最初と最後の頁 14-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gao Y, Sun Y, Islam S, Nakamura T, Tomita T, Zou K, Michikawa M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Presenilin 1 deficiency impairs A $\beta$ 42-to-A $\beta$ 40- and angiotensin-converting activities of ACE	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 1098034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2023.1098034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sun Y, Islam S, Gao Y, Nakamura T, Zou K, Michikawa M.	4. 巻 164
2. 論文標題 Apolipoprotein E4 inhibits $\gamma$ -secretase activity via binding to the $\gamma$ -secretase complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 858-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura T, Hashita T, Chen Y, Gao Y, Sun Y, Islam S, Sato H, Shibuya Y, Zou K, Matsunaga T, Michikawa M.	4. 巻 16
2. 論文標題 A 42 treatment of the brain side reduced the level of flotillin from endothelial cells on the blood side via FGF-2 signaling in a blood-brain barrier model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-023-01005-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Honda K, Saito Y, Saito H, Toyoda M, Abe R, Saito T, Saido TC, Michikawa M, Taru H, Sobu Y, Hata S, Nakaya T, Suzuki T.	4. 巻 123
2. 論文標題 Accumulation of amyloid- in the brain of mouse models of Alzheimer's disease is modified by altered gene expression in the presence of human apoE isoforms during aging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiol Aging	6. 最初と最後の頁 63-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2022.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ahsanul Haque M, Omori N, Md Sheikh A, Yano S, Osago H, Mitaki S, Kalam Azad A, Sakai H, Michikawa M, Nagai A.	4. 巻 1800
2. 論文標題 Analysis of the time-dependent changes of phospholipids in the brain regions of a mouse model of Alzheimer's disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 148197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2022.148197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Taslima F, Abdelhamid M, Zhou C, Chen Y, Jung CG, Michikawa M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Tooth Loss Induces Memory Impairment and Glial Activation in Young Wild-Type Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis Rep	6. 最初と最後の頁 663-675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/ADR-220053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Ohno K, Abdelhamid M, Zhou C, Jung CG, Michikawa M.	4. 巻 89
2. 論文標題 Bifidobacterium breve MCC1274 Supplementation Increased the Plasma Levels of Metabolites with Potential Anti-Oxidative Activity in APP Knock-In Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 1413-1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-220479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Abdelhamid M, Zhou C, Jung CG, Michikawa M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Probiotic Bifidobacterium breve MCC1274 Mitigates Alzheimer ' s Disease-Related Pathologies in Wild-Type Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14122543	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zou K, Islam S, Sun Y, Gao Y, Nakamura T, Komano H, Tomita T, Michikawa M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Presenilin Deficiency Increases Susceptibility to Oxidative Damage in Fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 902525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2022.902525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou C, Jung CG, Kim MJ, Watanabe A, Abdelhamid M, Taslima F, Michikawa M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Insulin Deficiency Increases Sirt2 Level in Streptozotocin-Treated Alzheimer ' s Disease-Like Mouse Model: Increased Sirt2 Induces Tau Phosphorylation Through ERK Activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 5408-5425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-022-02918-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Jung CG, Kato R, Zhou C, Abdelhamid M, Shaaban EIA, Yamashita H, Michikawa M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Sustained high body temperature exacerbates cognitive function and Alzheimer ' s disease-related pathologies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-16626-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saji N, Murotani K, Sato N, Tsuduki T, Hisada T, Shinohara M, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship Between Plasma Neurofilament Light Chain, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-215141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saji N, Saito Y, Yamashita T, Murotani K, Tsuduki T, Hisada T, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between plasma lipopolysaccharides, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-215653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: A cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2021.111524	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T.	4. 巻 30
2. 論文標題 The association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome: a cross-sectional analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 105568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105568.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Islam S, Sun Y, Gao Y, Nakamura T, Noorani AA, Li T, Wong PC, Kimura N, Matsubara E, Kasuga K, Ikeuchi T, Tomita T, Zou K, Michikawa M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Presenilin Is Essential for ApoE Secretion, a Novel Role of Presenilin Involved in Alzheimer's Disease Pathogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 1574-1586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2039-21.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T.	4. 巻 10
2. 論文標題 The relationship between dementia and metabolites attribute to gut microbiome: a cross-sectional sub-analysis study conducted in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65196-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 2
2. 論文標題 認知症と腸内細菌	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 464-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 72
2. 論文標題 腸内細菌と認知機能	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩	6. 最初と最後の頁 241-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐治直樹	4. 巻 141
2. 論文標題 腸内細菌と認知機能	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 イルシー (ILSI JAPAN機関誌)	6. 最初と最後の頁 3-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura T, Zou K, Shibuya Y, and Michikawa M	4. 巻 99
2. 論文標題 Oral dysfunctions and cognitive impairment/dementia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 518-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zou K, Abdullah M, Michikawa M	4. 巻 10
2. 論文標題 Current biomarkers for Alzheimer 's disease: From CSF to Blood	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Personalized Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm10030085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Noorani A.A., Yamashita H, Gao Y, Islam S, Su Y, Nakamura T, Enomoto H, Zou K, and Michikawa M	4. 巻 295
2. 論文標題 High temperature promotes amyloid $\beta$ -protein production and $\beta$ -secretase complex formation via Hsp90	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 18010-18022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tabassum S, Sheikh A. M., Yano S, Ikeue T, Mitaki S, Michikawa M and Nagai A	4. 巻 17
2. 論文標題 A cationic gallium phthalocyanine inhibits amyloid $\beta$ peptide fibril formation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Alzheimer Res	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1567205017666201008112002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Goto T., Kuramoto E., Dha A., Wang R. P.-H., Seki H., Iwai H., Yamanaka A., Matsumoto S., Hara H., Michikawa M, Ohyagi Y., Leung W. K., Chang R. C.-C	4. 巻 76
2. 論文標題 Neurodegeneration of trigeminal mesencephalic neurons by the tooth loss triggers the progression of Alzheimer's disease in 3 x Tg-AD model mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 1443-1459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-200257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou C, Taslima T, Abdelhamid M, Kim S-W, Akatsu H, Michikawa M*, Jung C-G	4. 巻 57
2. 論文標題 Beta-amyloid increases the expression levels of Tid1 responsible for neuronal cell death and amyloid beta production.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 1099-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01807-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Abdelhamid, M., Jung, C. G., Zhou, C., Abdullah, M., Nakano, M., Wakabayashi, H., Abe, F., Michikawa M	4. 巻 74
2. 論文標題 Dietary Lactoferrin Supplementation Prevents Memory Impairment and Reduces Amyloid-beta Generation in J20 Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 245-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191181	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム【認知症と脳卒中～いまさら聞けない！ 脳卒中におけるアミロイドの位置づけ～】 脳小血管病のバイオマーカー : APP770
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 認知症予防と生活習慣病
3. 学会等名 日本認知症予防学会第12回学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム31 脳血管と認知症：アミロイド クリアランスの観点から 生活習慣病とアミロイド
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 一般演題 認知症者では歯磨きの回数や時間が少ない：もの忘れ外来での歯科検診研究
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saji Naoki
2. 発表標題 Symposium. Cerebral Small Vessel Disease -Insights into Mechanisms and Treatment. Arterial Stiffness and Cerebral Small Vessel Disease.
3. 学会等名 14th World Stroke Congress. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 パネルディスカッション1 食と栄養のサイエンス(栄養と抗加齢) 腸内細菌から展望する認知症予防：日本食スコアの解析
3. 学会等名 第44回日本臨床栄養学会総会・第43回日本臨床栄養協会総会 第20回大連合大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム MCI診療における認知症予防専門医の役割. 軽度認知障害の原因と進行予防
3. 学会等名 第11回日本認知症予防学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 ランチョンセミナー 脳小血管病と認知症：新規画像解析ソフトの使用経験から
3. 学会等名 第12回日本脳血管・認知症学会総会（VAS-COG Japan 2022（招待講演））
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 一般演題 リポポリサッカライドと認知機能・腸内細菌との関連：腸内細菌研究のサブ解析
3. 学会等名 第31回日本脳ドック学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 一般演題 ニューロフィラメントLと認知機能・腸内細菌との関連：腸内細菌研究のサブ解析
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 腸内細菌と認知症
3. 学会等名 第10回日本認知症予防学会認知症予防専門医教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Naoki Saji
2. 発表標題 Plenary session. Relationship between the gut microbiome and cognitive decline
3. 学会等名 International Neuropsychological Society 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム 脳循環を介する脳老化進展と動脈硬化～血圧管理・心機能も交えて～(オーバービュー)・大脳白質病変の臨床的意義
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会.(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム21 老いの入り“口”から認知症を読み解く. 腸内細菌叢と認知症: 食事と腸内細菌の関連から
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム 多臓器連関から見た脳卒中、認知症の予防. 腸内細菌と認知機能
3. 学会等名 第30回日本脳ドック学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹、都築 毅、室谷健太、久田貴義、杉本大貴、木村 藍、新飯田俊平、鳥羽研二、櫻井 孝
2. 発表標題 一般演題 日本食スコアと認知機能は関連する：腸内細菌が介在機序？
3. 学会等名 第10回日本認知症予防学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 基礎老化学会セミナー 腸内細菌と認知症
3. 学会等名 第44回日本基礎老化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム1「人の一生と腸内フローラ：乳児、成人、高齢者における腸内フローラと健康」腸内細菌と脳：認知機能との深い関係
3. 学会等名 第25回腸内細菌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム11「脳小血管病の新展開」大脳白質病変の臨床的意義
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 シンポジウム「健康長寿を考える -腸内細菌、排尿排便とフレイル-」腸内細菌と認知症：高齢者の新規危険因子？
3. 学会等名 第34回日本老年泌尿器科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T.
2. 発表標題 Relationship between the japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: a cross-sectional study
3. 学会等名 17th AOCN (Asian Oceanian Congress of Neurology)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 腸内細菌からの疾患予防をめざして. 腸内細菌から認知症予防を展望する
3. 学会等名 第21回動脈硬化教育フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T
2. 発表標題 Relationship between cognitive function and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan.
3. 学会等名 The ESO-WSO CONFERENCE 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saji N
2. 発表標題 Symposium. Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function on Cerebral Small Vessel Disease.
3. 学会等名 The 21st International Vascular Biology Meeting. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐治直樹
2. 発表標題 腸内細菌と認知症：新しい視点での認知症予防に向けて
3. 学会等名 第46回健康食品セミナー 特定非営利活動法人 健康食品フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saji N
2. 発表標題 Symposium. small vessel disease -up to date-. Cerebral small vessel disease and dementia: a role of arterial stiffness.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道川 誠
2. 発表標題 Vessels meet dementia-共通版を探るー ア ルツハイマー病の分子病態とApoE
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道川 誠
2. 発表標題 アルツハイマー病の血液バイオマーカー
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 内藤 裕二	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 334
3. 書名 すべての臨床医が知っておきたい腸内細菌叢	

1. 著者名 内藤 裕二	4. 発行年 2023年
2. 出版社 総合法令出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 すごい腸とざんねんな脳	

1. 著者名 藤田康人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日経BP 日本経済新聞出版	5. 総ページ数 248
3. 書名 ウェルビーイングで変わる！食と健康のマーケティング	

〔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	山下 智也 (Yamashita Tomoya) (90437468)	神戸大学・医学部附属病院・准教授  (14501)	
研究分担者	道川 誠 (Michikawa Makoto) (40270912)	名古屋市立大学・薬学総合研究院(医学)・教授  (23903)	
研究分担者	都築 毅 (Tsuduki Tsuyoshi) (00404848)	東北大学・農学研究科・准教授  (11301)	
研究分担者	室谷 健太 (Murotani Kenta) (10626443)	久留米大学・付置研究所・准教授  (37104)	

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
---------	---------