

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19691

研究課題名（和文）コロナ禍の心身の健康維持に影響する腸内細菌叢及び関連要因についての疫学研究

研究課題名（英文）An epidemiological study of the gut microbiota and its related factors affecting the maintenance of mental and physical health in the COVID-19 pandemic

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）：本研究は、コロナ禍における精神的ストレスの出現に予防的に関与する腸内細菌叢があるという仮説のもとに、秋田県、大阪府、及び福島県避難区域住民を対象として、健診に併せて腸内細菌叢の検査を実施した結果、福島県住民は乳酸菌の割合が特に男性において他の地区よりも多く、地域差に関しては乳酸菌を比較することが有用であると考えられた。また、酪酸産生菌の割合と自覚的ストレスとの間に負の関連がみられ、酪酸産生菌がストレス耐性を高める可能性が示唆された。さらに、ポジティブな心理要因を増やすための無作為化比較試験を行った結果、便秘に関しては効果が明らかではなかったが、精神的ストレスに軽減がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、心理的ストレスと腸内細菌叢との関連について、異なる3地域において検討した点に新規性がある。ビフィズス菌の割合に地域差がみられたことは、今後地域における心身の健康の違いに腸内細菌叢の違いがどのように影響するかを検討する上で基礎資料となるものと考えられる。また、酪酸産生菌と自覚的ストレスとの間に負の関連がみられたことは、これまで酪酸を含む短鎖脂肪酸がドーパミンやアドレナリンを介してストレス緩和に影響する報告を支持するものであり、自然災害後の心理的ストレスに対して腸内細菌叢の面からの介入を展開できる可能性が示唆された。近年自然災害が多発するわが国の対策に応用可能であり社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Based on the hypothesis that the intestinal microflora is prophylactically involved in the occurrence of psychological stress in the COVID-19 pandemic, this study examined the intestinal microflora of residents of Akita Prefecture, Osaka Prefecture, and the evacuation area in Fukushima Prefecture in conjunction with health check-ups, and found that residents of Fukushima Prefecture had a higher proportion of lactobacilli than other areas, especially in men. It was thought that it would be useful to compare lactobacilli with respect to regional differences. In addition, an inverse association was found between the proportion of butyrate-producing bacteria and subjective stress, suggesting that butyrate-producing bacteria may increase stress tolerance. Furthermore, a randomized controlled trial to increase positive psychological factors showed no apparent effect on defecation, but a reduction in psychological stress.

研究分野：疫学

キーワード：腸内細菌叢 生活習慣 心理的ストレス 災害 地域住民

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 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てきた。一方、ここ数年におけるコロナ禍の心身への影響が東日本大震災に伴う放射線事故後の避難区域住民と共通点があることに注目した。最初に、コロナウイルス及び放射線という見えないものに対する不安、そして、いつ収束するかわからないという先行きが見えないことに対する不安が精神的ストレスを増大させ、うつ症状を増加させている可能性がある。次に、テレワークや外出制限などの行動制限は、放射線事故後の外出制限や避難による行動制限と同様に身体活動量を減らし肥満及びそれに関連した循環器危険因子を増加させる可能性がある。実際に避難区域住民では、震災後にうつ症状を有する者が一般住民の約5倍に増加し、肥満、高血圧、糖異常、脂質異常、肝機能障害、メタボリックシンドロームが急増した (Ohira T, et al. J Epidemiol, 2022)。

一方、このようなストレス下においても精神的ストレスが少なく、生活習慣病になりにくい人がいる。我々は東日本大震災後も心理的健康度が保たれている要因として、家族の人数、運動習慣、地域イベントの参加 (Hirosaki M, Ohira T, et al. Qual Life Res. 2018)、日常生活における笑いが (Oe M, Ohira T, et al. Asia Pac J Public Health. 2017) 重要であること、及び脂肪肝及び脂質異常の改善要因として運動習慣と朝食摂取が重要であることを明らかにした (Takahashi A, Ohira T, et al. Sci Rep, 2017, Hayashi F, Ohira T, et al. J Rad Res, 2021)。これらの因子はいずれも腸内細菌叢と関連していることから、コロナ禍における精神ストレス及び肥満・糖異常の発症に予防的に働く腸内細菌叢が存在する可能性がある。実際、これまで予備的に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 (Uemura M, Ohira T. Eur J Nutr, 2019)。

### 2. 研究の目的

近年、腸内細菌叢と肥満、うつ症状等、腸 脳 脂肪の相互関連が注目され、腸内細菌叢は精神的ストレス及び脂肪・糖代謝系の双方に影響する可能性がある。一方、2020年1月から続く新型コロナウイルス感染症の蔓延は社会全体に大きな影響を与え、人々の生活習慣が大きく変化したことによる心身の健康の悪化が懸念されている。そこで本研究は、コロナ禍における精神的ストレス及び脂肪・糖代謝異常の出現に予防的に関与する腸内細菌叢があるという仮説のもとに、疫学研究によって仮説を検証することを目的とした。また、精神的ストレスを改善させるための介入研究を実施し、精神的ストレス、腸内細菌叢が関連する便通及び肥満への改善効果は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。これによりコロナ禍における精神的ストレス及び肥満の発症に及ぼす腸内細菌叢の予防的役割を明らかにすることで学術的に貢献できることに加え、我が国の今後起こり得る災害や社会環境の大きな変化における精神的疾患、生活習慣病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

本研究の対象集団は 秋田県某地域、大阪府某地域、福島県某地域住民である。 は、申請者らの研究グループが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。また、 は震災後に避難区域に指定され住民全員が避難していた自治体であり、2008年～2010年(震災前)に健診を実施しているとともに、2011年からの震災後の健康状況について、健診及び質問紙による疫学調査を実施している。これらの対象集団において以下の2つのテーマで研究を実施する。

(テーマ1) コロナ禍における精神的ストレスの出現に及ぼす腸内細菌叢及び関連因子の影響についての横断研究

上記対象集団の住民において、2018年～2021年に健診を受診した40～74歳男女約4000人の内、約600人を対象として便検査の実施を開始した。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ている。

対象者には、2022～23年度の健診時に腸内細菌叢の測定に加えて社会的因子: コロナ禍における職業、社会的支援、及び社会的ネットワークの変化、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、精神的苦痛、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、最初にコロナ禍(コロナ後)における精神的ストレスの指標(自覚的ストレス、うつ症状等)及び肥満・糖指標と腸内細菌叢との関連を横断的にみるとともに、震災後に社会心理的ストレスを既に経験している福島県住民と緊急事態宣言が継続的に出された大阪住民、及び国内での感染者数が最も少ない県の一つである秋田住民の腸内細菌叢の分布を比較検討した。また、精神的ストレス指標(自覚的ストレス、うつ、睡眠等)と腸内細菌叢との関連を検討することで、精神的ストレスに及ぼす腸内細菌叢及び関連因子の影響を明らかにすることを試みた。うつ症状ありはPRIME-MDにより抑うつ気

分と意欲の低下がともに「あり」と回答したものをうつ症状ありと定義し、自覚的ストレスは「普段、ストレスがたまっていると感じますか?」の問いに「ときどき感じる」または「いつも感じる」と回答した者を自覚的ストレスありと定義して解析に用いた。

〔テーマ2〕ストレス軽減や身体活動量の増加を目的とした介入が精神的ストレス及び腸内細菌関連症状に及ぼす影響についての無作為化介入研究

テーマ1の対象者にこれまで申請者らが腸内細菌叢の改善への有効性やメタボリックシンドロームの構成因子への効果を確認した笑い等のポジティブな行動を増やすための介入が、精神的ストレスや腸内細菌叢が関連する症状に及ぼす影響を無作為化比較介入試験によって検討する。50歳以上の地域住民40人を対象として、無作為に「対照群」「介入群」の2群に分け、介入前にうつ症状、不安、笑いの頻度等の心理的指標、体重、体脂肪、血圧等の身体指標、食事、喫煙、飲酒、運動、睡眠等の生活習慣を評価するとともに、腸内細菌叢が関連する症状として便秘を評価した。その後「介入群」は、1回90分の健康教室を10週間(毎週1回×10週=計10回)に渡って実施した。介入群には、申請者らがこれまで腸内細菌叢への効果や身体機能及び精神的ストレスへの効果を既に確認している「健康教室」を実施した。具体的には、「笑い」等ポジティブな行動に注目した介入を実施した(大平、公衆衛生、2013)。12週後に再度心理的指標、身体指標、生活習慣、及び腸内細菌叢に関連する症状の評価を行い、精神的ストレス及び肥満、便秘等の症状の変化との関連について「対照群」との間で比較検討した。

#### 4. 研究成果

〔テーマ1〕コロナ禍における精神的ストレスの出現に及ぼす腸内細菌叢及び関連因子の影響についての横断研究

秋田、大阪、福島 of 住民において2023年までに合計844人(男性291人、女性553人)が腸内細菌叢検査に参加した。表1に示すように、いわゆる善玉菌と考えられるビフィズス菌及び酪酸産生菌の割合は男性よりも女性に多い傾向がみられたが、食物繊維の摂取量については男女間でほとんど差がみられなかった。一方多様性の指標であるShannon値については男性よりも女性で高い値がみられた。また年齢との関連では、ビフィズス菌は年齢とともにその割合が少なくなる傾向がみられたが、酪酸産生菌についてはそのような関連はみられなかった。

表1 これまでの腸内細菌検査結果(全体)			
	全体	男性	女性
受診者数	844	291	553
年齢, mean(SD)	59.5(10.7)	59.7(10.5)	59.4(10.9)
菌叢データ(%), median(Q1-Q3)			
ビフィズス菌割合(%)	3.94(0.96-9.51)	1.96(0.44-6.53)	5.04(1.37-10.64)
Lactobacillales目(%)	0.25(0.08-0.98)	0.22(0.07-1.02)	0.26(0.09-0.95)
Bulautia属(%)	6.11(3.54-10.24)	5.00(2.95-8.57)	6.67(3.98-10.94)
Akkermansia属(%)	0.00(0.00-0.07)	0.00(0.00-0.02)	0.00(0.00-0.17)
Escherichia/Shigella属(%)	0.05(0.01-0.36)	0.05(0.01-0.46)	0.04(0.01-0.30)
Clostridium属(%)	0.01(0.00-0.10)	0.01(0.00-0.10)	0.01(0.00-0.09)
多様度指数(Shannon値)	3.77(3.37-30.00)	3.65(3.25-25.00)	3.82(3.48-33.00)
酪酸産生菌合計*			
Butyricimonas属(%)	0.00(0.00-0.15)	0.00(0.00-0.08)	0.00(0.00-0.19)
Odoribacter属(%)	0.11(0.00-0.30)	0.08(0.00-0.25)	0.13(0.00-0.33)
Butyricoccus属(%)	0.58(0.29-0.96)	0.50(0.28-0.84)	0.61(0.31-1.00)
Faecalibacterium属(%)	5.83(2.06-9.93)	4.65(1.04-8.39)	6.39(2.71-10.67)

食物繊維(g/d), median(Q1-Q3)			
総量	11.7( 9.7-14.3)	11.7( 9.4-14.6)	11.8( 9.8-14.0)
水溶性	2.9( 2.4-3.7)	2.9( 2.2- 3.7)	2.9( 2.4- 3.6)
不溶性	8.4( 7.0-10.1)	8.3( 6.8-10.3)	8.4( 7.0-10.0)
*Butyricimonas, Odoribacter, Butyrivibrio, Roseburia, Butyricoccus, Faecalibacterium, Megasphaera, Coprococcus, Oscillospira (全て属名)の合計			

次に、うつ症状ありと腸内細菌叢との関連をみた。各腸内細菌叢の割合を3分位にして、第1三分位をReferenceにして各群におけるうつ症状ありのオッズ比をロジスティック分析において検討した結果、表2に示すように、Butyricimonas 属、Bifidobacterium 属の割合が多い人ほど性・年齢調整オッズ比及び多変量オッズ比が高くなる傾向がみられた。

表2 . うつ症状ありと腸内細菌叢との関連

	第1三分位	第2三分位	第3三分位
Bifidobacterium属			
対象者数, 人	277	271	278
うつ疑い, 人	8	14	15
性・年齢調整OR	ref.	1.69 ( 0.69 - 4.18 )	1.83 ( 0.74 - 4.53)
多変量調整OR	ref.	2.18 ( 0.85 - 5.56 )	2.47 ( 0.93 - 6.52)
Butyricimonas属			
対象者数, 人	444	102	280
うつ疑い, 人	15	5	17
性・年齢調整OR	ref.	1.58 ( 0.55 - 4.52 )	2.12 ( 1.03 - 4.39)
多変量調整OR	ref.	1.65 ( 0.57 - 4.83 )	2.24 ( 1.06 - 4.74)

多変量調整：性、年齢、飲酒習慣(非飲酒・適量飲酒・多量飲酒)、喫煙習慣(非喫煙・過去喫煙・現在喫煙)、身体活動有無(1h/日以上)、食物繊維摂取量(連続量)。適量飲酒は男性2合未満/女性1合未満、多量飲酒は男性2合以上/女性1合以上とした。OR: オッズ比

さらに、自覚的ストレスありと腸内細菌叢との関連をみた。各腸内細菌叢の割合を3分位にして、第1三分位をReferenceにして各群における自覚的ストレスありのオッズ比をロジスティック分析において検討した結果、表3に示すように、酪酸産生菌、Odoribacter 属、Butyricoccus 属、Butyricoccus 属、及び Faecalibacterium 属の割合が多い人ほど自覚的ストレスのオッズ比は低くなる傾向がみられた。

表3。自覚的ストレスありと腸内細菌叢との関連

	第1三分位	第2三分位	第3三分位
酪酸産生菌			
対象者数, 人	282	281	281
うつ疑い, 人	177	152	136
性・年齢調整OR	ref.	0.67 ( 0.47 - 0.95 )	0.62 ( 0.43 - 0.89)

多変量調整OR	ref.	0.64 ( 0.45 - 0.92 )	0.56 ( 0.39 - 0.82)
<b>Odoribacter属</b>			
対象者数, 人	276	281	287
うつ疑い, 人	169	147	149
性・年齢調整OR	ref.	0.81 ( 0.56 - 1.15 )	0.64 ( 0.45 - 0.91)
多変量調整OR	ref.	0.79 ( 0.55 - 1.13 )	0.65 ( 0.45 - 0.93)
<b>Butyricoccus属</b>			
対象者数, 人	284	280	280
うつ疑い, 人	172	147	146
性・年齢調整OR	ref.	0.75 ( 0.53 - 1.07 )	0.64 ( 0.45 - 0.92)
多変量調整OR	ref.	0.75 ( 0.52 - 1.06 )	0.62 ( 0.44 - 0.89)
<b>Faecalibacterium属</b>			
対象者数, 人	281	282	281
うつ疑い, 人	169	156	140
性・年齢調整OR	ref.	0.74 ( 0.52 - 1.05 )	0.63 ( 0.44 - 0.90)
多変量調整OR	ref.	0.71 ( 0.49 - 1.02 )	0.59 ( 0.41 - 0.85)

多変量調整：性、年齢、飲酒習慣(非飲酒・適量飲酒・多量飲酒)、喫煙習慣(非喫煙・過去喫煙・現在喫煙)、身体活動有無(1h/日以上)、食物繊維摂取量(連続量)。適量飲酒は男性2合未満/女性1合未満、多量飲酒は男性2合以上/女性1合以上とした。OR: オッズ比

一方、地域別に腸内細菌叢の割合を比較した結果、ビフィズス菌の割合は福島県、大阪府、秋田県の順で少なくなっていたが、他に明らかな地域差はみられなかった。また、生活習慣との関連をみた結果、多量飲酒者ではビフィズス菌の割合が少ない傾向がみられた。

今回の結果、地域差を検討する場合、ビフィズス菌の割合を比較することが有用と考えられたものの、コロナの影響かどうかは確認できなかった。これは、コロナ禍の影響する時期と腸内細菌叢の測定時期が各地域で異なっており、同一の条件で測定できなかったためと考えられる。一方、うつ症状や自覚的ストレスと関連する腸内細菌叢が存在することが明らかになった。特に酪酸産生菌については、自覚的ストレスと負の関連がみられたが、これまで、酪酸を含む短鎖脂肪酸はチロシン水酸化酵素遺伝子の発現を制御することによりドーパミン、アドレナリン、ノルアドレナリンの産生をコントロールすることが報告されている(Front Psychiatry, 2024)。したがって、酪酸産生菌の存在が脳内の過剰な興奮を抑制することで自覚的ストレスを軽減する機序が考えられる。しかしながら、本研究では前向きに腸内細菌叢とうつ症状、自覚的ストレスとの関連を検討することができなかった。今後本集団を前向きに検討することで因果関係を明らかにする必要がある。

〔テーマ2〕ストレス軽減や身体活動量の増加を目的とした介入が精神的ストレス及び腸内細菌関連症状に及ぼす影響についての無作為化介入研究

介入期間前後において39名(男10名、女29名、平均年齢71.5歳)が最終検査まで参加した。対象群との間で12週間後の検査値及び自覚症状の変化を比較した結果、介入により、主観的幸福度、楽観尺度の上昇( $p=0.01$ ,  $p=0.03$ )、うつ症状の減少( $p=0.04$ )、精神的QOLの増加傾向( $p=0.06$ )が認められた。一方、腸内細菌叢に関連する便秘症状(ガス、便秘、下痢)については、いずれも有意な変化はみられなかった。今回の介入では、心理的健康を高めるための笑いを中心とした介入を行っており、腸内細菌叢を改善するための食事に関する介入については積極的に行わなかった。そのため、便秘症状についての改善が明らかではなかったと考えられる。また、腸内細菌叢そのものの検査を実施することができなかったため、正確に腸内細菌叢の変化を確認できなかった。今後、腸内細菌叢の変化をアウトカムにした介入研究を実施する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

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

1. 発表者名 齋藤治輝, 長尾匡則, 白井こころ, 江口依里, 舟久保徳美, 山岸良匡, 清水悠路, 村木功, 今野弘規, 南里妃名子, 宮地元彦, 村上晴香, 木山昌彦, 磯博康, 大平哲也
2. 発表標題 起床時刻と腸内細菌叢の関連：CIRCS研究
3. 学会等名 第83回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2024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
研究分担者	木山 昌彦  (Kiyama Masahiko)  (10450925)	福島県立医科大学・医学部・博士研究員   (21601)	
研究分担者	今野 弘規  (Imano Hironori)  (90450923)	近畿大学・医学部・教授   (34419)	

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
研究協力者	長尾 匡則  (Nagao Masanori)	福島県立医科大学・医学部・講師	

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