

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：34417

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20901

研究課題名（和文）クランベリージュースが尿中細菌叢に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Impact of cranberry juice on urinary microbiome

研究代表者

赤川 友布子（AKAGAWA, Yuko）

関西医科大学・医学部・研究医員

研究者番号：70714880

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,100,000円

研究成果の概要（和文）：クランベリーの摂取は上部尿路感染症の予防や過活動膀胱の症状緩和に効果があるが、その機序は不明である。一方近年、過活動膀胱患者の尿中細菌叢が乱れていることが明らかとなった。そこで、クランベリーの下部尿路疾患に対する作用は尿中細菌叢を変化させることによると着想し、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を行った。尿中細菌叢の多様性および細菌の構成比率を16S rRNA遺伝子解析により算出したところ、成人女性において、クランベリージュースの摂取によって尿中細菌叢に含まれるLactobacillusが有意に減少した。本研究は尿中細菌叢をターゲットとした疾患の予防や治療法開発につながる重要な一歩となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿中細菌叢に関する研究は過活動膀胱や尿路感染症など一部の疾患で研究が進められているがまだ多くない。さらに、食品摂取による尿中細菌叢への介入研究はまだ報告がなく、本研究課題については最先端であるといえる。

本研究により、成人女性においてクランベリージュースの摂取が尿中細菌叢を変化させることが初めて明らかとなった。尿中細菌叢の観点からみた疾患の発症、予防、治療に関する研究はまだ広く行われておらず、本研究成実は下部尿路疾患の原因解明や予防治療法開発にも応用できる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cranberry consumption prevents upper urinary tract infections and reduces symptoms of overactive bladder (OAB), although the mechanism is still unknown. On the other hand, studies have revealed that the urinary microbiota (urobiome) is disturbed in patients with OAB. Therefore, we hypothesized that cranberries act through changing the urobiome. We conducted a double-blind, placebo-controlled, crossover study in 40 healthy adults. Cranberry juice and placebo were each consumed for 2 weeks. Bacterial DNA was extracted from the urine and 16S rRNA gene analysis was performed to calculate the diversity and the bacterial composition of the urobiome. In healthy women, cranberry juice consumption significantly reduced the proportion of Lactobacillus and it was restored to its original level after cessation. Our finding that cranberries change the urobiome composition are an important step toward the future development of methods for the prevention and treatment of diseases targeting urobiome.

研究分野：腎・泌尿器科学

キーワード：尿細菌叢 過活動膀胱 urobiome クランベリー

## 1. 研究開始当初の背景

(1) クランベリージュースと尿路感染症および過活動膀胱について  
クランベリージュース(もしくはその抽出物)の継続的な摂取は、成人において繰り返す上部尿路感染症(urinary tract infection: UTI)の予防に有用であることが以前より報告されている(Jepson R, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012, Xia J, et al. PLoS One. 2021)。2020年にはアメリカ食品医薬品局からもクランベリーがUTI再発リスクを低下させることを製品ラベルに記載することが認可された。また近年、成人女性の過活動膀胱(overactive bladder: OAB)に対するクランベリー抽出物摂取の効果が報告された(Cho A, et al. J Urol. 2021)。このようにクランベリーの下部尿路疾患に対する効能が報告されており、クランベリーに含まれるプロアントシアニジン、アントシアニン、フラボノールなどの抗菌作用、抗炎症作用などがその作用機序として考えられているが、まだ不明な点も多い。

### (2) 尿中細菌叢と疾患の関連性

次世代シーケンサー(Next generation sequencing: NGS)を用いた、腸内細菌叢の研究が急速に進み、その乱れ(dysbiosis)が生涯にわたって様々な慢性疾患の発症にかかわることが明らかとなってきた。一方、これまで無菌と考えられてきた尿中にも細菌叢が存在することが明らかとなり、OABを含めた疾患との関連性について注目されている。中でも、OABを有する成人の尿中細菌叢はdysbiosisを来しているという報告が散見される(Pearce M, et al. M Bio. 2014, Kartens L, et al. Front Cell Infect Microbiol. 2016)。また、申請者らはOABを有する小児の尿中細菌叢が健康小児のものとは異なることを報告した(第53回日本小児感染症学会・学術集会)。これらのことから、尿中細菌叢のdysbiosisがOABを引き起こしている可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

上述した背景より、下部尿路疾患に対するクランベリーの作用は尿中細菌叢を変化させることによるものではないかと着想し、クランベリージュースの継続的接種が尿中細菌叢を変化させるか否かを明らかにすることを研究の目的とした。本研究の成果は、将来的に尿中細菌叢をターゲットとした疾患の発症予防や治療法の開発に繋がる重要な一歩であると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究デザイン

プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験

### (2) 試験食品とプラセボ

#### 試験食品の概要

製品名: クランベリーUR100

製造元: ニック食品株式会社

販売元: キッコーマンニュートリケア・ジャパン株式会社

原材料名: クランベリー(アメリカ、チリ)、果糖、酸味料、甘味料(スクラロース)

摂取量: 1日1回80ml

#### プラセボの概要

製造元: ニック食品株式会社

販売元: キッコーマンニュートリケア・ジャパン株式会社

原材料名: クエン酸、果糖、酸味料、甘味料(スクラロース)、香料、着色料

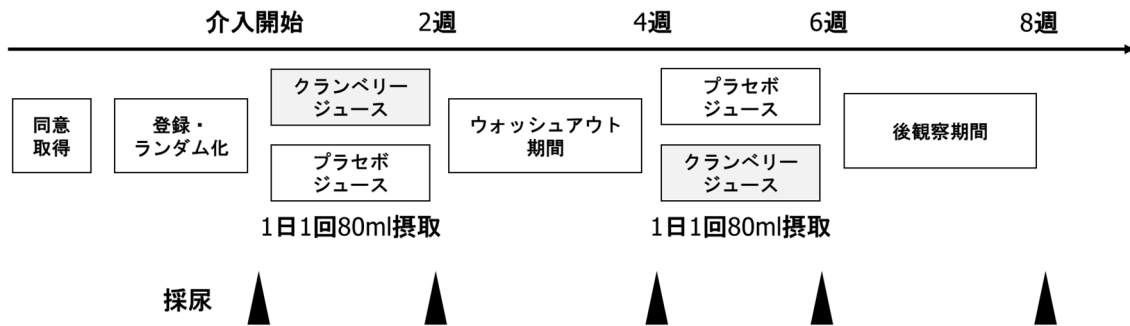
摂取量: 1日1回80ml

### (3) 研究対象

健常ボランティア40名(男性20名、女性20名)

### (4) 介入

研究期間中は、クランベリージュースおよびプラセボをそれぞれ2週間ずつ、1日1回80ml摂取してもらった。2つのジュースのどちらを先に飲むかはランダムに割り付けた。2つのジュースの間には2週間のジュースを摂取しない期間(ウォッシュアウト期間)を設けた。下図のように研究期間中に計5回、採尿を行った。



#### (5) 尿中細菌叢の測定、評価

尿中の細菌 DNA を抽出し、次世代シーケンサー・MiSeq System (Illumina 社) を用いて細菌特異的 16S rRNA 遺伝子を網羅的に解析した。シーケンスの実施は株式会社マクロジェンジャパンに委託した。得られた情報を菌叢解析ソフト Qiime2 を用いてデータ解析し、尿中細菌叢の多様性、尿中細菌の構成比率を算出した。

#### 4. 研究成果

成人 43 名 (男性 21 名、女性 22 名) が対象となり、研究を完了したのは 40 名 (男性 19 名、女性 21 名) であった。年齢中央値は 38 歳 (男 38 歳、女 38.5 歳、四分位置 34-47 歳) で男女間に有意差はなく、BMI 中央値は 22.2 (四分位置 20.6 24.7) であった。定期内服薬には降圧薬、脂質異常症治療薬、抗アレルギー薬、ホルモン剤、プロトンポンプ阻害薬、整腸剤が含まれた。

#### 結果 (1) 健常成人における尿中細菌叢の性差

介入を行う前の尿中細菌叢を男女別に比較したところ、尿中細菌叢を構成する主な細菌は男性において Streptococcus、女性において Lactobacillus であった。多様性は菌種数、Shannon index 共に男性で有意に高かった ( $p=0.031$ 、 $p=0.021$ )。多様性は Bray-Curtis 非類似度指数で有意差を認め ( $p=0.015$ )、尿中細菌叢には性差が存在することが確認できた (図 1)。

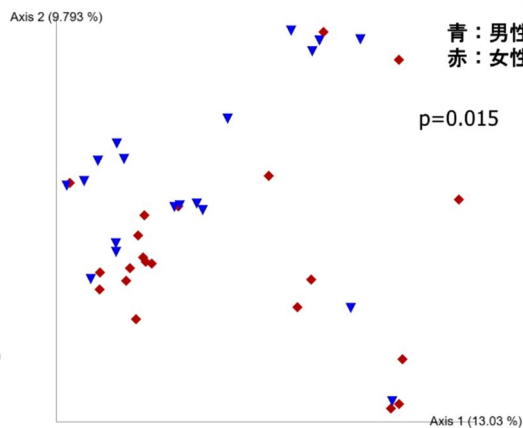


図 1 健常成人における尿中細菌叢の多様性の男女間比較

各プロットが各個人の腸内細菌叢を示す。各プロットの距離が離れているほど、腸内細菌叢構成が異なっていることを視覚的に示す。2 群は統計学的に有意に異なるクラスターを形成しており、2 群の腸内細菌叢が異なることを示している。

#### 結果 (2) クランベリージュース摂取前後の尿中細菌叢変化

クランベリージュースおよびプラセボを 2 週間摂取する前後の尿中細菌叢を男女別に比較した。多様性、多様性ともに摂取による変化は認めなかった。構成菌割合について、女性において、クランベリージュース摂取によって Lactobacillus の割合が有意に減少し、摂取を中止するともとのレベルまで戻った。(図 2A) 男性において、クランベリージュース摂取によって尿中細菌叢の構成菌割合は変化しなかった。(図 2B)

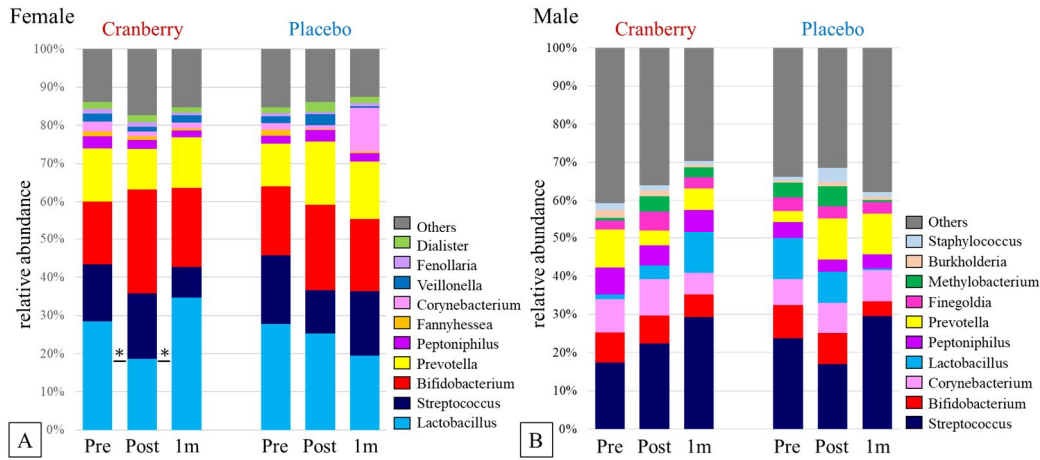


図 2 クランベリージュースおよびプラセボ摂取前後および終了後の尿中細菌叢構成菌割合比較

女性がクランベリージュースを 2 週間摂取すると (A Cranberry)、水色の Lactobacillus が摂取前 (Pre) と比較して摂取 2 週間後 (Post) に有意に減少し、摂取終了後 (1m) に元のレベルに回復したがプラセボ摂取において尿中細菌叢は変化しなかった (A Placebo)。男性はクランベリージュース、プラセボ摂取共に尿中細菌叢の構成菌割合は変化しなかった。(B)

今回、クランベリージュース摂取によって健康成人女性の尿中細菌叢の構成が変化することが明らかとなった。クランベリーにはプロアントシアニジンおよびキナ酸が含まれており、それぞれ尿路における細菌の付着阻害作用をおよび尿 pH の低下作用を有しているため、尿中細菌叢の菌構成を変化させた可能性が考えられる。本研究の成果は、将来的に尿中細菌叢をターゲットとした疾患の発症予防や治療法の開発に繋がる重要な一歩であると考えられる。

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

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