

早期パーキンソン病患者において 2年後の症状進行を予測する腸内細菌を同定

名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学の大野欽司教授、オミックス医療科学の平山正昭准教授、神経内科学の勝野雅央教授、神経遺伝情報学助教の西脇寛助教、岩手医科大学脳神経内科・老年科の前田哲也教授、岡山脳神経内科クリニックの柏原健一院長、福岡大学医学部脳神経内科の坪井義夫教授らの研究グループは、パーキンソン病患者 165 人を 2 年間フォローアップして、研究開始時の腸内細菌叢^{*1}から 2 年後の症状進行を予測するランダムフォレストモデル^{*2}を作成しました。その結果、早期のパーキンソン病患者で短鎖脂肪酸産生菌が少ない患者あるいはムチン分解菌の多い患者で症状が早く進行することを明らかにしました。

現在まで 20 報のパーキンソン病患者の腸内細菌についての研究報告があり、本研究グループは 2020 年に 5 カ国のパーキンソン病患者の腸内細菌叢メタ解析を行ってムチン分解菌 *Akkermansia* 属の増加と短鎖脂肪酸産生菌の減少を明らかにしました。また、過去にパーキンソン病患者の症状進行と個別の菌種の間接関係を調べる縦断的研究がフィンランドで行われており、*Prevotella* 属の減少と症状進行との関連が示されました。本研究グループはパーキンソン病患者 165 人を 2 年間フォローアップして、腸内細菌叢と症状の進行の関係を明らかにするために研究開始時の腸内細菌叢から 2 年後の症状進行を予測するランダムフォレストモデルを作成しました。パーキンソン病の重症度を確立された手法により 5 段階に分けて評価しました。第 1 段階の早期パーキンソン病患者の 2 年間の第 2 段階以上への進行を腸内細菌叢が正答率 79.2% で予測しました。短鎖脂肪酸産生菌である *Fusicatenibacter* 属、*Faecalibacterium* 属、*Blautia* 属の少ない患者、ムチン分解菌である *Akkermansia* 属の多い患者は症状進行が早いことがわかりました。それぞれの患者でこれら 4 つの菌の量は 2 年間で変化せず、4 つの菌がパーキンソン病の進行を早める可能性が示されました。

本研究の結果から、早期パーキンソン病患者に対して腸内細菌叢を正常化する、あるいは不足する腸内代謝産物を補う治療介入を行うことで症状進行を遅らせることができる可能性があることが示されました。

なお、この研究は日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明）における研究開発課題「パーキンソン病の起因となる腸管 α -synuclein 異常蓄積に対する腸内細菌叢の関与の解明」の支援のもと行われたものです。また、本研究成果は「npj Parkinson's Disease」の電子版（2022 年 6 月 1 日版）に掲載されました。

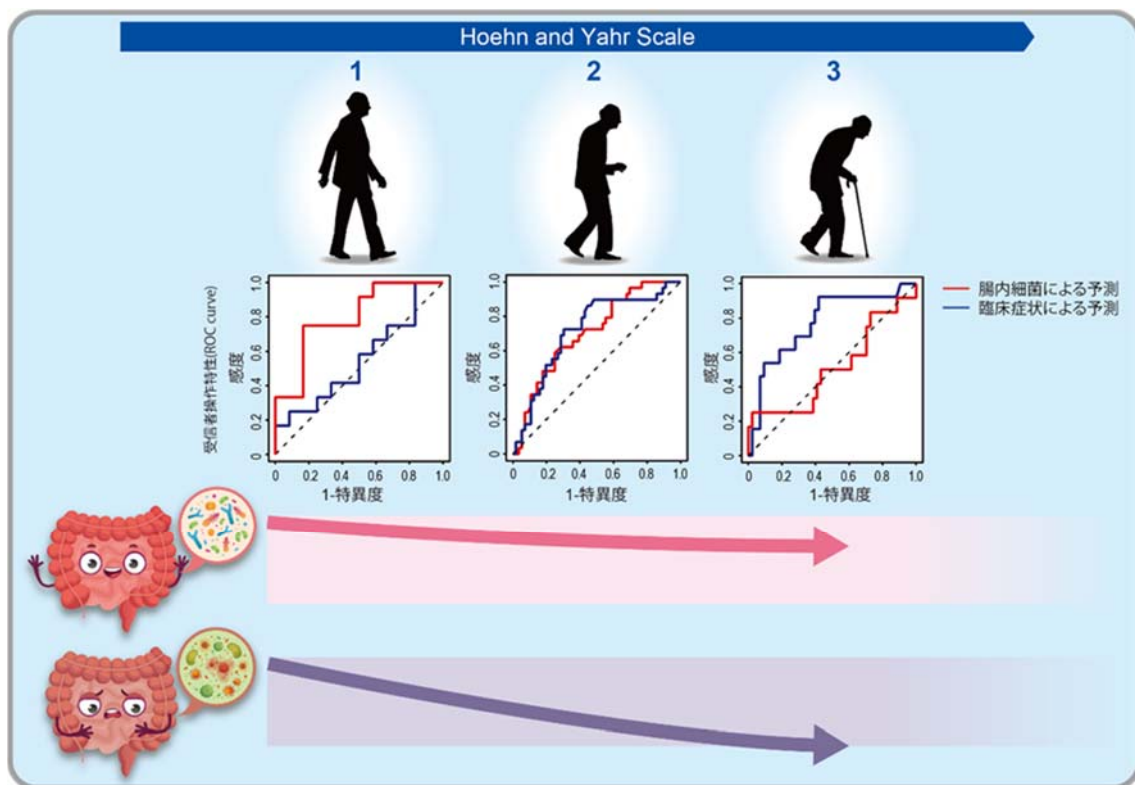


図1 パーキンソン病重症度5段階のうち第1段階から第3段階の患者の2年間の進行を腸内細菌叢(赤)と臨床データ(青)を使って予測するランダムフォレストモデルを作成した。入れ子交差検定(nested cross validation)による受信者操作特性曲線(ROC curve)を示す。腸内細菌叢(赤)は第1段階の予測に優れ、臨床データ(青)は第3段階の予測に優れていた。異常な腸内細菌叢を持つパーキンソン病患者は早期に進行することを明らかにした。

ポイント

- パーキンソン病患者165人を2年間フォローアップして、研究開始時の腸内細菌叢から2年後の症状進行を予測するランダムフォレストモデルを作成した。
- パーキンソン病患者の重症度を5段階に分け、第1段階の患者の2年以内の第2段階以上への進行を腸内細菌叢が正答率79.2%で予測した。
- 短鎖脂肪酸^{*3}産生菌である *Fusicatenibacter* 属, *Faecalibacterium* 属, *Blautia* 属の少ない患者とムチン^{*4}分解菌である *Akkermansia* 属の多い患者は症状進行が早いことがわかった。
- Fusicatenibacter* 属, *Faecalibacterium* 属, *Blautia* 属はパーキンソン病の進行とともに減少し、*Akkermansia* 属はパーキンソン病の進行とともに増加した。しかし、それぞれの患者でこれらの細菌数は2年間で変化せず、これらの細菌数の異常を持つ患者はパーキンソン病が早期に進行する可能性が示された。
- 腸内細菌叢を正常化する、あるいは不足する腸内代謝産物を補うことでパーキンソン病の進行を遅らせることができる可能性がある。

1. 背景

パーキンソン病は、中脳の黒質にあるドパミン産生神経細胞に α -シヌクレイン^{*5}が異常凝集することによって引き起こされます。 α -シヌクレイン異常凝集体は、腸管神経叢^{*6}から始まり中脳黒質まで上行することが次の4つの事実から明らかにされてきました。はじめに、 α -シヌクレイン異常凝集体はプリオン^{*7}のように正常の α -シヌクレインを異常凝集させて異常を伝播させることが明らかにされています。次に、便秘、レム睡眠行動障害、鬱がパーキンソン病の運動症状が始まるそれぞれ20年、10年、5年前から起こることが知られており、 α -シヌクレイン異常凝集体の上行に一致しています。第3に、迷走神経切除術を受けた人はパーキンソン病になる確率が半減します。最後に、パーキンソン病患者の腸管神経叢には高い頻度で α -シヌクレイン異常凝集体が蓄積しています。

疫学研究の結果から年齢が高いこと、男性であること、認知機能が低下していること、歩行障害が強いことはパーキンソン病の早期進行を予測することが知られています。

現在まで20報のパーキンソン病患者の腸内細菌についての研究報告があり、本研究グループは2020年に5カ国のパーキンソン病患者の腸内細菌叢メタ解析を行ってムチン分解菌 *Akkermansia* 属の増加と短鎖脂肪酸産生菌の減少を明らかにしました。また、過去にパーキンソン病患者の症状進行と個別の菌種の間を調べる縦断的研究がフィンランドで行われており、*Prevotella* の減少と症状進行との関連が示されました。そこで2年後のパーキンソン病患者の症状進行を腸内細菌叢で予測することができるかどうか調べました。パーキンソン病患者165人を2年間フォローアップして、腸内細菌叢と症状の進行の関係を明らかにするために研究開始時の腸内細菌叢から2年後の症状進行を予測するランダムフォレストモデルを作成しました。

2. 研究成果

最初に本研究グループは、データサイエンスが推奨する入れ子交差検定(nested cross-validation)により研究方針が正しいことを確認しました(図1)。入れ子交差検定によって腸内細菌叢が5段階中第1段階の早期パーキンソン病患者の症状進行を正答率79.2%で予測しました。第2段階、第3段階と進むにつれてパーキンソン病患者の症状進行の腸内細菌叢による予測の性能が落ちました。腸内細菌叢を使ったモデルと対照的に、31種類の臨床データを使ったモデルでは第3段階の中期パーキンソン病患者の症状進行を正答率66.1%で予測し、第2段階、第1段階の早期パーキンソン病では臨床データによる予測の性能が落ちました。

短鎖脂肪酸産生菌である *Fusicatenibacter* 属, *Faecalibacterium* 属, *Blautia* 属の低下と、ムチン分解菌である *Akkermansia* 属の増加が、パーキンソン病の早期進行を予測しました。短鎖脂肪酸の減少は中枢神経において炎症を引きやすくし、 α シヌクレインの異常凝集につながる可能性が示されてきました。*Akkermansia* 属の増加は腸管壁ムチン層を破壊し、腸管壁透過性が上昇して腸管神経叢における α シヌクレインの異常凝集につながる可能性が示唆されました。また、これらの菌は2020年に本研究グループが行った5カ国のパーキンソン病患者の腸内細菌叢メタ解析でも健常者とパーキンソン病を分ける重要な細菌でした。

Fusicatenibacter 属, *Faecalibacterium* 属, *Blautia* 属はパーキンソン病の進行とともに減少し、*Akkermansia* 属はパーキンソン病の進行とともに増加しました。しかし、これら4つの菌の量は

悪化群において2年間で変化しませんでした。従って、これら4つの菌の異常を持つパーキンソン病は早期に進行する可能性が示されました。

3. 今後の展開

早期パーキンソン病患者でムチン分解菌である *Akkermansia* 属の増加、短鎖脂肪酸産生菌である *Fusicatenibacter* 属, *Faecalibacterium* 属, *Blautia* 属の減少が症状進行を加速させる可能性を示しました。今後は早期パーキンソン病患者で腸内細菌叢を正常化する、あるいは不足する腸内代謝産物を補う治療介入を行うことで症状進行を遅らせるような基礎研究・臨床研究に繋げていくことが期待されます。

4. 用語説明

- *1 腸内細菌叢: 以前は腸内フローラとも呼ばれた。主に大腸に生息する細菌の集合体。
- *2 ランダムフォレストモデル: 機械学習アルゴリズムのひとつ。効率よく2群を判別するモデルを作ることができる。
- *3 短鎖脂肪酸(short chain fatty acids): 腸内細菌が食物繊維を消化する際に、ヒトの場合、酢酸、プロピオン酸、酪酸が産生され、これらを短鎖脂肪酸と呼ぶ。短鎖脂肪酸はエネルギー源として利用されるとともに、異常な免疫応答を抑制するなどの生体調節機能を有している。
- *4 ムチン(mucin): 動物の上皮細胞から分泌される粘液の主成分。糖タンパクの混合物である。腸管において杯細胞から分泌され粘膜表面を物理的に外的刺激から保護している。
- *5 α -シヌクレイン(α -synuclein): 神経組織中にみられる機能不明のタンパク質である。このタンパク質の細胞内異常蓄積がパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の原因とされている。
- *6 腸管神経叢: 腸管壁の外側にある細かい自律神経のネットワーク。
- *7 プリオン: 感染するタンパク質とも呼ばれる。凝集体を形成した異常タンパク質が正常なタンパク質を異常な凝集体に変えることができる。

5. 発表雑誌

掲雑誌名: npj Parkinson's Disease

論文タイトル: Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease

著者: Hiroshi Nishiwaki¹, Mikako Ito¹, Tomonari Hamaguchi¹, Tetsuya Maeda², Kenichi Kashihara³, Yoshio Tsuboi⁴, Jun Ueyama⁵, Takumi Yoshida⁶, Hiroyuki Hanada⁷, Ichiro Takeuchi^{6,7}, Masahisa Katsuno⁸, Masaaki Hirayama^{5,*}, Kinji Ohno^{1,*}

所属名:

¹Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan

³Department of Neurology, Okayama Kyokuto Hospital, Okayama, Japan

⁴Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

⁵Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁶Department of Computer Science, Nagoya Institute of Technology, Nagoya, Japan

⁷Center for Advanced Intelligence Project, RIKEN, Tokyo, Japan

⁸Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

*Corresponding authors

DOI : 10.1038/s41531-022-00328-5

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/npj_220601en.pdf