

腸内細菌の改善が認知症を予防する可能性： 腸内細菌コリンセラ属やビフィズス菌が レビー小体型認知症の発症に関係することを発見

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・木村 宏）・オミックス医療科学准教授・平山正昭、神経遺伝情報学教授・大野欽司、同助教・西脇寛らの研究グループは、岡山能神経内科クリニック院長・柏原健一、岩手医科大学神経内科老年科学教授・前田哲也、福岡大学能神経内科学教授・坪井義夫らとともに、腸内細菌コリンセラ属やビフィズス菌がレビー小体病^{※1}の一つであるレビー小体型認知症^{※2}の発症に関係する可能性があることを発見しました。

レビー小体型認知症(DLB)は、アルツハイマー病について多い認知症であり、パーキンソン病^{※3}(PD)とほぼ同等の高齢者罹患率で、幻覚などの陽性症状が社会問題となっています。DLBはPDやレム睡眠行動異常症^{※4}(RBD)と類縁疾患で脳の中に α シヌクレインが蓄積することで発症します。研究グループは、腸管神経叢の変化により異常蓄積した α シヌクレインがプリオンの性質を有し、迷走神経背側核から青斑核、黒質に進展しRBDやPDを発症する可能性を明らかにしてきました(Mov Disord 35:1626,2020; mSystems 5:e00797-20,2020; npj Parkinson's Dis 8:65,2021)。

今回本研究グループは、DLB、PD、RBD患者278人の腸内細菌叢と糞便胆汁酸を解析しました。その結果、短鎖脂肪酸(SCFA)を産生する腸内細菌が低下し、腸の粘膜を分解する *Akkermancia*^{※5}が上昇する特徴がPD患者とDLB患者において共通して認められました。しかし、PDでは変化がなかった *Ruminococcus torques*^{※6}と *Collinsella*^{※7}がDLBで増加していました。また、DLBとPDを区別するランダムフォレストモデル^{※8}では腸管透過性を抑制する *Ruminococcus torques*と *Collinsella*の高値と、アルツハイマー病においても観察される *Bifidobacterium*^{※9}の低値がDLBの特徴であることがわかりました。*Ruminococcus torques*と *Collinsella*は主要な二次胆汁酸産生菌であることから、糞便中の胆汁酸を定量したところ、DLBではウルソデオキシコール酸(UDCA)の産生が高いことがわかりました。したがって、これらの細菌およびその代謝産物は、DLBの発症と進行に関わる可能性があると思われます。

本研究成果は「npj Parkinson's Disease」(2022年12月9日オンライン版)に掲載されました。

ポイント

- レビー小体病、パーキンソン病、レム睡眠行動異常症の患者278人の腸内細菌叢と糞便胆汁酸を解析することで認知症症状の発症に関連するコリンセラ属やビフィズス菌といった腸内細菌を特定した。
- レビー小体病とパーキンソン病共通の腸内細菌が存在する一方、認知症から発症するタイプのレビー小体型認知症と運動症状から発症するタイプのパーキンソン病を区別する細菌が明らかになった。
- アルツハイマー病とレビー小体型認知症に共通して関係する細菌が明らかになり、認知症の発症に共通した腸内細菌が関与する可能性が示唆された。
- これらの細菌およびその代謝産物の調節は、神経変性疾患の発症と進行を遅らせる可能性があり、腸内細菌叢の改善や関連した代謝産物の投与が認知症治療の足がかりとなる。

1. 背景

日本は超高齢化社会を迎えています。生活習慣病は予防が最重要であり、脳血管障害は、糖尿病・高血圧のコントロールや、食事・運動など生活習慣の改善により発症率を抑制することができます。がん疾患に関しても適切な治療法が確立されつつあります。しかし、神経変性疾患、特に認知に関する疾患は異常タンパク質の蓄積などが原因とされ加齢とともに増加し根本的な治療法がありません。特に DLB は、アルツハイマー病について多い認知症であり、PD とほぼ同等の高齢者罹患率で、幻覚などの陽性症状が社会問題となっています。DLB は認知症の約 20%を占め、アルツハイマー型認知症に次いで多い認知症です。DLB と PD は、神経細胞内の α シヌクレイン線維の異常凝集(レビー小体)を特徴とします。Braak は、異常な α シヌクレイン線維が迷走神経の孤束核から始まり、徐々に黒質へ上昇するという画期的な仮説を提唱しました。PD 患者は運動症状発現の 20 年、10 年、5 年前に便秘、RBD、うつ病を発症することから、消化管から異常なタンパク質が上行することでパーキンソン病が起きると報告しています。この仮説から、本研究グループは腸管神経叢の変化が異常蓄積した α シヌクレインが プリオンの性質を有し、迷走神経背側核から青斑核、黒質に進展し RBD や PD を発症する可能性を明らかにしてきました (*Mov Disord* 35:1626,2020; *mSystems* 5:e00797-20,2020; *npj Parkinson's Dis* 8:65,2021)。しかし、DLB と PD では、認知症の発症のタイミングが異なります。PD では、運動症状が開始してから、10 年以上経ってから幻覚妄想などの精神症状を発症します。認知症を伴ったパーキンソン病(PDD)の精神症状は DLB と区別できません。さらに、この二つの疾患は剖検例では病理学的に本質的な違いはありません。したがって未同定の因子によって DLB と PD は区別されるはずで、そこで認知発症に関する腸内細菌叢の関与を検討するため DLB と PD 違いに関わる細菌や代謝産物を調べました。

2. 研究成果

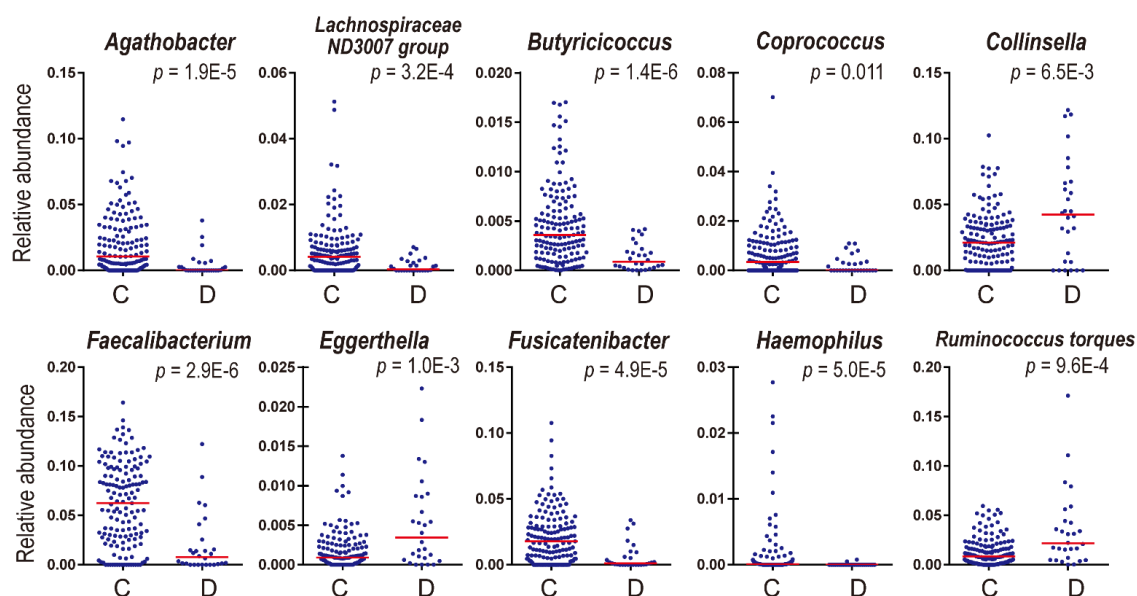


図1 健常者(C)に比して DLB (D)で有意に変化した 10 種類の腸内細菌 (属レベル)

本研究では、PD 患者 224 人、RBD 患者 26 人、DLB 患者 28 人、健常者 147 人から糞便サンプルを提供いただき、その中に含まれる腸内細菌叢と糞便胆汁酸を解析しました。DLB と健常者を比較したところ、3 種類の腸内細菌が DLB で増加しており、7 種類の腸内細菌が DLB 患者で

低下していました(図 1)。DLB で低下していた腸内細菌の多くは短鎖脂肪酸(SCFA)産生菌でした。SCFA 産生菌の低下は PD でもみられます。DLB で増加していた腸内細菌のうち *Collinsella* と *Ruminococcus torques* の増加は PD では見とられず DLB に特有の変化でした。

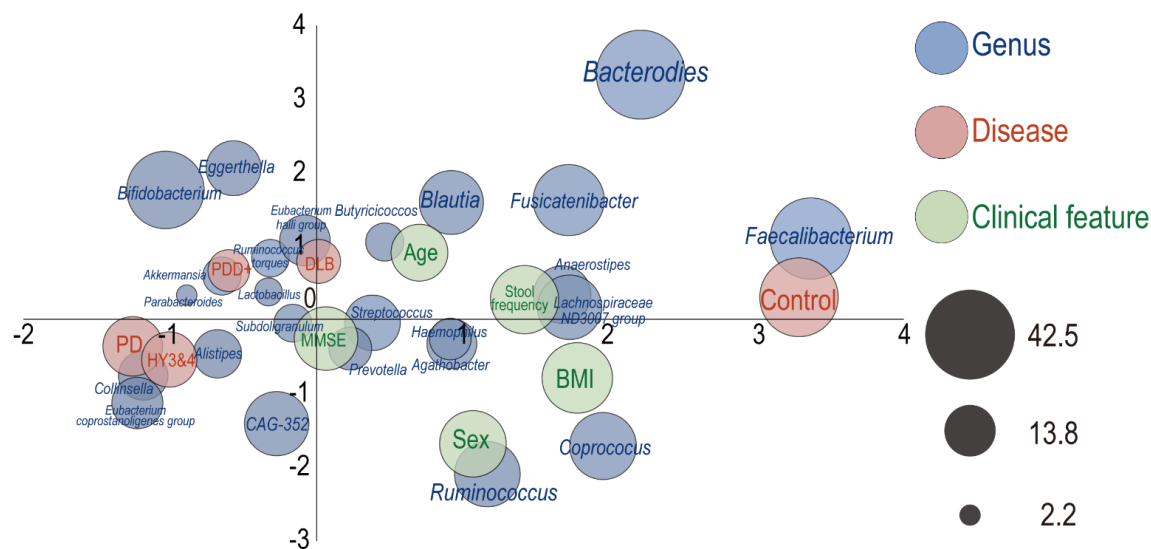


図 2 tmap による統合トポロジー解析

また、今回の研究で使ったデータを使い、臨床症状・疾患名・腸内細菌を同一平面上にマッピングする統合トポロジー解析 tmap^{※10}を行いました。この解析により、対照群は短鎖脂肪酸(SCFA)を産生する *Faecalibacterium* に密接に位置し、健常者では SCFA 産生菌が豊富であることがわかりました(図 2)。また、PDD+(DLB は認知症を伴ったパーキンソン病)と HY3&4 (パーキンソン病重症度 3 と 4、1 が最も軽症で 5 が最も重症)の近くに位置しました(図 2)。同様に主座標解析^{※11}(PCoA)で疾患ごとに腸内細菌叢を 2 次元座標にプロットしましたが、同様に PDD+と HY3&4 は近傍に位置しました。

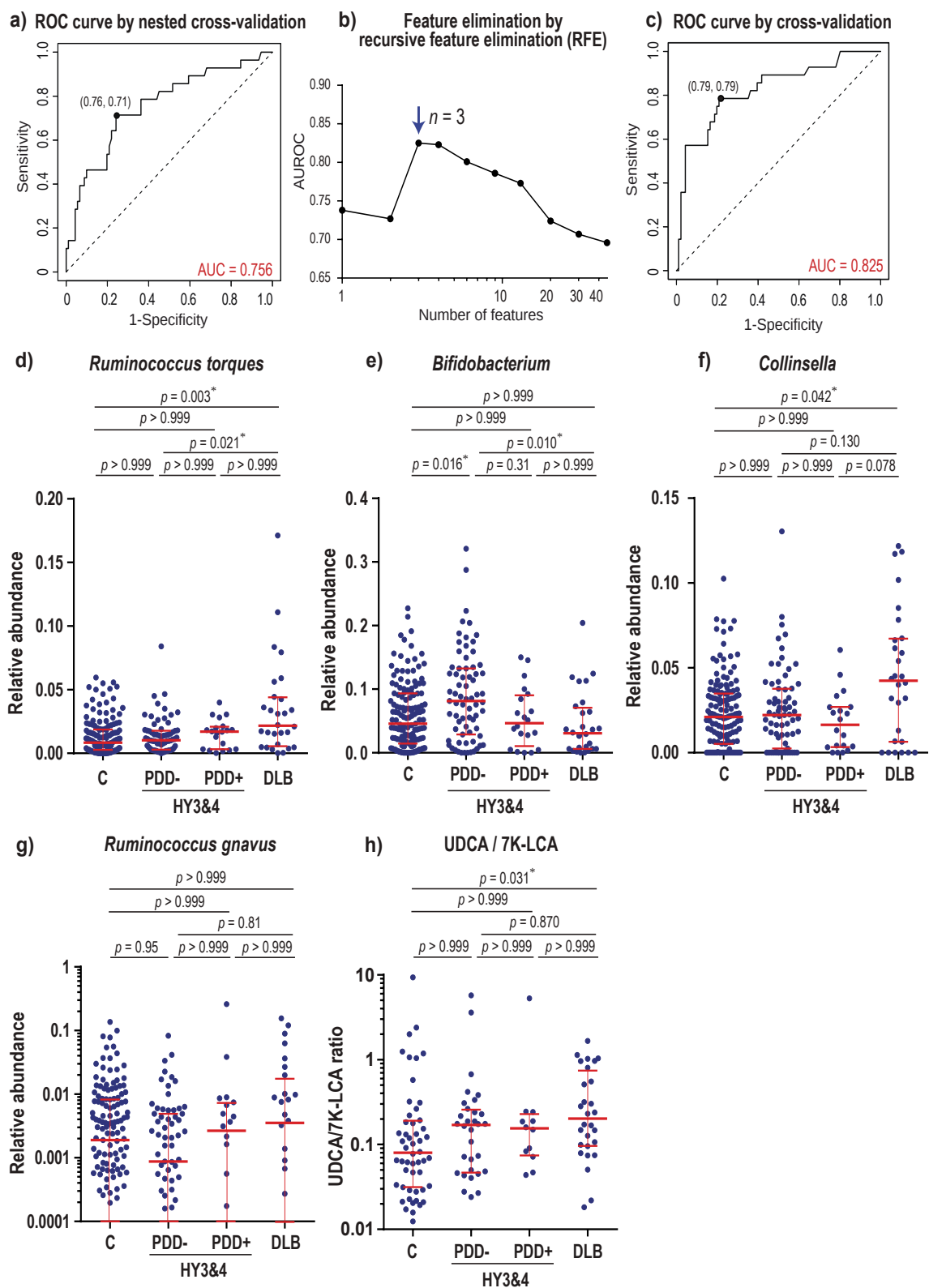
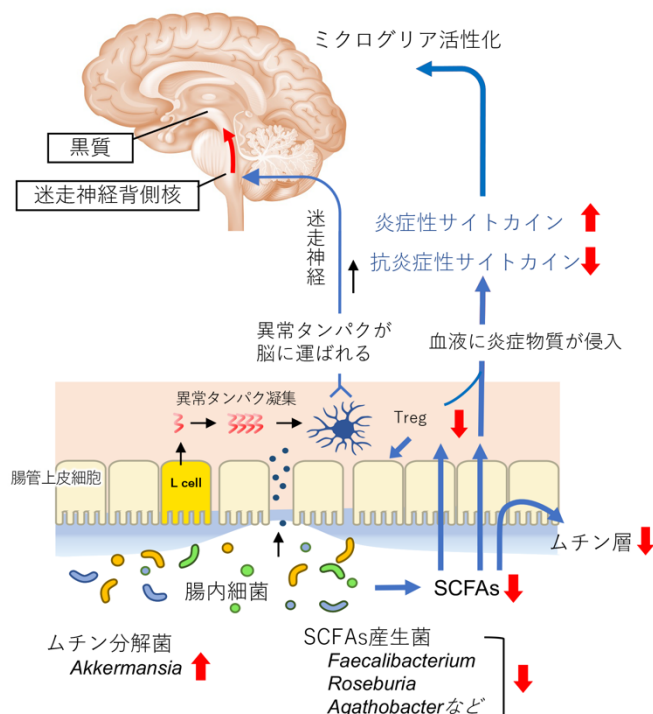


図 3 DLB(レビー小体型認知症)と HY3&4(パーキンソン病重症度 3 と 4)区別する
ランダムフォレストモデル

さらに、DLB で特異的に変化した細菌を特定するために、DLB と HY3&4 を区別するランダムフォレストモデルを作成しました。過学習がない条件で DLB と HY3&4 を区別するモデルの受信者動作特性曲線(ROC)の曲線下面積(AUC)は 0.756 (Fig. 3a)でした。AUC 0.5 が判別能ゼロの判別器で、AUC 1.0 が理想的な判別器です。また、モデル作成に用いる腸内細菌を徐々に減らしていったところ、*Ruminococcus torques*、*Bifidobacterium*、*Collinsella* の 3 属によって最大の ROC のモデルを作成できました (Fig. 3b)。事実、DLB と HY3&4 で異なる腸内細菌を順に並べたところ *Ruminococcus torques*、*Bifidobacterium*、*Collinsella* はそれぞれ 1 位、3 位、7 位でした。*Ruminococcus torques*、*Bifidobacterium*、*Collinsella* の 3 属の相対量を、コントロール、HY3&4 の PDD-(認知症を伴わない PD)、HY3&4 の PDD+(認知症を伴う PD)、DLB で比較すると、(i) *Ruminococcus torques* はコントロールに比べて DLB で増加し、(ii) *Bifidobacterium* は PDD-に比べて DLB で減少し、(iii) *Collinsella* はコントロールに比べて DLB で増加しました (図 3def)。*Ruminococcus torques*、*Collinsella*、*Ruminococcus gnavus* の 3 属は、KEGG と UniRef90 によると 7 β -hydroxysteroid dehydrogenase (7BHD) を持ちます。7BHD は、7-ketolithocholic acid (7K-LCA)から二次胆汁酸 ursodeoxycholic acid (UDCA)を作る酵素です。そのために糞便中の UDCA と 7K-LCA を定量し、UDCA/7K-LCA の比率を算出し、7BHD の活性を推定しました。UDCA/7K-LCA 比は、対照群に比べ DLB で有意に増加しました (図 3h)。



レビー小体型認知症にユニークな病態

- ・ パーキンソン病の原因となる中脳黒質の炎症をレビー小体型認知症特有の細菌が抑制!?
- ・ ビフィズス菌の低下による認知症の増悪

レビー小体型認知症とパーキンソン病に共通する病態

- ・ 迷走神経を介した異常タンパク質の侵入
- ・ 神経炎症の誘導

レビー小体型認知症とパーキンソン病における腸内細菌の異常

健常者に比べて DLB で減少した細菌はすべて SCFA 産生菌でした。SCFA 産生菌の減少は、PD、アルツハイマー病、および ALS で繰り返し報告されており、神経変性疾患における共通の特徴であると思われます。SCFA は腸管ムチン層を増加させ、ヒストン脱アセチル化酵素を抑制することにより制御性 T 細胞(Treg)数を増やします。また、SCFA は Treg を介することなく神経炎症を抑制します。DLB における SCFA 産生菌の低下が神経炎症を増悪させていると思われます。一方、*Ruminococcus torques* と *Collinsella* の増加と *Bifidobacterium* の低下が DLB を HY3&4 から判別する重要な腸内細菌であることを明らかにしました。*Ruminococcus torques* と *Collinsella* は二次胆汁酸を作る主要な腸内細菌であり、便中の二次胆汁酸(UDCA)/一次胆汁酸(7K-LCA)比は、対照群に比べ DLB で有意に増加しました。UDCA は、抗酸化作用、抗アポトーシス作用を有します。UDCA の増加は、DLB の発症において、PD の原因となる中脳黒質の炎症によるドーパミン作動性細胞死を軽減する可能性があります。つまり、DLB における UDCA の増加は PD による運動症状の発症を抑制する可能性があります。このことは、DLB の発症年齢が PD に比べて遅いことの説明にもなると思われます(上図)。また、ビフィズス菌の減少はアルツハイマー病においても観察され、PD においては症状を急速に悪化させる予測因子となることを本研究グループは報告しました。DLB および PDD+におけるビフィズス菌の減少は、脳由来神経栄養因子(BDNF)の減少を介して認知機能の低下と因果関係がある可能性があります。

3. 今後の展開

この研究の独自性は、現在までパーキンソン病における腸内細菌叢の異常は、病態を進展させる方向に働くことのみに注目されていたのに対して、病態抑制をする細菌叢が存在することを明らかにしたことです。DLB の発症病態と比較するとことでなぜ DLB が運動症状を先に起こさず、認知症状から発症するかを解明する一助となったと考えます。しかし、腸内細菌の多くはまだその機能が明らかになっていません。したがって、今回も二次胆汁酸代謝のみに焦点を絞りました。今後は、ショットガンメタゲノム解析^{※12}で網羅的な腸内細菌叢遺伝子解析を行い腸内細菌の機能遺伝子にどのような違いがあるかを検討することが必要です。異常タンパクの脳への伝播と脳内での拡散を抑制することで疾患修飾を行うことができます。このことは、現在までと全く異なった創薬への道を開く可能性があります。

4. 用語説明

※1 レビー小体病：異常 α シヌクレインの脳への沈着が認知症状運動症状を引き起こすとされている一群の疾患。パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、レム睡眠行動異常症が含まれる。

※2 レビー小体型認知症：注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動や繰り返される幻視を特徴とする認知症。アルツハイマー病と異なり初期には記憶障害は伴わないことが多い。2000 年代から注目されるようになった認知症であるが、アルツハイマー病について 2 番目に多い認知症である。妄想、過度の日中の眠気など介護に難渋することが多い。数年以内にパーキンソン症状が出現する。

※3 パーキンソン病：運動緩慢が出現し、固縮もしくは静止時振戦がみられる神経変性疾患。高齢になるほど発症しやすく、70 歳以上では 100 人に一人が発症するとされている。発症初期には、運動症状だけであるが、10 年以上経過すると幻覚などの精神症状が出現しやすい。

※4 レム睡眠行動異常症：レム睡眠時に全身の筋肉の弛緩が起こらないために、夢の中での行動がそのまま現実の行動となって現れる疾患。大声で寝言を言ったり、腕を上げて何かを探すしぐさをしたり、殴る、蹴るなどの激しい動作がみられる。一部が、レビー小体病に移行する。

※5 *Akkermancia* : *Verrucomicrobia* 門に属するグラム陰性の偏性嫌気性細菌。腸管粘膜のムチン（糖タンパク質）を唯一の炭素・窒素源として利用する細菌。肥満やⅡ型糖尿病に対する改善効果が示されるとする報告がある一方、多くの疾患で増加することからその役割の評価が現在も分かれている。

※6 *Ruminococcus torques* : *Firmicutes* 門に属する大腸の細胞表面ムチンを構成するムチン 2（MUC2）を最も効率的に分解する細菌。腸管透過性を増加させる可能性がある。しかし、胆汁酸を産生することで腸の炎症を抑制する可能性もあり、十分にはその機能が解明されていない。

※7 *Collinsella* : グラム陽性の偏性嫌気性菌でビフィズス菌と同様 *Actinomycetota* 門に属する。過敏性腸症候群の患者においては本菌の菌数が少ないことが報告されている。しかし、本菌の生理作用については未だ明らかになっていない。

※8 ランダムフォレストモデル：機械学習のアルゴリズムのひとつで、決定木による複数の弱学習器を統合させて汎化能力を向上させる。

※9 *Bifidobacterium* : *Actinomycetota* 門に属する偏性嫌気性桿菌。いわゆる善玉菌としてプロバイオティクスに用いられることが多い。グルコースから乳酸と酢酸を産生することで、他の細菌の増殖を抑制させる。

※10 統合トポロジー解析 tmap：臨床データや細菌叢データのネットワーク解析を行うツール。メタデータやマイクロバイームの特徴間の相互関係を SAFE スコアに基づき特徴付けるために、ランキング、順序付け、共強化分析を実行する。(DOI 10.1186/s13059-019-1871-4)

※11 主座標解析(PcoA)：主成分分析(PCA)に類似した統計解析手法。PCA はユークリッド距離なるべく保ちながら低次元に落とす方法であるが、主座標分析はユークリッド距離だけでなく、他の距離や類似度が使えるために、細菌叢解析で使用されることが多い。

※12 ショットガンメタゲノム解析：ショートリードの次世代シーケンサーを用いて、DNA の塩基配列を大量かつ迅速に読み細菌の機能遺伝子を網羅的に解析する手法。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：npj Parkinson's Disease 8(1): 169, 2022

論文タイトル：Gut microbiota in dementia with Lewy bodies

著者・所属：

Hiroshi Nishiwaki¹, Jun Ueyama², Kenichi Kashiwara^{3,4}, Mikako Ito¹, Tomonari Hamaguchi¹, Tetsuya Maeda⁵, Yoshio Tsuboi⁶, Masahisa Katsuno⁷, Masaaki Hirayama^{2,*}, Kinji Ohno^{1,*}

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

²Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

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

⁴Okayama Neurology Clinic, Okayama, Japan

⁵Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan

⁶Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

⁷Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

*Co-corresponding authors

<https://www.nature.com/articles/s41531-022-00428-2>

DOI : 10.1038/s41531-022-00428-2

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/npj_221213en.pdf