

2023年6月28日

報道関係者各位

シンバイオシス・ソリューションズ株式会社

**軽度認知障害（MCI）に関連する腸内細菌叢の異常を解明、
腸内細菌叢の組成データを用いた
MCI の診断（リスクの推定）方法を開発**
— 認知症を予防する新たなアプローチの実現も視野に —
国際学術誌『*Biomedicines*』に掲載

当社は、腸内細菌叢と疾病の関連性に関する研究と、腸内細菌叢の制御による疾病の予防・改善方法に関する研究・開発に取り組んでいます。このたび、軽度認知障害（mild cognitive impairment, MCI）と腸内細菌叢の関連について、お茶の水健康長寿クリニック及びあしかりクリニックと共同研究を行い、MCI 罹患者群の腸内細菌叢の特徴から MCI に関連する腸内細菌叢の異常（dysbiosis）を解明し、腸内細菌叢の組成データを用いた新たな MCI の診断（リスクの推定）方法を開発しました。

本研究によって、MCI に関連する dysbiosis の全体像が明らかとなったことから、MCI の発症・進行のメカニズムの理解、治療や予防方法の研究・開発が大きく進展することが期待されます。また、新たに開発した MCI の診断（リスクの推定）方法を用いることによって、MCI 罹患者や MCI リスクが高い人を簡便かつ効率的にスクリーニングすることが可能となります。本研究の成果は MCI から認知症への進行を防ぐことによって認知症を予防するという新たなアプローチの実現につながるものです。

本研究成果は、国際学術誌『*Biomedicines*』（2023年6月22日付）に掲載されました。

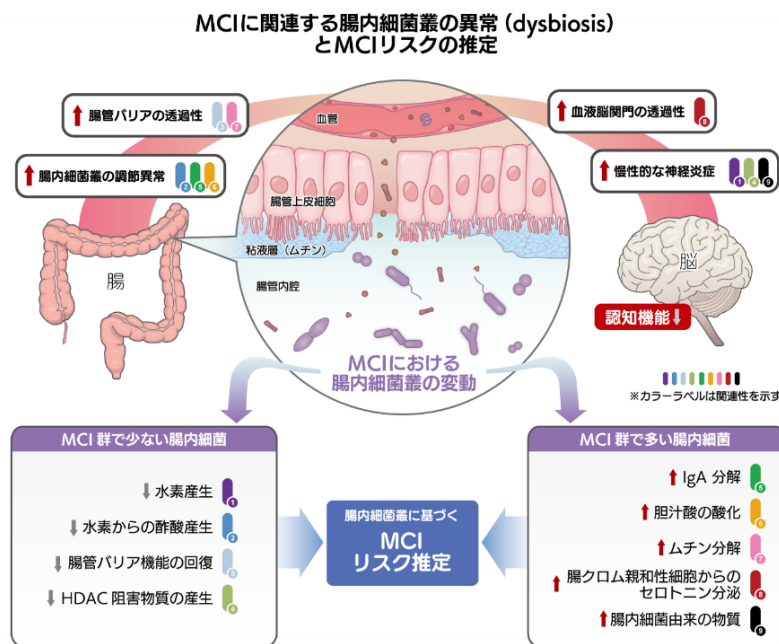


図 1：軽度認知障害（MCI）に関連する腸内細菌叢の異常（dysbiosis）の概要と MCI リスクの推定

■研究概要

当社の畑山らの研究チームは、認知機能が腸内細菌叢の影響を受ける可能性を検証するため、MCIと腸内細菌叢の関連性について研究を行いました。より具体的には、70代日本人のMCI群と、疾病に罹患していない対照群との腸内細菌叢を調べ、MCIと腸内細菌叢との関連性について調査しました。調査にあたっては、性別を考慮し、男女別に比較を行いました。その結果、男女に共通して、MCI群に多い腸内細菌の分類群として *Clostridium_XVIII*、*Eggerthella*、*Erysipelatoclostridium*、*Flavonifractor*、および *Ruminococcus 2* が、MCI群に少ない分類群として *Megasphaera*、*Oscillibacter*、*Prevotella*、*Roseburia*、および *Victivallis* が観察されました。これらの腸内細菌についての既知の特徴から、MCI群の腸内細菌叢の構成は、腸内細菌叢の調節異常、腸管バリアの透過性増大、血液脳関門の透過性増大、および慢性神経炎症の亢進を引き起こし、その異常が長期間持続することによって最終的に認知機能低下につながるというメカニズムが導き出されました（図1）。

さらに、本研究では、上記のようなMCI群の腸内細菌叢の特徴に基づき、腸内細菌叢データを用いたMCIの診断（リスクの推定）方法を新たに開発しました。これによってMCI罹患者とMCIではない健康者を高い精度で判別できることを示しました。

■背景

軽度認知障害（MCI）の有病率は、高齢者が高く、男性に高い傾向があることが知られています。MCIでは認知機能の低下はありますが、正常な認知と認知症の中間状態であり、まだ認知症ではありません。しかし、MCI罹患者は認知症に進行するリスクが高いことが知られています。認知症は、一度発症すると治療が困難ですが、MCIでは正常な認知機能に戻る場合があります。このため、MCI罹患患者への適切な介入を行うことができれば、認知機能の改善、または認知症への進行を抑制できる可能性があります。そのためには、早期にMCI罹患患者やMCIリスクが高い人を発見することが重要です。また、効果的な治療や予防のためにはMCIの発症・進行のメカニズムの理解が不可欠です。

いくつかの先行研究ではMCIと腸内細菌叢^{*1}の関連が示唆されていましたが、その詳細を理解するためにはさらなる研究が必要でした。また、そのほとんどは男女混合の集団を解析対象としており、性別を考慮した解析は行われていませんでした。

これまでに、当社の研究チームにより日本人の腸内細菌叢には性差が存在することが報告されています（*Biomedicines*. 2023, 11:376）。これに加えて、性別がMCIの危険因子に含まれることから、MCIと腸内細菌叢の関連性についての研究は性別を考慮して行うことが望ましいと考えられました。そこで本研究では、性別を考慮したうえでMCIと腸内細菌叢の関連について調査を行いました。

■研究方法と成果

研究チームは、70代日本人のMCI群（男性11名、女性18名）と疾病に罹患していない対照群（男性17名、女性23名）の腸内細菌叢を比較することにより、MCIと腸内細菌叢の関連性を調査しました。各被験者の腸内細菌叢は、便検体から得られた腸内細菌の16S rRNA遺伝子配列^{*2}のデータを次世代シーケンサー^{*3}を用いて解析することで決定しました。

今回の調査では、はじめに男女混合の全体集団を対象として、MCI群と対照群の間で違いがある腸内細菌を特定しました。その結果、MCI群に多い腸内細菌として18分類群が（図2、男女混合、赤色）、MCI群に少ない腸内細菌として12分類群が観察されました（図2、男女混合、青色）。

しかしながら、腸内細菌叢には性差が存在することから、MCIに関連する腸内細菌は男女で異なる可能性があります。男女混合の全体集団を対象とした解析では性別に関連した結果を観察することはできないため、男女別の解析も行いMCI群と対照群の腸内細菌叢の比較を実施しました。

その結果、男性では MCI 群に多い腸内細菌として 16 分類群が (図 2、男性、赤色)、MCI 群に少ない腸内細菌として 14 分類群が観察されました (図 2、男性、青色)。女性では MCI 群に多い腸内細菌として 32 分類群が (図 2、女性、赤色)、MCI 群に少ない腸内細菌として 19 分類群が観察されました (図 2、女性、青色)。男性で観察された MCI に関連する分類群のうち、男女混合の結果と一致したものは 11 分類群ありました。一方、女性で観察された MCI に関連する分類群のうち、男女混合の結果と一致したものは 29 分類群ありました。このことから、男女混合で観察された MCI に関連する分類群は、女性の影響を強く受けたものであることが示唆されました。

分類群 (属レベル)	男女混合	男性	女性	分類群 (属レベル)	男女混合	男性	女性	効果量
<i>Clostridium_XVIII</i>	0.538 *	0.685 *	0.452 *	<i>Parasutterella</i>	0.112	0.225	0.029	
<i>Erysipelatoclostridium</i>	0.537 *	0.307	0.660 *	<i>Clostridium_IV</i>	0.111	-0.018	0.226	
<i>Ruminococcus_2</i>	0.474 *	0.240	0.602 *	<i>Massilimicrobiota</i>	0.101	-0.099	0.271	0.8
<i>Flavonifractor</i>	0.467 *	0.232	0.640 *	<i>Adlercreutzia</i>	0.088	0.204	0.009	0.6
<i>Enterocloster</i>	0.454 *	0.109	0.660 *	<i>Ihubacter</i>	0.062	-0.160	0.205	0.4
<i>Ruthenibacterium</i>	0.395 *	0.044	0.661 *	<i>Akkermansia</i>	0.059	-0.256	0.205	0.2
<i>Eggerthella</i>	0.383 *	0.253	0.458 *	<i>Coprobacillus</i>	0.045	-0.270	0.217	
<i>Anaerotrignum</i>	0.381 *	0.132	0.623 *	<i>Anaerotruncus</i>	0.038	-0.239	0.212	-0.2
<i>Dysosmobacter</i>	0.364 *	0.085	0.580 *	<i>Lawsonibacter</i>	0.032	-0.247	0.197	-0.4
<i>Sellimonas</i>	0.315	0.089	0.454	<i>Anaerostipes</i>	-0.024	0.237	-0.328	-0.6
<i>Intestinimonas</i>	0.295	0.037	0.472 *	<i>Bifidobacterium</i>	-0.077	0.263	-0.355	-0.8
<i>Romboutsia</i>	0.277	0.012	0.512 *	<i>Lactococcus</i>	-0.109	0.092	-0.258	
<i>Bacteroides</i>	0.256	0.069	0.401	<i>Dialister</i>	-0.119	-0.277	-0.043	
<i>Fusobacterium</i>	0.232	0.199	0.275	<i>Holdemanella</i>	-0.129	-0.028	-0.262	
<i>Frisingicoccus</i>	0.225	-0.016	0.397	<i>Clostridium_XIVb</i>	-0.148	0.003	-0.257	
<i>Gordonibacter</i>	0.224	0.023	0.362	<i>Megamonas</i>	-0.150	-0.038	-0.232	
<i>Neglecta</i>	0.215	-0.001	0.330	<i>Ruminococcus</i>	-0.168	-0.553	-0.033	
<i>Blautia</i>	0.201	0.172	0.239	<i>Leuconostoc</i>	-0.175	-0.102	-0.320	
<i>Parabacteroides</i>	0.194	0.130	0.263	<i>Veillonella</i>	-0.180	0.209	-0.466 *	
<i>Merdimonas</i>	0.187	0.225	0.231	<i>Slackia</i>	-0.211	-0.080	-0.340	
<i>Intestinibacter</i>	0.187	0.356	0.094	<i>Sutterella</i>	-0.214	0.029	-0.410	
<i>Faecalicatena</i>	0.180	0.207	0.129	<i>Catenibacterium</i>	-0.215	-0.280	-0.177	
<i>Negativibacillus</i>	0.179	0.090	0.288	<i>Ligilactobacillus</i>	-0.237	-0.145	-0.298	
<i>Eisenbergiella</i>	0.177	-0.213	0.482	<i>Coprococcus</i>	-0.254	-0.114	-0.356	
<i>Fournierella</i>	0.171	0.263	0.107	<i>Victivallis</i>	-0.273	-0.377	-0.206	
<i>Streptococcus</i>	0.151	0.474	-0.027	<i>Paraprevotella</i>	-0.281	-0.122	-0.306	
<i>Turicibacter</i>	0.151	-0.373	0.547 *	<i>Megasphaera</i>	-0.282	-0.229	-0.333	
<i>Anaeromassilibacillus</i>	0.151	0.084	0.200	<i>Oscillibacter</i>	-0.314	-0.248	-0.348	
<i>Hungatella</i>	0.149	-0.200	0.386	<i>Agathobacter</i>	-0.368 *	-0.181	-0.567 *	
<i>Rothia</i>	0.130	0.543 *	-0.157	<i>Prevotella</i>	-0.399	-0.261	-0.496	
<i>Clostridium_XIVa</i>	0.127	0.003	0.262	<i>Roseburia</i>	-0.401 *	-0.442	-0.433 *	

図 2 : MCI に関連する腸内細菌 (分類群、菌属レベル)

ALDEx2^{※4}の効果量^{※5}が 0.2 を超える値を示した分類群 (MCI 群に多い分類群と定義) と -0.2 を下回る値を示した分類群 (MCI 群に少ない分類群と定義) をそれぞれ値に応じた赤と青のグラデーションで示す。男女混合、男性、及び女性の集団を対象に MCI 群と対照群の腸内細菌叢を比較した結果を示す。アスタリスクは、ウィルコクソン順位和検定の *p* 値が 0.05 未満であることを示す。

男女別の解析では、男女混合の解析では観察されなかった複数の腸内細菌が MCI に関連する腸内細菌として観察されました。また、男女で MCI との関連性が相反する腸内細菌も存在し、性別によって MCI に関連する腸内細菌には違いがあることが示唆されました。本研究では、男女別の解析により、男女混合での解析のみでは見落とされる性別に関連した腸内細菌叢の情報を得ることができました。

男女混合および男女別の解析に共通して、*Clostridium_XVIII*、*Eggerthella*、*Erysipelatoclostridium*、*Flavonifractor*、および *Ruminococcus_2* が MCI 群に多い腸内細菌の分類群として、*Megasphaera*、*Oscillibacter*、*Prevotella*、*Roseburia*、および *Victivallis* が MCI 群に少ない腸内細菌として観察されました。これらの腸内細菌をはじめ、本研究で明らかとなった MCI に関連する腸内細菌について既知の特徴を調査した結果、MCI に関連する腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) の全体像が明らかとなりました。それは、次のようにまとめることができます (その連関図を図 3 に示します)。

MCI に関連する腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) とその作用

- 水素産生菌 (*Roseburia*, *Megasphaera*, *Victivallis*, *Ruminococcus*, および *Agathobacter*) の減少、低水素濃度環境で胆汁酸の酸化を行う細菌 (*Eggerthella*) の増加が、腸内細菌叢の調節異常につながる。
- 水素産生菌の減少が、間接的に腸内細菌により産生される酢酸の減少を招き、腸管内の pH 上昇などを引き起こし、腸内細菌叢の調節異常につながる。
- 抗体 (IgA) を分解する IgA プロテアーゼ産生菌 (*Erysipelatoclostridium*) の増加、および腸内トリプシンの分解を介して IgA を保護する細菌 (*Paraprevotella*) の減少が、腸内細菌叢の調節異常および腸管上皮細胞の炎症亢進につながる。
- 腸管上皮細胞を保護する粘液成分 (ムチン) の分解に関連する細菌 (*Clostridium_XVIII* と *Ruminococcus 2*) の増加、および腸管バリア機能保護に関連する細菌 (*Roseburia*) の減少が、腸管バリアの透過性増大につながる。
- 腸のセロトニン分泌を促進する細菌 (*Erysipelatoclostridium*) の増加が、血液脳関門の透過性増大につながる。
- 腸内細菌叢の調節異常によって増加する腸内細菌の分類群は男女で異なるが、それらは炎症の要因となる。
- がん、大腸炎、心血管および神経変性疾患などのさまざまな障害に関与するヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) に対する阻害物質である吉草酸やプロピオン酸、酪酸の産生菌 (吉草酸産生菌: *Oscillibacter* および *Megasphaera*, プロピオン酸および酪酸の産生菌: *Roseburia* など) の減少が、過剰な HDAC 活性によるエピジェネティックな制御異常を引き起こし、神経炎症の亢進につながる。
- 水素産生菌の減少が、水素の活性酸素種 (ヒドロキシラジカル) の除去能低下を引き起こし、慢性炎症の亢進につながる。

これらの MCI 群に特徴的な腸内細菌叢の dysbiosis が、腸内細菌叢の調節異常、腸管バリアの透過性増大、血液脳関門の透過性増大、および慢性神経炎症の亢進を引き起こし、その異常が長期間持続することによって最終的に認知機能の低下につながる。

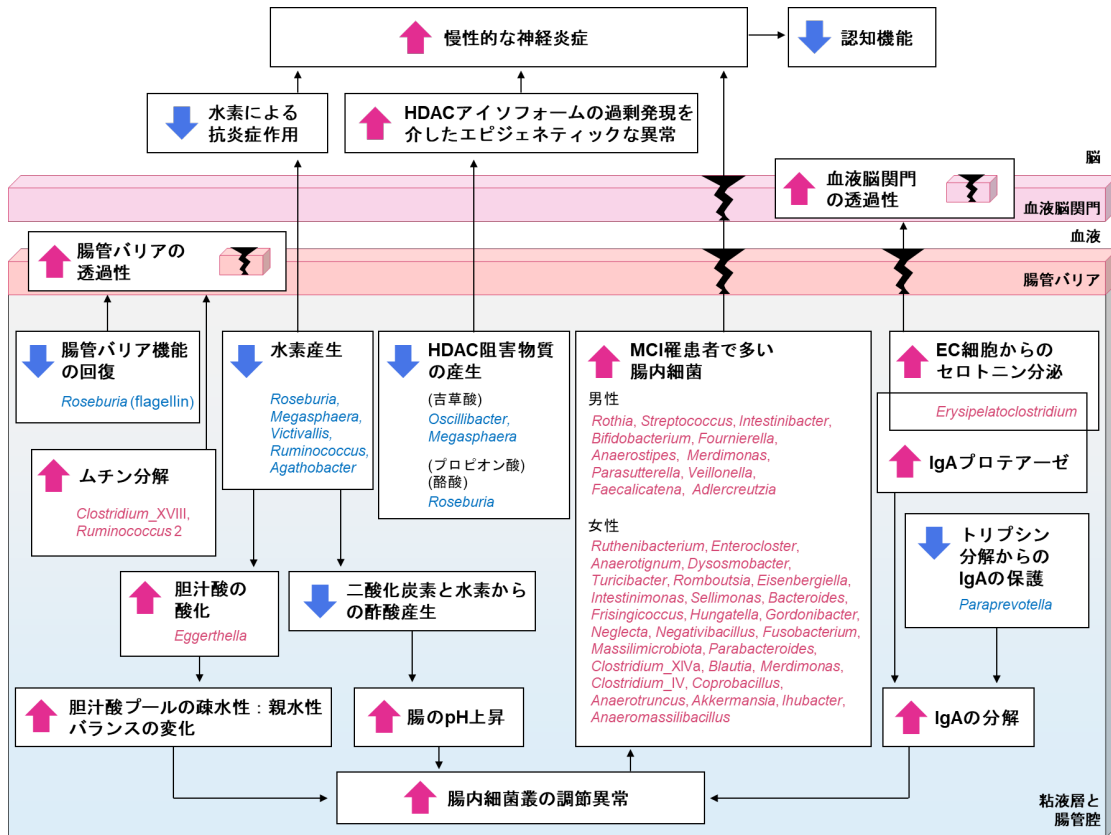


図 3: MCI 罹患患者における腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) とその作用の連関図

青字の腸内細菌 (分類群) は疾病に罹患していない対照群と比較して MCI 群に少ない分類群、赤字の分類群は MCI 群に多い分類群を示す。赤い矢印は増大、青い矢印は減少を示す。黒い矢印は関係性の方向を示す。EC 細胞: enterochromaffin cells (腸クロム親和性細胞)。

これまでに当社の研究チームにより、腸内細菌叢の組成データから疾病のリスクを推定する方法として、構造方程式モデリング（SEM：Structural Equation Modeling）^{※6}を用いた方法が報告されています（*Front Microbiol.* 2023, 14:1035002）。本研究では、この手法を用いた MCI の診断（リスクの推定）モデルを男女別に開発しました。開発した男女それぞれの MCI の診断（リスクの推定）モデルについて、ROC（Receiver Operating Characteristic）分析^{※7}によって各モデルの予測精度を検証した結果、男性のモデルの AUC^{※8}は 0.75、女性のモデルの AUC は 0.87 でした（図 4）（AUC の数値が 1 に近いほどモデルの精度が高いとされる）。このことから、本研究で開発された MCI の診断（リスクの推定）モデルは、MCI 罹患状態を高い精度で判別できることが示されました。

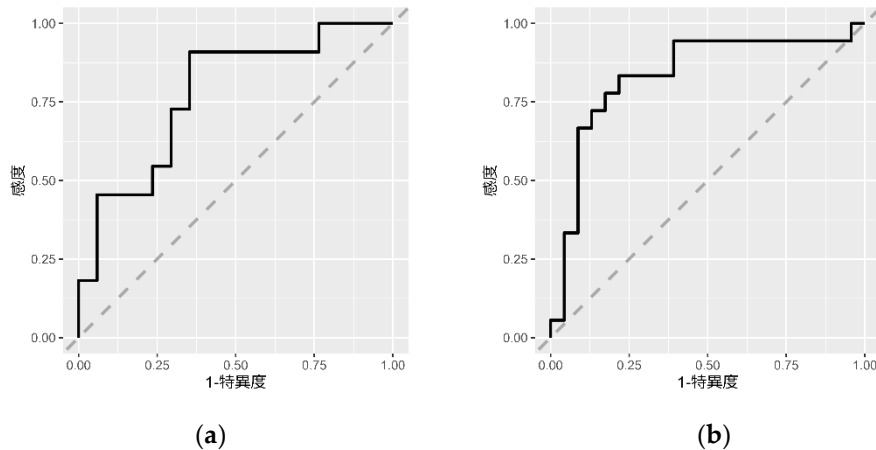


図 4：男性 (a) と女性 (b) の MCI の診断（リスクの推定）モデルの ROC 曲線

MCI の診断（リスクの推定）モデルの AUC は、男性で 0.75、女性で 0.87 であった。
灰色の破線は、ランダムに推測した場合の ROC 曲線を表す。

■今後の展望

本研究によって、MCI に関連する腸内細菌叢の異常（dysbiosis）の全体像が明らかとなったことから、MCI の発症・進行のメカニズムの理解、治療や予防方法の研究・開発が大きく進展することが期待されます。また、本研究で開発された MCI の診断（リスクの推定）方法を用いることによって、MCI 罹患者や MCI リスクが高い人を簡便かつ効率的にスクリーニングすることが可能となります。本研究の成果を用いた MCI の早期発見は、食事やサプリなどによる dysbiosis の改善により MCI から認知症への進行を抑制または防止することで認知症を予防するという新たなアプローチの実現につながります。

■用語説明

※1 腸内細菌叢

ヒトの腸内には 1,000 種以上、10~100 兆個程度の腸内細菌が共生しており、重さにして約 1.5 kg と考えられている。腸内細菌はそれぞれテリトリーをもって生息しており、その全体を「腸内細菌叢」と呼んでいる。

※2 16S rRNA 遺伝子配列

16S rRNA 遺伝子配列は、細菌の進化の道筋（系統関係）によって異なっており、配列を調べることで細菌が属する分類群（属や種など）を明らかにすることができる。そのため、細菌の系統マーカー遺伝子として利用される。

※3 次世代シーケンサー

一度に大量の塩基配列を決定することができる次世代型の塩基配列決定機器。旧世代型に比べ、同時処理可能な DNA 断片数が桁違いに向上し、目的サンプルの大量塩基配列データを得ることができる。

※4 ALDEx2

異なるグループ間で違いがある細菌の分類群を特定することに役立つ解析ツール。次世代シーケンサーのデータ

を使用して解析を行う。

※5 効果量

ある現象に対して、着目している変数がどの程度の影響力を持っているのかを指標化した量のこと。

※6 構造方程式モデリング

複数の観測値からそれらが共通に持つ性質を因子として抽出する解析と、抽出された因子間の関係性を推定する解析を同時に行う統計的手法。

※7 ROC 分析

機械学習モデルによる判定結果の精度を測るための手法。

※8 AUC

ROC 曲線の下側領域の面積。この数値が 1 に近いほどモデルの精度が高いとされる。

■研究グループ

シンバイオシス・ソリューションズ株式会社

代表取締役社長 増山 博昭

研究開発本部 畑山 耕太・江原 彩・大熊 佳奈・徳野 秀尚・蓮子 和巳

お茶の水健康長寿クリニック

院長 白澤 卓二

あしかりクリニック

院長 芦刈 伊世子

■原論文情報

Kouta Hatayama, Aya Ebara, Kana Okuma, Hidetaka Tokuno, Kazumi Hasuko, Hiroaki Masuyama, Iyoko Ashikari, Takuji Shirasawa. Characteristics of Intestinal Microbiota in Japanese Patients with Mild Cognitive Impairment and a Risk-Estimating Method for the Disorder. *Biomedicines* **2023**, 11(7), 1789.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11071789>

■研究内容に関する問合せ先

シンバイオシス・ソリューションズ株式会社

研究開発本部 畑山 耕太

research(at)symbiosis-solutions.co.jp

※ (at) は@に置き換えてご連絡ください。

■取材に関する問合せ先

シンバイオシス・ソリューションズ株式会社

広報担当

info(at)symbiosis-solutions.co.jp

※ (at) は@に置き換えてご連絡ください。

■企業概要

会社名	: シンバイオシス・ソリューションズ株式会社	 <p>Symbiosis Solutions</p> <p>シンバイオシス・ソリューションズ株式会社</p> <p>当社は、腸内細菌叢から疾病リスク等を分析・評価する腸内細菌叢の検査・分析サービス（『SYMGRAM®』、『健腸ナビ®』他）の開発・運営および医薬・食品メーカー等と連携して腸内細菌叢の制御による疾病の予防・改善のための機能性食品の研究・開発などを行うヘルステック・バイオベンチャーです。</p>
本社	: 東京都千代田区神田猿樂町 2-8-11 VORT 水道橋Ⅲ 3F	
研究所	: 埼玉県和光市南 2-3-13 和光理研インキュベーションプラザ内	
設立	: 2018年4月 ※一般社団法人日本農業フロンティア開発機構と国立研究開発法人理化学研究所（旧辨野特別研究室）による研究成果を事業化する目的で設立	
資本金	: 17億5,797万円（資本準備金を含む） （2023年6月現在）	
URL	: https://www.symbiosis-solutions.co.jp/	

以上