



報道関係者各位

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)
株式会社ヤクルト本社

腸内の善玉菌が少ないとうつ病リスクが高いことを明らかに

国立精神・神経医療研究センター神経研究所（所長 武田 伸一）の相澤恵美子研究員と功刀 浩部長（疾病研究第三部）とヤクルト本社（社長 根岸 孝成）の辻 浩和室長（中央研究所）らを中心とする共同研究グループは、43 人の大うつ病性障害患者と 57 名の健常者の腸内細菌について、善玉菌であるビフィズス菌と乳酸桿菌の菌数を比較したところ、うつ病患者群は健常者群と比較して、ビフィズス菌の菌数が有意に低いこと、さらにビフィズス菌・乳酸桿菌ともに一定の菌数以下である人が有意に多いことを世界で初めて明らかにしました。この結果から、善玉菌が少ないとうつ病リスクが高まることが示唆されました。

本研究成果は、オランダ時間 2016 年 5 月 24 日に科学雑誌 *Journal of Affective Disorders* のオンライン速報版で公開されました。

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>

1. 研究の背景

現在、うつ病患者数（治療を受けている人数）は 70 万人と推定されています。また、治療を受けていない罹患者はその 3～4 倍存在するとされ、うつ病は国民の健康をおびやかす重大な病気の 1 つです。

うつ病の原因として、これまでに神経伝達物質の異常、ストレス反応における内分泌学的異常、慢性炎症などの生物学的な要因が提唱されてきましたが、いまだに不明な部分が多いのが現状です。

ヒトの腸内には 100 兆個、重さにして約 1～1.5kg、1000 種類以上もの腸内細菌が生息し、食物からの栄養素の吸収、ビタミンやタンパク質の合成、体外からの新たな病原菌の侵入の防止など、多岐にわたる重要な機能を担っています。近年、腸内細菌は脳の機能にも影響を与えること（腸―脳相関）を示唆する研究結果が次々に報告されており、うつ病の発症要因として注目されるようになってきました。

うつ病の動物モデルを用いた検討では、うつ病様の行動異常やストレス反応において腸内細菌の関与を示唆する報告が増え、ビフィズス菌や乳酸菌といったいわゆる善玉菌はストレス反応を和らげる可能性が示唆されています。また、健常者でのストレス症状に対するプロバイオティクス（生きた善玉菌を含む食品）の効果も報告され始めました。

しかし、これまでうつ病患者を対象として腸内細菌の構成や菌数を健常者と比較した研究は殆どなく、ヒトうつ病患者の腸内細菌において、善玉菌が多いか少ないかなどについての具体的なエビデンスが求められていました。

2. 主な研究結果

本研究では、43 人の大うつ病性障害患者（米国精神医学会の診断基準 DSM-IV による）と 57 名の健常者を対象としました。結果は以下のとおりです。

(1) ビフィズス菌および乳酸桿菌の菌数とうつ病リスク

被験者の便を採取して、ビフィズス菌と乳酸桿菌（ラクトバチルス）の菌量を 16S rRNA 遺伝子の逆転写定量的 PCR 法によって測定し比較しました。菌数の測定はそれぞれの検体が患者のものか健常者のものかについて測定者に知らされない状態で行われました。その結果、ビフィズス菌及びラクトバチルスの菌数のそれぞれの単純な比較では、大うつ病群は健常者群と比較してビフィズス菌が有意に低下しており($P = 0.012$)、ラクトバチルスの総菌数も低下傾向を認めました($P = 0.067$)。

ROC 解析 (Receiver Operating Characteristic curve、受信者動作特性曲線) によって、大うつ病群と健常者群とを区別する最適の菌数 (カットオフ値) を求めました。その結果、ビフィズス菌がカットオフ値 (便 1g あたり $10^{9.53}$ 個) 以下の菌数だったのは大うつ病群で 49% (21/43 人)であったのに対し、健常者群では 23% (13/57 人)でオッズ比 3.23 (95% 信頼区間 1.38–7.54, $P = 0.010$)でした (図 1)。すなわち、1g 当たりの便におけるビフィズス菌の数が $10^{9.53}$ 個以下であると大うつ病性障害を発症するリスクがおよそ 3 倍になることが示唆されました。ラクトバチルスでは、カットオフ値 (便 1g あたり $10^{6.49}$ 個) 以下の菌数であったのは大うつ病群で 65% (28 人/43)、健常者群では 42% (24/57 人)であり、オッズ比 2.57 (95% 信頼区間 1.14–5.78, $P = 0.027$) という結果を得ました。従って、ラクトバチルスの数が便 1g あたり $10^{6.49}$ 個以下であると大うつ病性障害を発症するリスクがおよそ 2.5 倍になることが示唆されました (図 2)。

以上から、ビフィズス菌や乳酸桿菌の両者とも菌数がかかなり低いとうつ病リスクが高くなることが示唆されました。

図 1 大うつ病性障害患者と健常者のビフィズス菌の比較

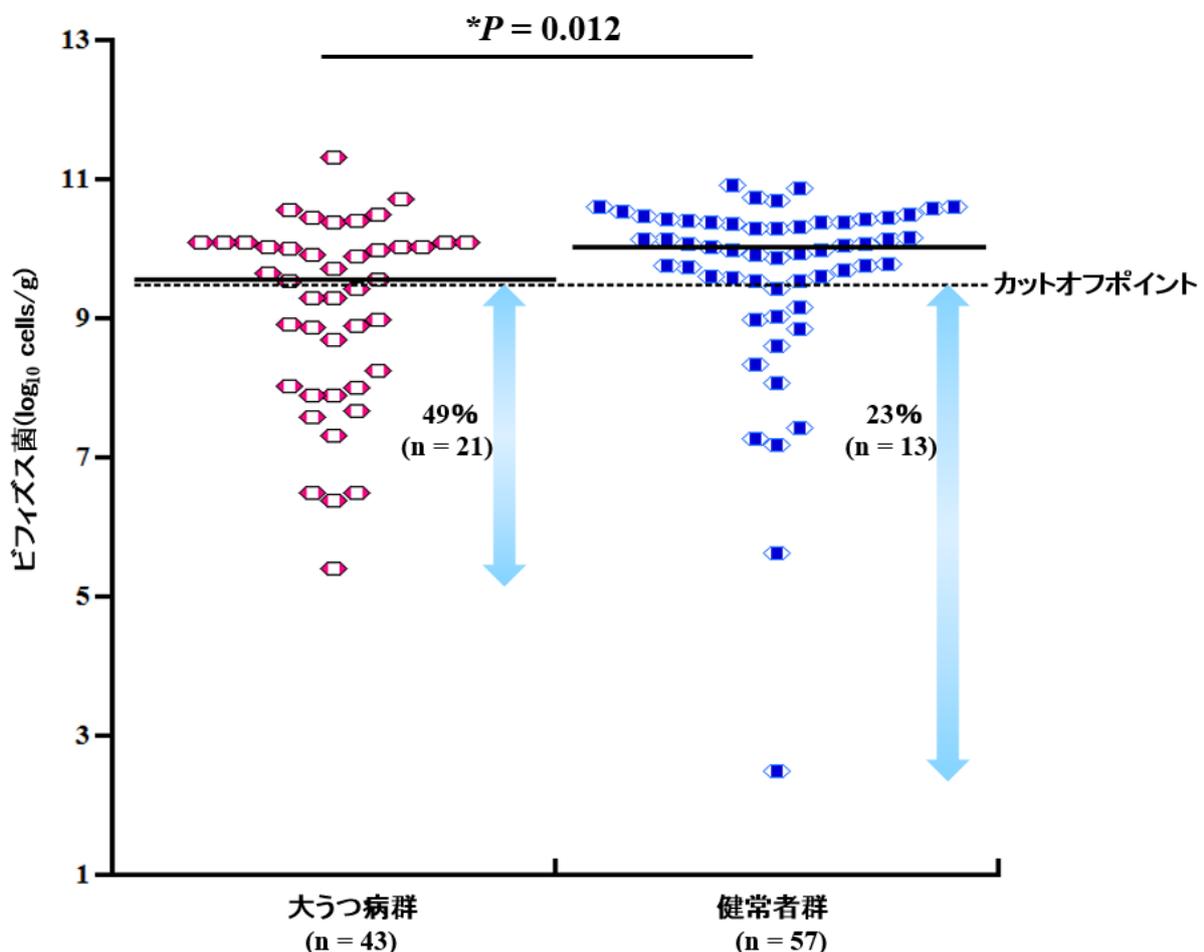
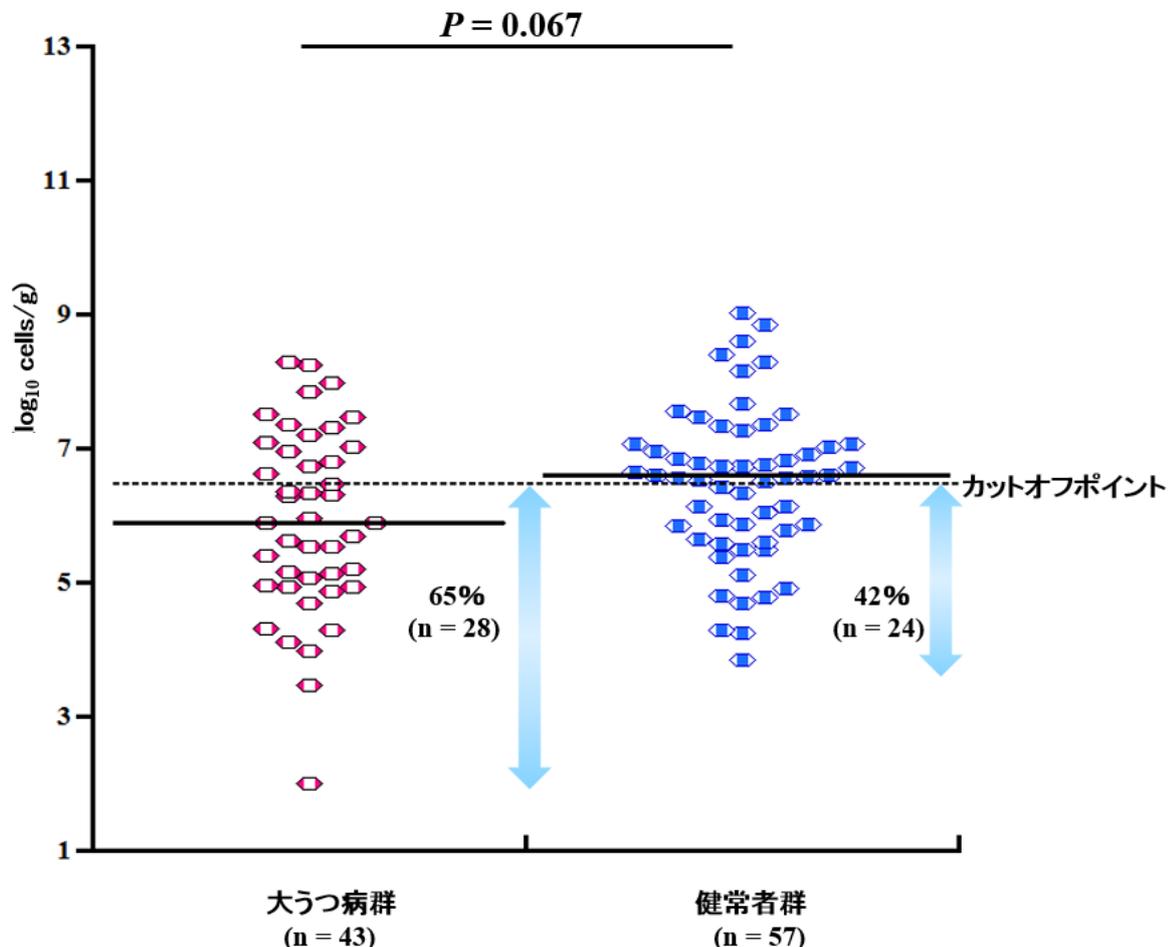


図 2 大うつ病性障害患者と健常者の乳酸桿菌の比較



(2) 過敏性腸症候群とビフィズス菌と乳酸桿菌の菌数

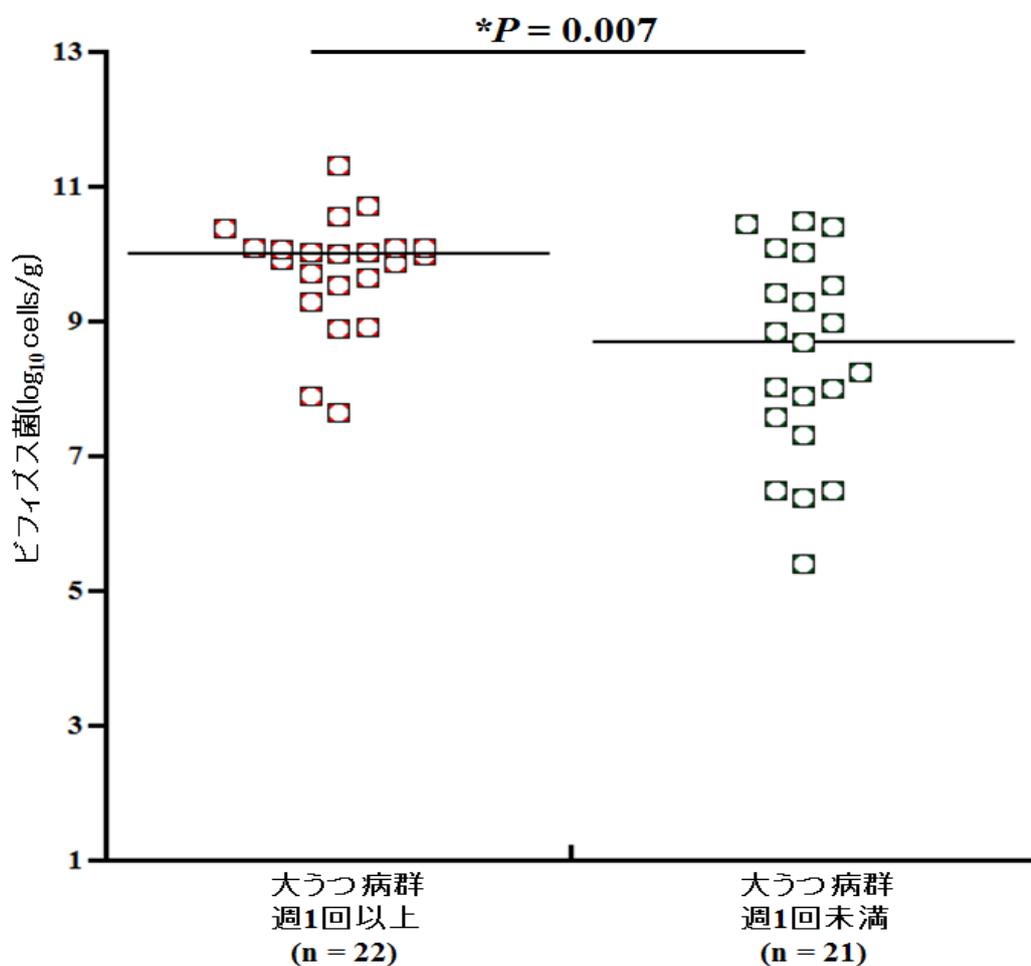
被験者のうち、過敏性腸症候群^{*}を合併している人の割合は、大うつ病群では健常群に比較して有意に多いことがわかりました。すなわち、健常者群では 12%であったのに対し、大うつ病群では 33%でした(オッズ比 3.45、95% 信頼区間 1.27-9.29, $P = 0.014$)。さらにビフィズス菌やラクトバチルス数が上記のカットオフ値より低い人は、過敏性腸症候群症状をもつリスクが高いことが明らかになりました(ビフィズス菌：オッズ比 2.68、95% 信頼区間 1.00-7.17；ラクトバチルス：オッズ比 2.84、95%信頼区間 1.02-7.82)。以上から、過敏性腸症候群は、ビフィズス菌やラクトバチルスが少ないことと関連することが示唆され、これまでの報告を支持する結果となりました。

^{*}過敏性腸症候群：はっきりとした原因がないのに下痢や便秘などの便通異常をともなう腹痛や腹部不快感が慢性的にくり返され、不安やストレスを感じると症状が強くなる疾患で、腸内細菌が関与している可能性が指摘されている。

(3) 乳酸菌飲料・ヨーグルトの摂取頻度と腸内細菌の関係

腸内細菌の構成には日常の食生活が深く関係しています。ビフィズス菌や乳酸菌を多く含む乳酸菌飲料、ヨーグルトなどの摂取頻度と腸内細菌の関係を調べたところ、大うつ病性障害患者の中で週に 1 回未満の摂取の人は週 1 回以上摂取習慣がある人と比較して腸内のビフィズス菌の菌数が有意に低いことがわかりました(図 3)。

図3 大うつ病性障害患者のヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取頻度と腸内のビフィズス菌の比較



3. 今後の展開

これまでにうつ病動物モデルや健常者を対象としたビフィズス菌と乳酸菌とうつ症状に関連した報告はありましたが、うつ病患者でこれらの菌に特化した具体的な報告はありませんでした。今回、大うつ病性障害患者ではこれらの善玉菌が少ない人が多く、うつ病発症リスクとなることを世界に先駆けて報告しました。過敏性腸症候群のようなストレス性心身症との関連や、乳酸菌飲料やヨーグルトの摂取量とビフィズス菌数との関連もみられたことから、乳酸菌飲料やヨーグルトなどのプロバイオティクスの摂取がうつ病の予防や治療に有効である可能性が考えられます。今後は、他の菌との関係や、人体に良い影響を与える（善玉菌）と言われているプロバイオティクスを投与した介入研究に取り組み、その効果を実証し新たなうつ病治療の開拓に繋いでいきたいと考えています。さらに、善玉菌を詳しく分類した場合、どのような種類の菌がうつ病の治療や予防に効果があるかについても解明していきたいと思っています。

以上

<原論文情報>

論文名

Emiko Aizawa, Hirokazu Tsuji, Takashi Asahara, Takuya Takahashi, Toshiya Teraishi, Sumiko Yoshida, Miho Ota, Norie Koga, Kotaro Hattori, Hiroshi Kunugi*

"Association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the Gut Microbiota of patients with Major Depressive Disorder". Journal of Affective Disorders 2016

*: 責任著者

掲載誌 : Journal of Affective Disorders のオンライン速報版 2016 年 5 月 24 日 (オランダ時間)

DOI : 10.1016/j.jad.2016.05.038