
日本食スコアと認知症： 腸内細菌が関与？

Relationship between the Japanese-style diet and dementia: the role of gut microbiome

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 客員研究員

佐治 直樹*

1. はじめに

よい食習慣は健康に貢献することが知られている。例えば、地中海食は多くのエビデンスがあるが、日本では「和食」が鍵になるだろう。そして、食と健康をつなぐ因子として腸内細菌が注目されている。「新しい臓器」としての腸内細菌の解明が病気の予防につながり、国民の健康生活への貢献も期待されている。本稿では、認知症について最近の話題を取り上げ、食生活と腸内細菌との関わりについて紹介する。

2. 認知症

2.1. 認知症の疫学

世界の認知症者数は2015年で4,700万人であり、2050年に約3倍になると予測されてきた¹⁾。本邦の認知症者数については、2025年頃には約700万人と推測されてきたが、最近の推計では2025年時点で約580万人と以前より減少した²⁾。生活習慣病の治療薬や管理の改善などが寄与したのではないかと研究者らは推測している。

2.2. 認知症の施策

国民の認知症に対する理解を深め、普及・啓発活動の推進、認知症に対する適時適切な医療・介護等の提供が望まれてきた。2019年に認知症施策推進大綱が公表され、認知症になっても住み慣れた地域で自分らしく生活ができる「共生」を目指す

こと、認知症の「予防」へ取り組むことが述べられた。これは2023年に成立した「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」に発展した。その後、「認知症になったら何もできなくなるのではない」あるいは「住み慣れた地域で役割を果たし、自分らしく暮らしたいという希望がある」など「新しい認知症観」というキーワードも注目されるようになった。

2.3. 認知症の防御因子

認知症疾患診療ガイドライン2017では、認知症の防御因子には、適度な運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練などが示されている。食事に関しては、「炭水化物を主とする高カロリー食や低蛋白食および低脂肪食は、軽度認知障害や認知症のリスクを高める。適度の飲酒や魚の摂取は認知症のリスクを軽減する」と記載されている。食生活の改善によって認知症リスクの軽減効果が期待できる。

3. 腸内細菌

3.1. 腸内細菌とエンテロタイプ

ヒトの常在細菌叢は、大腸40兆以上、小腸・泌尿生殖系・皮膚1兆、口腔内100億と分布しており、腸内細菌の割合が高い。年齢が上がるにつれて腸内細菌も変化し、ライフスタイルの変化や栄養状態、疾病状況などによって個人間の腸内細菌叢の

* Naoki Saji: Visiting Researcher, Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology

偏りが大きくなる。

エンテロタイプとは、腸内に常在する細菌の比率によって腸内細菌を分類する区分である。ヒトの場合、バクテロイデス属が多い1型、プレボテラ属が多い2型、ルミノコッカス属が多い、またはいろいろな菌が雑多に存在する3型に分類される³⁾。本邦からは地域在住者のコホート解析により5種類のエンテロタイプに分類される、という報告もある⁴⁾。

3.2. 腸内細菌と神経疾患

腸内細菌は、神経系、免疫系、消化器系、代謝系などに影響する。神経系の領域では、うつ⁵⁾や

多発性硬化症⁶⁾、パーキンソン病^{7),8)}などの疾患と関連する。介在機序として、神経活性機序(自律神経への刺激)、循環的機序(ホルモンや代謝産物など)、免疫的機序(炎症、免疫反応)などが推測されている(図1)⁹⁾。

4. 腸内細菌と認知症

4.1. 腸内細菌と認知機能

国立長寿医療研究センターでも、認知症の研究基盤¹⁰⁾を活用して腸内細菌の研究を実施している。その結果、認知症者においてエンテロタイプ1型の割合が低く、エンテロタイプ3型の割合が高かった¹¹⁾。また、認知症を除外した解析では、腸内細菌は軽

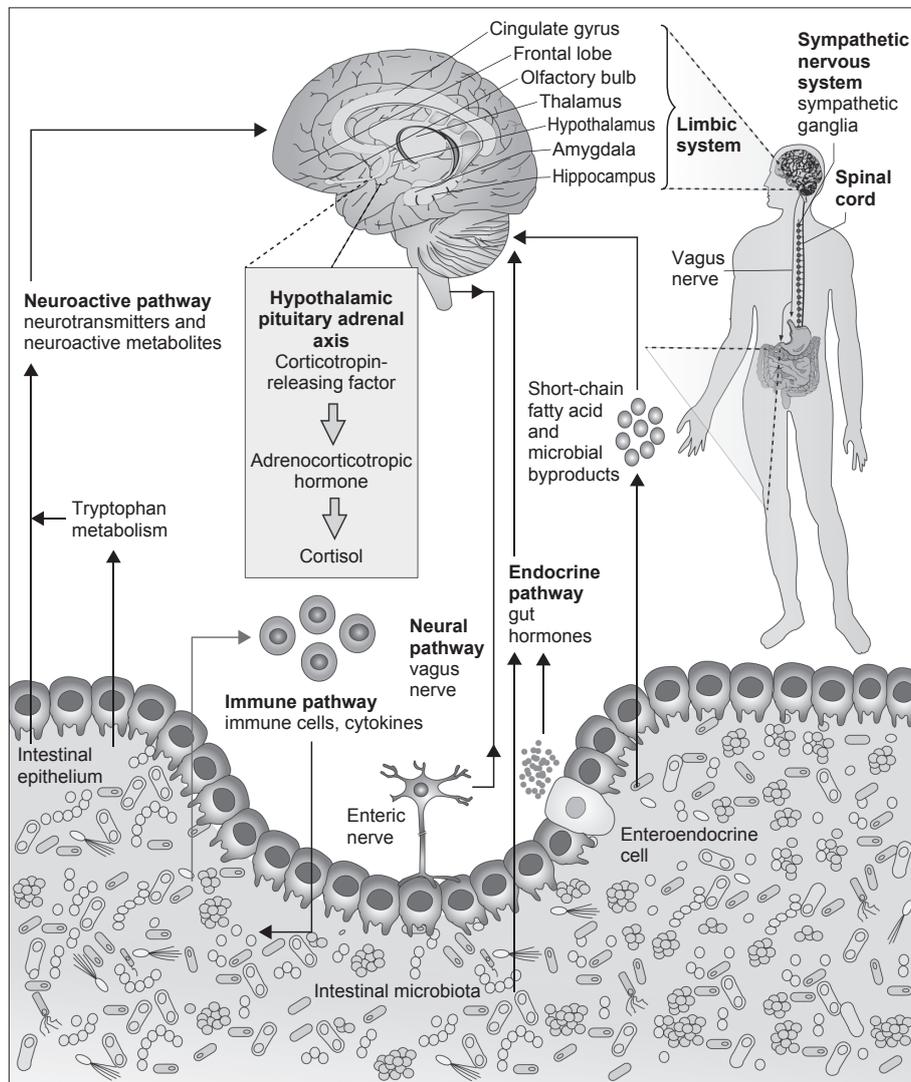


図1 腸脳相関の機序(模式図)

機序として、神経活性機序(自律神経賦活)、循環的機序(ホルモンや代謝産物など)、免疫的機序(炎症、免疫反応)などが推測されている。

Cryan JF, et al. Lancet Neurol. 2020.

度認知障害と強く関連し、認知症になる前から腸内細菌に変化が生じることも判明した¹²⁾。高齢になると生活習慣病の保有率が増え、エンテロタイプ1型の割合が低下した¹³⁾。腸内細菌の代謝産物解析では、アンモニアや一部の有機酸は認知症群で有意に増加し、乳酸値は減少しており、代謝産物は腸内細菌と独立して認知機能と関連した¹⁴⁾。

4.2. 食事・栄養状態と認知症

食事も腸内細菌に関わる重要な因子であるため、食事内容のアンケートも実施した。アンケートを回収できた85例を対象に、食事や栄養と腸内細菌との関連をサブ解析した¹⁵⁾。ご飯、みそ汁、海藻、漬物、野菜、魚類、大豆類、果物、きのこ類、緑茶、牛肉・豚肉などの食品摂取状況から日本食スコアを算出し、コーヒーの摂取頻度についても調査した。日本食スコアについては、①9品目の伝統的日本食スコア、②12品目の現代的日本食スコア、③現代的日本食スコアにコーヒー摂取を含めた改変スコア、の3パターンを算出した。認知症の有無で日本食スコアを比較すると、認知症群では日本食スコアが有意に低値であった(図2)。

認知機能に関する腸内細菌への介入研究については、Bifidobacterium等を用いたランダム化比較試験で、認知機能保持を達成している¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。また、MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) 食は、アルツハイマー病の発症リスクを低下させる¹⁹⁾。しかし、和食と認知

症予防についてのエビデンスは多くなく、今後の研究進展が期待される。

4.3. サブ解析

本研究では、様々なサブ解析も実施している。バイオマーカーの解析では、ニューロフィラメントL (疾患非特異的な神経障害指標)²⁰⁾ やリポポリサッカライド (グラム陰性桿菌の菌体成分で炎症性サイトカインに関与)²¹⁾ が、認知機能や脳小血管病とよく関連した。画像解析では、腸内細菌は大脳白質病変と関連し²²⁾、新規画像解析ソフト (FUSION) を用いて既存ソフトと特性の違いを比較した²³⁾。また、血管周囲腔拡大と脈波²⁴⁾、レビー小体型認知症と脈波²⁵⁾ の関係も解明した。歯周病の調査では、歯周病が重度なほど、認知機能も低下していた²⁶⁾。紙面の都合もあり本稿ではこれらの詳細は割愛する。

5. “細菌-脳”

これまでの知見から、“細菌-脳”という連関が成り立ちうる。腸内細菌や歯周病菌の菌活動により、炎症性サイトカインの放出が惹起される、あるいは、細菌がバリアを突破して微小血管へ侵入し、その結果、脳実質に悪影響を及ぼしうる。また、慢性炎症を契機に様々な疾患リスクに関わることも判明している。腸内細菌をよく保つような食生活、慢性炎症への対策は脳機能保護に寄与しうる。「細菌-脳」の関連については、今後もさらに解析が進むだろう。

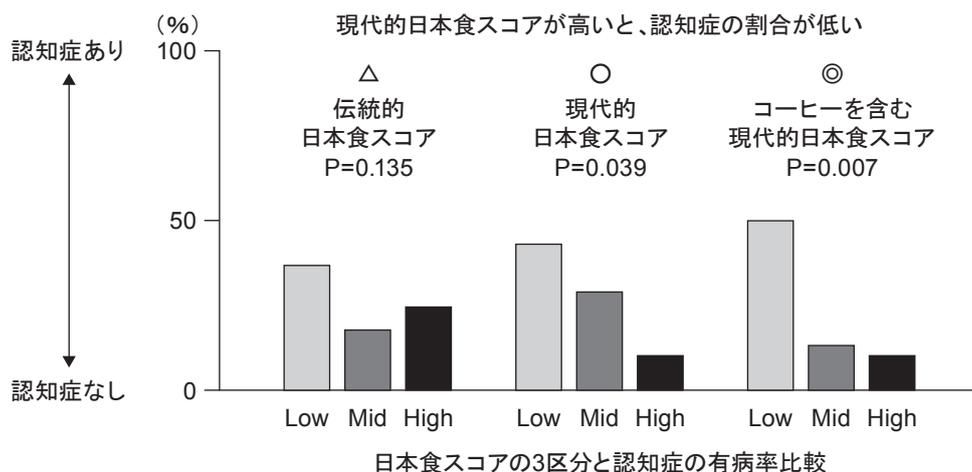


図2 日本食スコアと認知症との関連

日本食スコアとして、①9品目の伝統的スコア、②12品目の現代的スコア、③コーヒー摂取を含めた現代的スコア、の3パターンを算出した。現代的日本食スコア高値群では、認知症の有病率が低かった。

Saji N, et al. Nutrition. 2022 Feb;94:111524.

6. まとめ

本稿では、認知症と腸内細菌についての知見を概説し、食生活との関連も述べた。腸内細菌は国民の健康生活全般に関与する重要な因子として、今後も研究が進展するだろう。“細菌-脳”という新しい視点から沢山の知見が見いだされ、認知症の発症リスク軽減に寄与でき、国民全体に研究成果の果実がもたらされる日を祈念して本稿を終えたい。

7. 謝辞

この研究は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの長寿医療研究開発費、日本学術振興会の科学研究費助成事業（科研費基盤C：20K07861、24K10546）、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センターの「知」の集積と活用による革新的技術創造促進事業（異分野融合発展研究）、公益財団法人ダノン健康栄養財団、公益財団法人本庄国際奨学財団の支援のもと実施された。

引用文献

- 1) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390: 2673-2734.
- 2) 二宮利治. 老人保健事業推進費等補助金. 老人保健健康増進等事業. 認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究. 2024.
- 3) Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174-180.
- 4) Takagi T, Inoue R, Oshima A, et al. Typing of the Gut Microbiota Community in Japanese Subjects. *Microorganisms*. 2022;10.
- 5) Stower H. Depression linked to the microbiome. *Nat Med*. 2019; 25:358.
- 6) Wilson BA, Miyake S, Kim S, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *Plos One*. 2015; 10.
- 7) Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2015; 10: e0142164.
- 8) Nishiwaki H, Ito M, Hamaguchi T, et al. Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022; 8: 65.
- 9) Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 179-194.
- 10) Saji N, Sakurai T, Suzuki K, et al. ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol*. 2016;15:661-662.
- 11) Saji N, Niida S, Murotani K, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep*. 2019; 9: 1008.
- 12) Saji N, Murotani K, Hisada T, et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep*. 2019; 9: 19227.
- 13) Saji N, Hisada T, Tsuduki T, et al. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? *Hypertens Res*. 2019; 42: 1090-1091.
- 14) Saji N, Murotani K, Hisada T, et al. Relationship between dementia and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep*. 2020; 10: 8088.
- 15) Saji N, Tsuduki T, Murotani K, et al. Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2022; 94: 111524.
- 16) Xiao J, Katsumata N, Bernier F, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020; 77: 139-147.
- 17) Shi S, Zhang Q, Sang Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022 Dec 22; 15 (1) : 51.
- 18) Sakurai K, Toshimitsu T, Okada E, et al. Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712 on Memory Function in Older Adults with Declining Memory: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022 Oct 14; 14 (20) : 4300.

- 19) Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015; 11: 1015-1022.
- 20) Saji N, Murotani K, Sato N, et al. Relationship Between Plasma Neurofilament Light Chain, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2022; 86: 1323-1335.
- 21) Saji N, Saito Y, Yamashita T, et al. Relationship Between Plasma Lipopolysaccharides, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2022; 86: 1947-1957.
- 22) Saji N, Murotani K, Hisada T, et al. The Association between Cerebral Small Vessel Disease and the Gut Microbiome: A Cross-Sectional Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30: 105568.
- 23) Tabei KI, Saji N, Ogama N, et al. Quantitative Analysis of White Matter Hyperintensity: Comparison of Magnetic Resonance Imaging Image Analysis Software. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022; 31: 106555.
- 24) Kinjo Y, Saji N, Murotani K, et al. Enlarged perivascular spaces are independently associated with high pulse wave velocity: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis*. In press.
- 25) Saji N, Kinjo Y, Murotani K, et al. High pulse wave velocity is associated with enlarged perivascular spaces in dementia with Lewy bodies. *Sci Rep*. 2024 Jun 17; 14: 13911.
- 26) Saji N, Ishihara Y, Murotani K, et al. Cross-Sectional Analysis of Periodontal Disease and Cognitive Impairment Conducted in a Memory Clinic: The Pearl Study. *J Alzheimers Dis*. 2023; 96: 369-380.

この論文は、2024年7月27日（土）第37回老年期認知症研究会で発表された論文です。