

特集

神経疾患と腸内環境 — 腸内細菌叢および微生物由来代謝物の観点から —

平山正昭*

はじめに

神経疾患と腸内疾患との関連に関して、特に神経変性疾患領域では、認知症やPD (Parkinson's disease: パーキンソン病)の報告が多くなされている。認知症に関しては次章に譲り、本稿ではPDを含む「LBD (Lewy body disease: レビー小体病)」を対象とする。LBDは、PD、DLB (Dementia with Lewy bodies: レビー小体型認知症)、およびRBD (REM sleep behavior disorder: レム睡眠行動障害)を包含する広範な疾患概念であり、神経細胞内に α -シヌクレインを主要成分とする異常凝集体(レビー小体)が蓄積することを共通の病理学的特徴とする。

こうしたレビー小体病の病態理解において、近年とくに注目されているのが腸脳相関である。腸管における異常 α -シヌクレインの形成、腸内細菌叢の変化、腸管バリア機能障害、慢性炎症などが、脳内病変の形成および進展に関与している可能性が示されている^{1,2)}。本稿では、これらLBDの病態と腸脳相関との関連について、腸内細菌叢および微生物由来代謝物の観点から概説する。

I. レビー小体病の臨床像と前駆症状

PDは、運動症状を主徴とする一方で、多彩な非運動症状を伴う全身性疾患として捉えられつつある³⁾。とくに便秘は臨床的に重要な前駆症状であり、消化管運動低下を背景として高頻度に認められる。嗅覚障害や抑うつ、睡眠障害なども発症前からみられることがあり、これらは病態がすでに中枢神経系外で進行している可能性を示唆する。

DLBは、PDと同様に α -シヌクレイン異常を基盤とする。DLBの平均発症年齢はPDよりも10歳程度高いことが知られ、臨床的には認知機能障害、幻視、注意・覚醒レベルの変動などが前景に立つ⁴⁾。またRBDは、レム睡眠中の筋緊張抑制障害により、夢内容に一致した発声や行動が出現する病態であり、その多くが将来的にPDやDLBなどの α -シヌクレイン病へ移行することが知られている⁵⁾。このため、RBDはレビー小体病の前駆状態として、きわめて重要な臨床的意義を有する。

II. 腸脳相関と Braak 仮説

PDにおいて便秘が運動症状に先行することは、病変の起点が脳内のみに限局しない可能性を示している。この点に関連して、Braakらは、異常 α -シヌクレインが腸管神経叢あるいは末梢自律神経系に始まり、迷走神経を介して脳幹へ上行するという病態進展仮説を提唱した⁶⁾。この仮説は、病変が腸管から脳へと波及する可能性を示

— Key words —

腸内細菌叢, Lewy 小体型認知症, パーキンソン病, レム睡眠行動異常症, 短鎖脂肪酸

* Masaaki Hirayama: 中部大学生命健康科学部教授

すものとして、大きな影響を与えてきた。

実際、胃潰瘍治療などの迷走神経切除例において将来的な PD 発症リスクが低下するとの疫学的報告があり⁷⁾、動物実験では異常 α -シヌクレインが神経回路を介して中枢へ伝播し得ることが示されている。また、別の動物モデル研究では迷走神経を介した異常 α -シヌクレインのプリオン様伝播が実証されており、当研究室の臨床研究でも PD が末梢交感神経の障害から開始する可能性が示されている⁸⁾。

こうした末梢からの病態進展の背景には、腸内細菌叢の変化や腸管バリア機能障害といった「腸内環境の変化」が、異常 α -シヌクレインの形成を誘発する引き金となっている可能性が指摘されている。これらの知見を総合すると、腸内環境の変化が異常 α -シヌクレインの形成や蓄積を促進し、その後の神経伝播を介してレビー小体病の発症・進展に寄与している可能性が高い。

Ⅲ. PD における腸内細菌叢異常

PD の初期段階では自律神経系の障害が認められ、とくに大腸機能異常として便秘が早期から出現することが知られている。大腸には約 100 兆個の腸内細菌が生息しており、その数は小腸の 1 億倍以上に達する。動物モデルにリポ多糖を腹腔内投与すると、大腸において炎症により腸上皮細胞間のタイトジャンクションの破綻や粘膜上皮の菲薄化により腸管透過性が亢進し顕著な α -シヌクレイン線維の形成が認められることから、大腸内の細菌叢の変化が病態に深く関与していると考えられる。我々が定量的 PCR を用いて主要な腸内細菌群を解析した結果、PD 患者では健常者と比較して代表的な細菌の総数が 80% 以下にまで低下していた⁹⁾。これは、腸内細菌由来の有用な代謝物総量が著しく枯渇している可能性を強く示唆している。さらに、16S rRNA シーケンス等を用いたメタ解析(日本、米国、フィンランド、ロシア、ドイツの 5 カ国)により、国や地域の壁を越えて PD 患者に共通する細菌叢の変化が同定された¹⁰⁾。代表的な所見として、粘液分解菌である *Akkermansia* 属の増加と、SCFA

(short-chain fatty acid; 短鎖脂肪酸)産生菌である *Roseburia* 属、*Faecalibacterium* 属、*Blautia* 属などの減少が挙げられる。これらの変化は地域差を超えて観察されており、PD に共通した病態基盤を反映している可能性がある。

また、PD の進行に伴い、*Akkermansia* 属はさらに増加し、SCFA 産生菌は一層減少する傾向が報告されている。このことは、腸内細菌叢異常が単なる原因ではなく、病勢進行と関連した動的変化である可能性を示唆している。加えて、PD では大腸粘膜バリア機能の低下、すなわち腸管透過性亢進も指摘されており²⁾、腸内細菌叢異常が腸管局所炎症と相互に影響しながら病態を形成していると考えられる。

Ⅳ. 腸内細菌由来代謝物の低下と病態形成

近年、ショットガンメタゲノム解析の導入により、腸内細菌の構成だけではなく、機能遺伝子の発現状態や代謝パスウェイの網羅的評価が可能となった。腸内細菌叢異常の意義は、菌種構成の変化それ自体にとどまらず、それに伴う代謝機能の変容にある。腸内細菌は、SCFA、ビタミン、アミノ酸代謝産物、ポリアミンなど多様な生理活性物質を産生し、宿主の恒常性維持に寄与している¹⁾。PD ではこれらの代謝機能が全般に低下しており、その結果として腸管バリア障害、慢性炎症、神経炎症が惹起される可能性がある。

1. 短鎖脂肪酸の低下

腸内細菌の主要代謝物である SCFA (特に酪酸) は、腸管局所に加えて全身性の抗炎症作用を発揮する。酪酸は腸管上皮のタイトジャンクション蛋白の発現低下を防御し、NF- κ B シグナル伝達経路を抑制する。さらに、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害を介してナイーブ T 細胞を制御性 T 細胞へと分化誘導し、G タンパク質共役型受容体である GPR109A を介して樹状細胞やマクロファージに作用し、IL-10 産生 T 細胞の分化を促す。PD では酪酸産生菌の減少によりこれらの免疫寛容機構が障害され、便中の IL-1 α 、IL-1

β , CXCL8, C 反応性蛋白, カルプロテクチンといった炎症性マーカーが上昇する。この慢性的な炎症性免疫表現型が血液脳関門の透過性亢進に寄与し、黒質における神経変性の進行に関与する可能性がある¹¹⁾。実際、PD 患者では糞便中炎症関連マーカーの上昇が報告されており、腸内環境の破綻と炎症性病態との関連が示唆される。実際に、酪酸産生菌の減少が多いほどPDの進行が早いことが報告されている¹²⁾。

2. アミノ酸代謝異常と消化管機能障害

必須アミノ酸であるトリプトファンは、腸管上皮の腸管クロム親和性(Enterochromaffin: EC)細胞に取り込まれ、セロトニン合成酵素であるトリプトファン5-モノオキシゲナーゼの作用によってセロトニンへと変換される。セロトニンは腸管蠕動運動を調整する重要な神経伝達物質であるが、セロトニンを合成する酵素「トリプトファン水酸化酵素1」をコードする遺伝子(*tryptophan hydroxylase 1: TPH1*)の発現は腸内細菌が産生するSCFAによって誘導される。無菌マウスでは血清セロトニン濃度が有意に低下することが知られており、PDにおけるSCFA産生菌の減少は、EC細胞でのセロトニン合成低下を招き、結果として難治性の便秘の一因となる可能性がある。加えて、腸内代謝物の異常増加が酸化ストレスを誘発し、腸管神経系における α -シヌクレインの凝集を促進する可能性も推測されている¹³⁾。

3. ビタミン代謝低下とクロスフィーディングの破綻

腸内細菌は、ビオチンやリボフラビンなどの各種ビタミンの供給源となっており、これらは宿主代謝のみならず微生物叢内部の代謝ネットワーク維持にも重要である。腸内では、ある菌種が産生した代謝物を別の菌種が利用するクロスフィーディングが成立しているため、一部の菌群の減少は他の有益菌の活動性にも連鎖的影響を及ぼす。メタゲノム解析により、PD患者ではビオチン代謝やリボフラビン代謝が世界に共

通して低下していることが示された¹⁴⁾。

4. ポリアミンの低下

ポリアミン(プトレッシン, スペルミジン, スペルミン)は細胞増殖, オートファジーの促進, 炎症抑制, 酸化ストレス防御に関与し, 神経細胞の維持に不可欠である。液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)を用いた糞便メタボローム解析において, これらすべてのポリアミン濃度がPD患者で有意に低下しており, Hoehn & Yahr (HY)ステージの進行に伴い段階的に減少することが確認された¹⁴⁾。脳内ポリアミン濃度は加齢に伴い低下するが, 腸管からの供給枯渇がこれに拍車をかけ, ドーパミン作動性ニューロンの変性を助長していると考えられる¹⁵⁾。

V. 病型ごとにみた腸内細菌叢の差異

PD, DLB, RBDはいずれも α -シヌクレイン異常を共通基盤とするが, 臨床像や進行速度には差異がある。その背景の一端として, 病型ごとに異なる腸内細菌叢プロファイルの存在が示唆されている。

RBD患者の約90%が最終的に神経変性疾患(主にPD)へ移行するが, RBD段階の腸内細菌叢はPDとは異なる特徴を示す。コントロール群と比較して*Akkermansia*属は有意に増加しているものの, PDで顕著に減少する*Roseburia*属や*Lachnospiraceae* ND3007群といったSCFA産生菌は維持されている¹⁶⁾。すなわち, RBDの段階では腸管内の異常タンパク質蓄積は開始しているが, SCFAによる抗炎症作用が残存しているため, 致命的な神経炎症の波及が限定されている状態と解釈できる。したがって, SCFA産生能の維持が, RBDから顕性PDへの進展防止に関与する一因である可能性がある。

一方, DLBの発症年齢は通常65歳以上であり, PDよりも高齢である。DLB患者の腸内細菌叢を解析すると, PDと同様にSCFA産生菌の減少と*Akkermansia*属の増加が認められるが, PDには見られない*Ruminococcus torques*および*Collinsella*属の特異的な増加が観察される。これ

らは主要な二次胆汁酸産生菌であり、実際に DLB 患者の便中では UDCA (Ursodeoxycholic Acid: ウルソデオキシコール酸)が増加している¹⁷⁾。UDCA の抗炎症作用や抗酸化作用が報告され¹⁸⁾、また、UDCA の PD モデルに対する効果も報告されている¹⁹⁾。DLB において PD のような顕著な運動症状が早期に出現しない理由は、SCFA 低下に伴う黒質の神経炎症を、これら二次胆汁酸の抗炎症作用が代償的に緩和しているためと推測される。一方で、アルツハイマー病でも観察される *Bifidobacterium* 属の低下が DLB でも顕著であり、これが早期からの認知機能低下に関与している可能性がある¹⁴⁾。

VI. 日本人と台湾人の比較からみた食習慣と腸内環境

世界的に見てアジアでは、PD の発症率が低い²⁰⁾。アジア人の腸内細菌叢の特徴は、欧米に比べてメタン産生菌の存在が非常に低いことが知られている。腸内細菌による水素代謝において、メタン産生菌が乏しい環境下では、代替的に Wood-Ljungdahl 経路が優位となる。この経路は、二酸化炭素と水素から酢酸を産生し、最終的には酪酸の生成を促進する役割を果たす。日本人においても、この Wood-Ljungdahl 経路を担う菌群が、メタン産生菌に代わる主要な水素代謝経路を形成していることが示唆される。

さらにレビー小体病の発症要因を考えるうえで、日本と台湾の比較は興味深い。同じアジアの隣国である両国を比較すると、台湾における発症率は人口 10 万人あたり 35.3 人と、日本の 18.4 人の約 2 倍に達する。両者は遺伝的背景が比較的近い一方で、PD 発症率には差が認められ、この差異には食習慣を介した腸内細菌叢の相違が関与している可能性がある。

国連食糧農業機関のデータ等から両国の食習慣を比較すると、台湾では動物性脂肪、内臓肉、熱帯産果実(果糖が多く食物繊維が少ない)の消費が多い。一方、日本では海産物、根菜類などの食物繊維、および発酵食品の摂取量が多い。これらの食習慣の差は腸内細菌叢構成に反映され、

台湾人では *Bacteroidales* 目が優勢であるのに対し、日本人では *Blautia* や *Bifidobacterium* などの有益菌が比較的豊富である。これらが酢酸、酪酸、ビタミン、ポリアミンなどの有益代謝物産生に寄与している可能性がある。

機能遺伝子解析およびメタボローム解析においても、*Blautia* 属は多くのビタミン(パントテン酸、ナイアシン等)、ポリアミン、および SCFA (酪酸、プロピオン酸、酢酸)と有意な正の相関を示した。*Blautia* 属は、麩を用いた和食に含まれる成分やキノコ類の β -グルカン等の摂取によって増加することが知られている。伝統的な「日本食」は、*Blautia* 属を増加させることで、SCFA やポリアミンといった神経保護的代謝物の産生を維持し、全身性の慢性炎症を抑制することで、結果的に PD の発症リスクを低減する「健康食」として機能していることが強く示唆される¹⁵⁾。

おわりに

レビー小体病は、単なる中枢神経系の変性疾患ではなく、腸内細菌叢のディスバイオーシスを起点とする代謝物枯渇と慢性炎症が脳へと波及する、全身性のネットワーク疾患である。脳内のドーパミン作動性ニューロンは無髄で高度に分岐した軸索を有し、エネルギー要求性が高く、酸化ストレスに対して極めて脆弱であるため、腸管由来の持続的な炎症性シグナルは、 α -シヌクレインの凝集と神経細胞死を容赦なく進行させる。

しかしながら、この「腸脳相関」のメカニズムは、同時に新たな治療的介入の窓を開くものである。運動症状が顕在化する前の前駆期(便秘や RBD を呈する段階)において、食生活の改善やプレバイオティクス・プロバイオティクスを用いた細菌叢の最適化を図ることは、神経変性の進行を遅延・阻止する有望な先制医療となり得る。今後は、*Blautia* 属をはじめとする特定の有益菌を標的とした栄養介入研究や、日本食成分と PD 発症リスクの縦断的解析がさらに進展し、LBD に対する根本的な疾患修飾療法の確立へと繋がることが期待される。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべきCOI状態はない。

文献

- 1) Hirayama M, et al : Parkinson's disease and gut microbiota. *Ann Nutr Metab* 2021 ; 77 Suppl 2 : 28-35.
- 2) Hirayama M, et al : Gastrointestinal disorders in parkinson's disease and other lewy body diseases. *NPJ Parkinsons Dis* 2023 ; 9 : 71.
- 3) Maeda T, et al : Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 ; 38 : 54-60.
- 4) McKeith IG : Author response : Diagnosis and management of dementia with lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 2018 ; 90 : 300-301.
- 5) Postuma RB, et al : Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder : a multicentre study. *Brain* 2019 ; 142 : 744-759.
- 6) Braak H, et al : Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002 ; 249 Suppl 3 : III/1-5.
- 7) Svensson E, et al : Vagotomy and subsequent risk of parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015 ; 78 : 522-529.
- 8) Hirayama M, et al : A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1995 ; 53 : 230-234.
- 9) Hasegawa S, et al : Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in parkinson's disease. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0142164.
- 10) Nishiwaki H, et al : Meta-analysis of gut dysbiosis in parkinson's disease. *Mov Disord* 2020 ; 35 : 1626-1635.
- 11) Kelly LP, et al : Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of parkinson's disease. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 999-1009.
- 12) Nishiwaki H, 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.
- 13) Vascellari S, et al : Clinical phenotypes of parkinson's disease associate with distinct gut microbiota and metabolome enterotypes. *Biomolecules* 2021 ; 11 : 144.
- 14) Nishiwaki H, et al : Meta-analysis of shotgun sequencing of gut microbiota in parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2024 ; 10 : 106.
- 15) Hirayama M, et al : Linking diet, gut microbiota, and metabolites to parkinson's disease risk : a shotgun metagenomic comparison of Japanese and Taiwanese cohorts. *J Neural Transm (Vienna)* 2025.
- 16) Nishiwaki H, et al : Short-chain fatty acid-producing gut microbiota is decreased in parkinson's disease but not in rapid-eye-movement sleep behavior disorder. *mSystems* 2020 ; 5 : e00797-20.
- 17) Nishiwaki H, et al : Gut microbiota in dementia with lewy bodies. *NPJ Parkinsons Dis* 2022 ; 8 : 169.
- 18) Hirayama M, et al : Intestinal collinsella may mitigate infection and exacerbation of COVID-19 by producing ursodeoxycholate. *PLoS One* 2021 ; 16 : e0260451.
- 19) Mortiboys H, et al : UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial dysfunction in LRRK2(G2019S) carriers and in vivo. *Neurology* 2015 ; 85 : 846-852.
- 20) Pringsheim T, et al : The prevalence of parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 1583-1590.