

特集

腸内細菌と認知症：食事の視点から脳を守る

佐治直樹*

はじめに

認知症対策の新しいターゲットとして、腸内細菌が近年注目されている。腸内細菌の研究は幅広く展開されており、食事や様々な疾患との関連、ライフコースへの影響が判明してきた。本稿では、認知症と腸内細菌、食事の関係について概説する。

I. 認知症の危険因子と防御因子

本邦ガイドライン¹⁾では、認知症の危険因子は、加齢、遺伝的因子、喫煙、血管性危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、認知症の関連疾患(メタボリック症候群や睡眠時無呼吸症候群)であり、防御因子には、運動、食事、余暇活動、社会参加、精神活動、認知訓練などがある。世界保健機関(WHO)が公開した「修正可能な認知症リスク」レポートでも、高血圧や糖尿病など生活習慣病への介入によって認知症リスクが軽減することがまとめられている。2024年の最新版²⁾では、食事因子との関連で、腸内細菌が潜在的要素として新たに記載された。食事は生活習慣病にも関連し、認知症の関連因子と言える。今後の改訂で腸内細菌に関するエビデンスのアップデートが期待される。

II. 腸内細菌

1. 腸内細菌の概要

ヒト常在細菌叢の内訳は、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。加齢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偏りが大きくなる。

2. 腸内細菌の解析

次世代シーケンサー法の開発により、培養困難な細菌や極少数の細菌も解析可能になった。次世代シーケンサーとは、DNAの塩基配列を高速かつ大量に読み取れる最新技術のことである。次世代シーケンサーを用いた細菌解析の手法には、アンプリコン解析とメタゲノム解析がある。アンプリコン解析では、細菌の系統を教示する遺伝子(16S rRNA 遺伝子)を増幅し、遺伝子配列を解析することで属レベルまで細菌を同定する。メタゲノム解析では、抽出した遺伝子の断片をショットガン配列解析という手法で分析し、細菌を種まで詳細に同定できる。細菌が関わる代謝産物を測定することで、腸内細菌の「機能」も評価できるようになった。

3. 腸内細菌の代謝産物

腸内細菌の代謝産物は、認知症と様々な関連する³⁾。短鎖脂肪酸には、酪酸、プロピオン酸や酢酸があり、腸管バリア維持や抗炎症作用がある。アルツハイマー病患者では、酪酸産生菌が減少

— Key words —

腸内細菌, 認知症, 食事パターン, シンバイオティクス

* Naoki Saji: 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 副センター長

する。アルツハイマー病患者では、血中胆汁酸プロファイルも変化する⁴⁾。グラム陰性桿菌の菌体成分であるリポポリサッカライドは炎症作用を誘導する。

腸内細菌叢の不均衡から代謝産物プロファイルが変化し、認知症リスクが上昇する。

Ⅲ. 腸内細菌と認知症

1. 自施設の研究

国立長寿医療研究センターでも、もの忘れ外来の受診患者を対象として腸内細菌と認知症について研究してきた。結果を要約すると、①認知症の有無で腸内細菌パターン(エンテロタイプ)が異なっていた⁵⁾。②認知症になる前の段階から腸内細菌に変化が生じていた⁶⁾。③腸内細菌の代謝産物も認知機能と有意に関連していた⁷⁾。④ラクナ梗塞や大脳白質病変などのMRI画像異常所見(脳小血管病)もエンテロタイプと関連した⁸⁾、等が判明した。

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、食事内容に関するアンケート調査を実施し、腸内細菌との関連も解析した⁹⁾。ご飯、みそ汁、海草、漬物、野菜、魚類、大豆類、果物、きのこ類、緑茶、牛肉・豚肉、コーヒーなどの食品摂取状況から日本食スコアを算出し、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。

Diet-microbiome-dementia という関連軸も海外から提唱されている¹⁰⁾。食事から認知症を予防する中間(介在)因子として腸内細菌が関連している可能性がある。動物モデルでも、アルツハイマー病モデルマウスに地中海食パターンを給餌すると、*Lactobacillus*が増加し海馬の神経炎症も抑制されていた¹¹⁾。ヒトでは、アルツハイマー病と健常者の症例対照研究で、地中海食の影響や腸内細菌の不均衡が示されている¹²⁾。地中海食は、野菜や果物、魚介類、全粒穀物、豆類・ナッツを多く含み、オリーブオイルや赤ワインなどで構成される食事パターンであり、全死亡率、心

血管病や糖尿病のリスクを軽減する。他にも、DASH食(Dietary Approaches to Stop Hypertension)という、高血圧予防のための食事パターンも提唱されている。

MIND(Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)食は、地中海食とDASH食を統合した食事パターンであり、アルツハイマー病の予防を志向している¹³⁾。地域在住高齢者を対象にした研究でも、食事パターンと認知症との関係が示されている¹⁴⁾。食事、認知機能、腸内細菌を組み合わせ考察した文献が増えつつある。

Ⅳ. 機序

腸内細菌と認知機能の関連を考察する。腸脳関連の機序として、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¹⁵⁾。腸内細菌の代謝産物経路は複雑であり、腸内細菌と代謝産物のメカニズムが今後の解析のターゲットとなる。また、認知機能を維持、あるいは悪化させる代謝産物の特定、あるいは関与する腸内細菌の特定が、認知症予防の鍵となりうる。

Ⅴ. バクテリアトランスロケーション

バクテリアトランスロケーションは、腸管粘膜のバリア機能破綻により細菌が血液やリンパ液に侵入し、炎症作用や潜在的菌血症を惹起する概念である¹⁶⁾。認知症の発症機序にも関連しているかもしれない¹⁷⁾。対策としては、ビフィズス菌や乳酸菌などの生菌製剤を摂取するプロバイオティクス、オリゴ糖や食物繊維など善玉菌の餌を摂取するプレバイオティクス、これらを併用するシンバイオティクスが挙げられる。腸内細菌の不均衡をシンバイオティクスによって是正し、炎症活性も軽減することで、慢性炎症に起因する疾患リスク軽減も期待できる(図1)。

Ⅵ. “細菌-脳”

これまでの知見から、“細菌-脳”という連関が

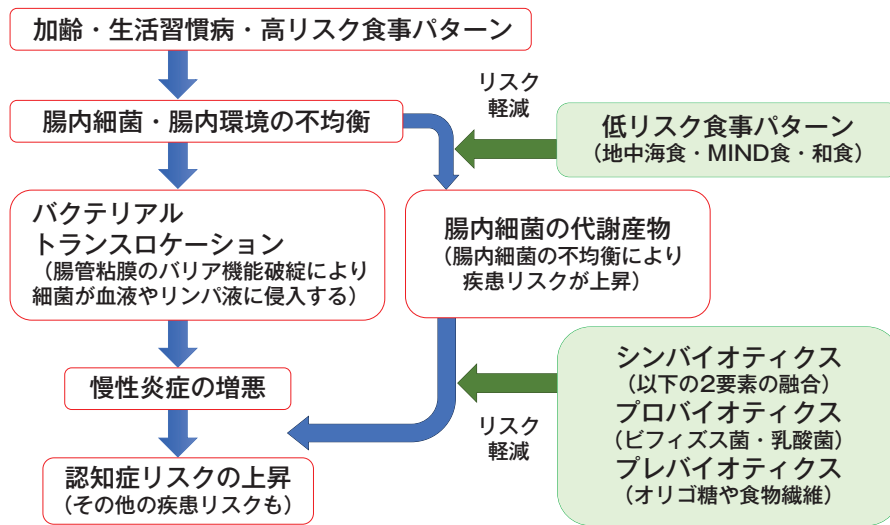


図1 バクテリアルトランスロケーションと食-細菌-認知症連関

加齢や生活習慣、高リスク食事パターンにより腸内細菌の不均衡が増悪するとバクテリアルトランスロケーションのリスクとなりうる。また、慢性炎症の増悪等により認知症などの疾患発症リスクが増加する。低リスク食事パターンやシンバイオティクスにより、慢性炎症を軽減できる。

成り立つ。腸内細菌により炎症活性が惹起され、脳実質に悪影響を及ぼす。細菌は様々な疾患リスクであるが、介入可能な要素でもある。例えば、歯周病も脳卒中や認知症のリスクになるが、口腔内ケアや義歯の調整、あるいは歯周治療により、歯周病の重症予防や残菌保持に寄与し、認知症リスクも軽減できる¹⁸⁾。腸内細菌や歯周病などの“細菌-脳”関連については、今後も研究が進むと考えられる。

おわりに

本稿では、腸内細菌と認知症の関係を概説し、食事パターンや腸内細菌の改善を活用した認知症予防への展望も述べた。食事因子との関連や“細菌-脳”という視点から新知見が見いだされ、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をもたらされる日を祈念して本稿を終えたい。

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(20H03904, 20K07861, 22K10011, 23K27812, 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ました。

利益相反

関連学会, 研究会において, ミヤリサン製薬株式会社, 興和株式会社, ダノン, ユーシービージャパン株式会社, 東和薬品株式会社より講演料を受け取っている。

文献

- 1) 一般社団法人日本神経学会: 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京, 2017; 118-120.
- 2) Livingston G, et al: Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the lancet standing commission. Lancet. 2024; 404: 572-628.
- 3) Dalile B, et al: The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16: 461-478.

- 4) Nho K, et al : Altered bile acid profile in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : Relationship to neuroimaging and CSF biomarkers. *Alzheimers Dement.* 2019 ; 15 : 232-244.
- 5) Saji N, et al : Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia : a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 2019 ; 9 : 1008.
- 6) Saji N, 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.
- 7) Saji N, et al : Relationship between dementia and gut microbiome-associated metabolites : a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep.* 2020 ; 10 : 8088.
- 8) Saji N, et al : The association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome : A cross-sectional analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 ; 30 : 105568.
- 9) Saji N, et al : Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia : A cross-sectional study. *Nutrition.* 2022 ; 94 : 111524.
- 10) Kincaid HJ, et al : Diet-microbiota-brain axis in alzheimer's disease. *Ann Nutr Metab.* 2021 ; 77 Suppl 2 : 21-27.
- 11) Park G, et al : A modified Mediterranean-style diet enhances brain function via specific gut-microbiome-brain mechanisms. *Gut Microbes.* 2024 ; 16 : 2323752.
- 12) Mateo D, et al : Gut microbiota alterations in alzheimer' s disease : Relation with cognitive impairment and mediterranean lifestyle. *Microorganisms.* 2024 ; 12 : 2046.
- 13) Morris MC, et al : MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015 ; 11 : 1015-1022.
- 14) Otsuka R, et al : Dietary diversity decreases the risk of cognitive decline among Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 ; 17 : 937-944.
- 15) Cryan JF, et al : The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2020 ; 19 : 179-194.
- 16) Berg RD : Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol.* 1995 ; 3 : 149-154.
- 17) Zhao X, et al : Gut-derived bacterial vesicles carrying lipopolysaccharide promote microglia-mediated synaptic pruning. *Alzheimers Dement.* 2025 ; 21 : e70331.
- 18) Saji N, et al : Association between periodontal disease and age-related cognitive impairment : a narrative review. *BMC Oral Health.* 2025 ; 25 : 373.