

2024年6月13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

うつ病患者に特徴的な腸内細菌叢の異常を解明し、腸内細菌叢の組成データからうつ病リスクを推定する新たな方法を開発

－うつ病の病因解明と早期発見に向けて－

国際学術誌『*Frontiers in Psychiatry*』に掲載

シンバイオシス・ソリューションズ株式会社（以下、当社）は、腸内細菌叢^{*1}と疾病の関連性に関する研究と、腸内細菌叢の改善を介した疾病の予防・改善方法に関する研究・開発に取り組んでいます。この度、ベスリクニックおよび星子クリニックとの共同研究により、日本人うつ病患者群の腸内細菌叢の特徴からうつ病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うつ病リスクの推定方法を開発しました。

本研究成果は、国際学術誌『*Frontiers in Psychiatry*』（2024年5月28日付）に掲載されました。

■研究の要旨とポイント

- うつ病発症のメカニズムは複雑で未解明のため、その解明が急務となっています。本研究では、うつ病と腸内細菌叢の関連性の視点から研究を行いました。
- 健常者群と比較して、うつ病患者群では水素産生菌が少ないことを特徴とする腸内細菌叢のdysbiosisが起きていることが明らかとなりました。
- この結果から、うつ病患者は、脳内で炎症抑制の作用がある腸内細菌叢由来の水素の量が減り、強いストレスなどによって誘発された脳内の炎症を抑制できない状態にあるという新たな仮説が導き出されました。
- また、腸内細菌叢の組成データを用いた新たなうつ病リスクの推定方法を開発しました。
- 本研究の成果は、うつ病の発症・進行のメカニズムについて新たな知見を提供するとともに、うつ病の早期発見および腸内細菌叢の改善を介したうつ病の予防・治療方法の開発につながると期待されます。

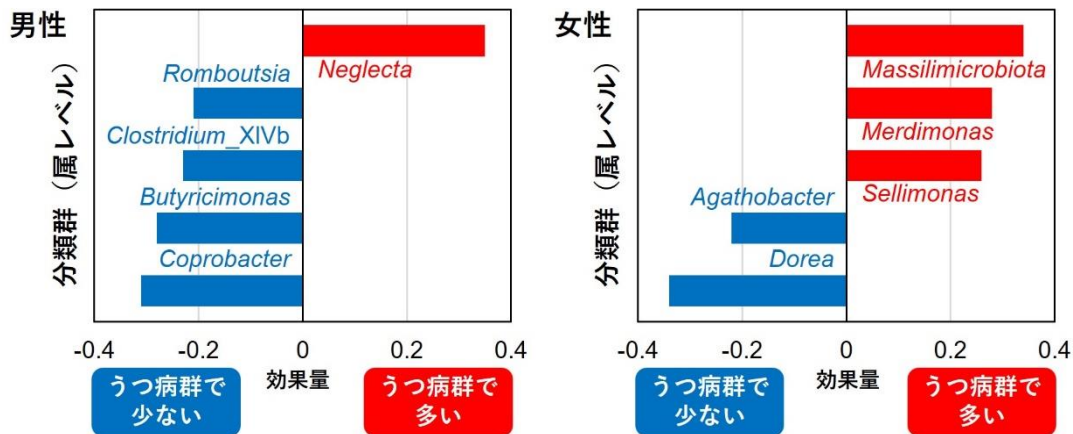
■背景

2020年の日本の厚生労働省による調査では、日本におけるうつ病を含む気分障害の総患者数は172.1万人と報告されており、大きな社会問題となっています。うつ病に関連した自殺の防止やうつ病再発リスク低減の面からも、うつ病の早期発見と治療が望まれます。

うつ病発症のメカニズムは複雑であり、解明されていません。そのため、うつ病の根底にあるメカニズムを特定することは急務です。近年の研究からは、うつ病に腸内細菌叢が関連する可能性があることが示唆されていますが、その詳細な関連性を明らかにするにはさらなる研究の必要があります。また、うつ病の有病率と腸内細菌叢のそれぞれに性差が存在することを踏まえると（女性は男性に比べてうつ病を発症する可能性が2倍高い）、うつ病と腸内細菌叢の関連を調査する研究は男女別に行うことが望ましいものの、先行研究の多くは男女混合集団を対象に行われていました。そこで本研究では、性別を考慮したうえでうつ病と腸内細菌叢の関連について調査を行い、うつ病の早期発見と治療に貢献する研究成果の創出を目指しました。

■研究手法と成果

研究チームは、日本人 20~60 代のうつ病患者群（男性 33 名、女性 35 名）と健常者の対照群（男性 246 名、女性 384 名）の腸内細菌叢について次世代シーケンサー^{※3}を用いた 16S rRNA 遺伝子配列解析^{※4}を行い男女別に比較しました。その結果、男性うつ病群では、対照群と比較して、*Neglecta* の相対存在量が多く、その一方で *Coprobacter*、*Butyricimonas*、*Clostridium_XIVb*、*Romboutsia* が少ないことがわかりました（図男性）。また、女性うつ病群では、対象群に比べて *Massilimicrobiota*、*Merdimonas*、*Sellimonas* が多く、*Dorea* と *Agathobacter* が少ないことがわかりました（図女性）。うつ病に関連した腸内細菌の分類群は男女で異なりましたが、うつ病で相対存在量が少なかった腸内細菌には水素産生という共通した能力が認められました（男性：*Butyricimonas* と *Romboutsia*；女性：*Dorea* と *Agathobacter*）。うつ病に関連する腸内細菌は、分類群という面では性別によって異なりますが、機能という面では同じ役割を担っている可能性があります。さらにこの結果から、うつ病患者は、脳内で炎症抑制の機能を果たす腸内細菌由来の水素の量が減り、強いストレスなどによって誘発された脳内の炎症を抑制できない状態にあるという新たな仮説が導き出されました。



図：うつ病群と健常者対照群の腸内細菌の分類群（属レベル）の違い

効果量^{※2}が正の値（図の赤いバー）は対照群と比較してうつ病群で相対存在量が多い分類群、負の値（図の青いバー）は少ない分類群を示す。

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^{※5}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、この手法を用いたうつ病リスク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うつ病リスク推定モデルについて、ROC 分析^{※6}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^{※7}は 0.72、女性のモデルの AUC は 0.70 でした。このことから、本研究で開発されたうつ病リスク推定モデルは、うつ病患者を一定の精度で判別できることが示されました。

■今後の展望

本研究で明らかとなったうつ病と腸内細菌叢の関連性は、うつ病の発症・進行のメカニズムの理解、新たな予防・治療方法の開発につながることで期待されます。

また、うつ病リスクの推定方法は、便検体を用いた腸内細菌叢検査サービスに組み入れることができ、うつ病の効果的なスクリーニング方法、さらにはうつ病診断の判断材料として活用することが可能です。実際に当社では、腸内細菌叢の検査・分析サービス『SYMGRAM®』・『健腸ナビ®』に本成果をもとにしたうつ病リスク分析を導入し、社会実装を進めております。

■研究協力

本研究は日本たばこ産業株式会社の資金協力によって実施されました。

■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 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。

※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 16S rRNA 遺伝子配列解析

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。

※5 構造方程式モデリング（SEM : Structural Equation Modeling）

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。

※6 ROC（Receiver Operating Characteristic）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。

※7 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 大熊 佳奈・畑山 耕太・徳野 秀尚・江原 彩・大舘 綾乃

ベスリククリニック

院長 田中 伸明

星子クリニック

院長 星子 尚美

■原論文情報

Kana Okuma, Kouta Hatayama, Hidetaka Tokuno, Aya Ebara, Ayano Odachi, Hiroaki Masuyama, Naomi Hoshiko, Nobuaki Tanaka. A risk estimation method for depression based on the dysbiosis of intestinal microbiota in Japanese patients. *Frontiers in Psychiatry* 2024,15:1382175. doi: 10.3389/fpsy.2024.1382175

<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2024.1382175/>


■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](mailto:research@ 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](mailto:info@ 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>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改善を介して疾病を予防・改善する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	: 18億9,162万円（資本準備金含む：2024年6月1日現在）	
URL	: https://www.symbiosis-solutions.co.jp/	

以上