



准教授
田山 淳

経歴
2009年 長崎大学保健・医療推進
センター 准教授
2015年 長崎大学大学院教育学研究科
准教授
2019年 早稲田大学人間科学学術院
准教授

食認知修正による腸内フローラ改善効果に関する研究

1. 背景と目的

過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome : IBS）は慢性疾患であるため、患者個々の医療経済的損失が大きく、QOLの低下が顕著である。そのため、IBS症状のマネジメント法の確立は極めて重要なトピックである。特に、症状増悪の主要因である腸内細菌叢の調整には“食”が鍵となる媒介要因となる。そのため、症状改善に実績のある低糖食療法（Low FODMAP Diet :Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet）は、今後欠かせないセルフケア要素になる可能性が高い。

IBSの罹患率を年代別にみていくと、最も高い罹患率なのが10代から20代の若年層であり、日本における彼らの有病率は10-20%と高率である。先に述べたように近年IBSの非薬物療法として、食事によるセルフケアが有効であるとのエビデンスが得られ始めた。Low FODMAP Dietに関連して、米国消化器学会（2014）は、これまでのIBS心因主因説を覆し、腸内細菌叢の変異がIBSの主因であることを示した。Low FODMAP dietは、メタゲノム解析で得られたガス産生菌群を減少させ、ヒスタミンなどの炎症物質を増加させる（McIntosh et al., 2016）。IBS有症状者自身による低糖食療法の導入は、腸内細菌の多様性を亢進させることも知られている。

一方、近年、食の偏りを改善するための新しい技法である食注意バイアス修正訓練（The food attention bias modification（Food-ABM）が登場した。Food-ABMは、偏食、食事摂取量、食べ過ぎ等を正常化する（e.g. Boutelle et al., 2016; Bazzaz et al., 2017）。Food-

ABM では、望ましくない食事内容、食品に向けられた過度の関心を、Food-ABM による複数回のセルフ・トレーニングにより修正・正常化する。例えば、Food-ABM でターゲットにする食品はチョコレート (Kemps et al., 2015), 甘味料入りお菓子 (Bazzaz et al., 2017), 高カロリー食品 (Boutelle et al., 2016) 等様々だが、いずれの研究でも認知と行動に変化が見られている。Food-ABM の作用機序は、食への認知的偏りがドパミン D3 受容体拮抗薬でも変化・改善するため (Nathan et al., 2012), 人の報酬・学習系を介した作用であると考えられる。先行研究 (Tayama et al., 2017) で我々は、2017 年に世界で初めて不安軽減用 ABM が、IBS の脳機能及び心理的な異常の正常化に寄与することを明らかにした。しかしながら、Food-ABM 実施による腸内細菌叢の改善効果については、現在のところその研究は一例もない。

そこで、本研究では、低糖食療法を取り入れたセルフケアとして、Food-ABM の実施により、その効果メカニズムを脳-腸-腸内細菌の連関をキーワードとして明らかにすることを目的として研究を行った。本報告書においては、Food-ABM によって、本研究の主評価項目である腸内細菌叢の変化に着目してその報告を行う。

2. 方法

2.1. 対象 リクルートの選択基準は、18 歳から 25 歳までの若年であること、ROME-III 診断基準に合致した IBS 有症状者であることとした。除外基準としては、IBS の投薬治療中であること、精神疾患を有していることとした。研究参加の適格性を有する者 20 名を対象として、強化指導群、通常指導群に割り付けを行うため、性と年齢をマッチさせたブロックランダム化を行い、各群 10 名として割り付けを行った。介入期間中、強化指導群における脱落は 0 名、通常指導群における脱落は 2 名であった。

2.2. 介入頻度及び期間 全介入期間は 1 ヶ月間とした。通常指導群には、介入開始時と終了時に各 1 回約 20 分の食生活に関する指導 (通常指導) を行った。強化指導群には、通常指導に加えて、Food-ABM プログラム (詳細は下記参照) を実施した。

2.3. Food-ABM 用プログラム Food-ABM プログラムは、その基盤として認知偏向修正に実績のある注意バイアス修正訓練 (attention bias modification : ABM) を用いた (e.g. Tayama, et al., 2018)。これまでの我々の研究では、ABM プログラムを ipad によって実施していたが、ユーザビリティを考慮して、手持ちのスマートフォンで実施できるようにプログラムを改良した web 実施システムを研究に用いた。なお、実施期間 1 ヶ月の間で、ABM 実施回数は 5 回 (全試行回数 600 試行) とした。なお、本研究では、プログラムの基盤として採用した ABM プログラム内に、Low FODMAP と High FODMAP の素材を組み込んだ訓練モジュールを作成し、1 回の実施につき 64 試行、1 ヶ月間で合計 320 試行実施した (図 1)。

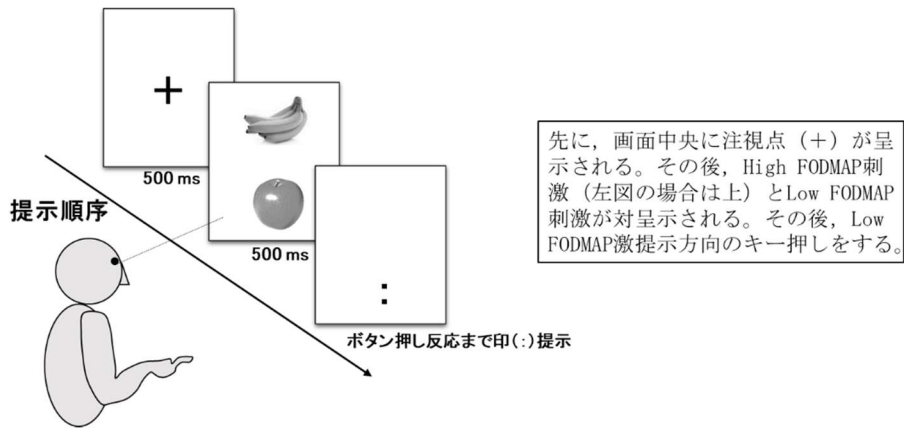


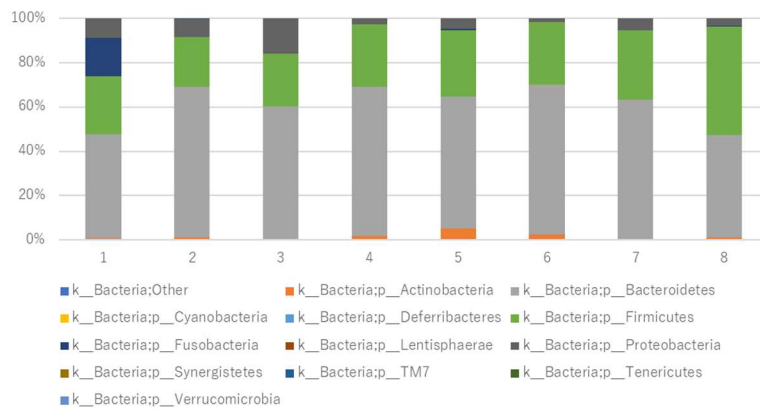
図1 本研究で用いた Food-ABM モジュール

3. 結果

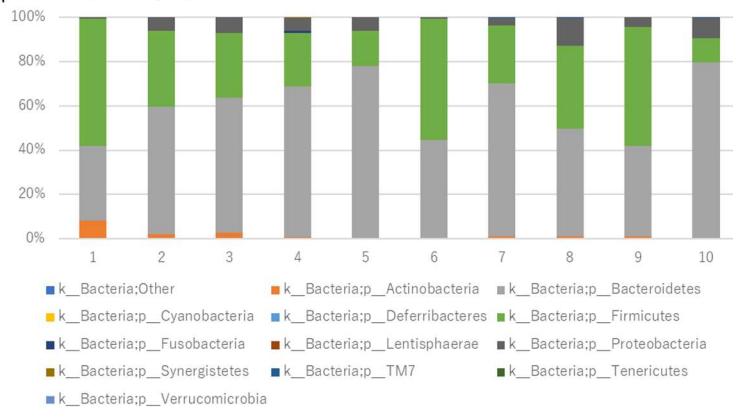
3.1. 各検体における各細菌の相対存在割合

3.1.1. 門レベル 門レベルの相対存在割合の結果は、以下の通りである (図2)。

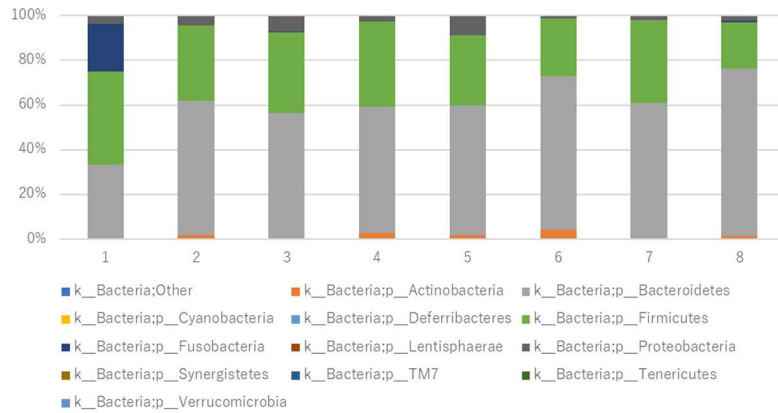
a) pre-通常指導群



b) pre-強化指導群



c) post-通常指導群



d) post-強化指導群

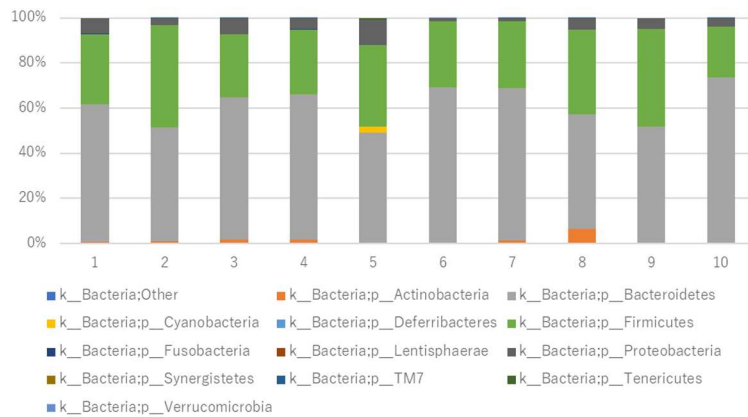
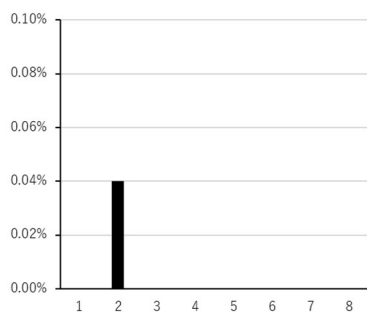


図 2. 門レベルにおける各細菌の相対存在割合（サンプル番号は pre-post で合致）

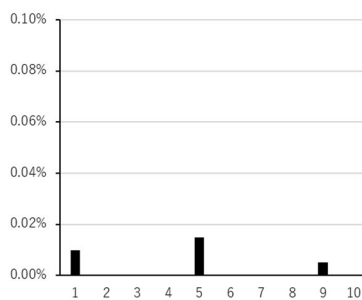
3.1.2. 属レベル

属レベルの相対存在割合の結果については、McIntosh ら（2016）の Low FODMAP 食を用いた介入研究で顕著な変化の見られた *Adlercreutzia*（アドレクルーツィア）属と *Dorea*（ドレア）属の 2 種について、それぞれ全 226 種の細菌種における相対存在割合を調べた。*Adlercreutzia* 属の結果については図 3、*Dorea* 属については図 4 にそれぞれその結果を示す。

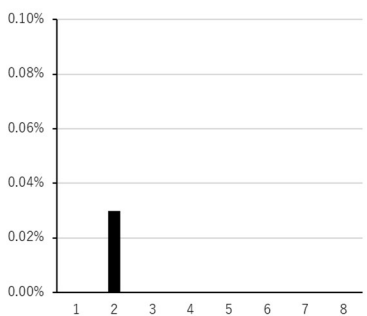
a) pre-通常指導群



b) pre-強化指導群



c) post-通常指導群



d) post-強化指導群

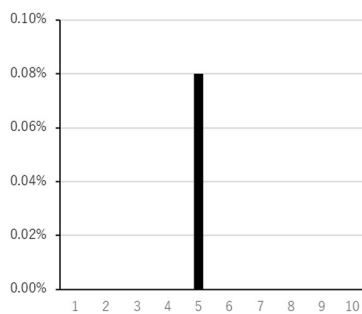
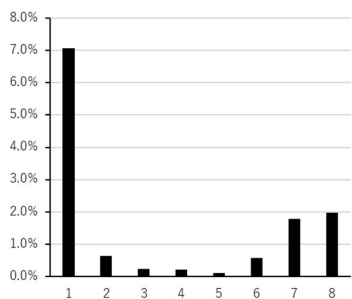
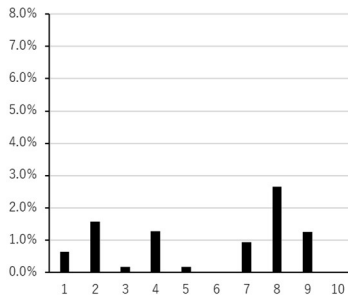


図.3 Adlercreutzia 属の相対存在割合 (サンプル番号は pre-post で合致)

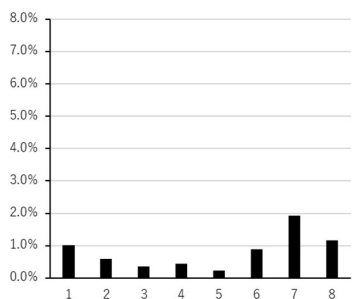
a) pre-通常指導群



b) pre-強化指導群



c) post-通常指導群



d) post-強化指導群

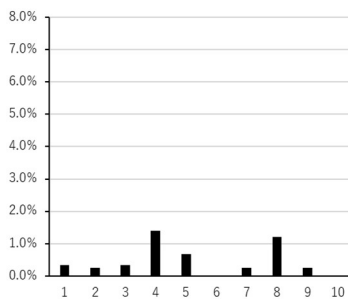


図.4 Dorea 属の相対存在割合 (サンプル番号は pre-post で合致)

4. 考察

本研究結果より、Actinobacteria の相対存在割合は強化指導群のサンプル番号 8 で増加傾向がみられた。しかしながら、強化指導群のサンプル番号 1 ではその割合が減少する傾向であった。Firmicutes の相対存在割合については、強化指導群のサンプル番号 2, 5, 9 ではその割合が増加傾向にあるが、サンプル番号 6 では減少傾向であった。なお、通常指導群の Firmicutes の相対存在割合も、サンプル番号 2, 3 で増加傾向がみられた。従って、Firmicutes については、その多様性が本介入で増加する可能性があるものの、Actinobacteria については元々の相対存在割合が低いこともあり、変化が起こる可能性が低いことが示唆された。なお、先行研究では、Low Fodmap diet によって、Firmicutes と Actinobacteria の richness は両者ともに増加している (McIntosh et al., 2016)。

Adlercreutzia 属の相対存在割合については、強化指導群のサンプル番号 5 でその割合が介入によって約 4 倍になった。サンプル番号 1 と 9 では割合がわずかに低下したものの、大幅な低下ではなかった。通常指導群では、サンプル番号 2 番のみ介入前に一定の割合存在していたが、介入によってはほとんど変化しなかった。Dorea 属の相対存在割合については、強化指導群のサンプル番号 1, 2, 7, 8, 9 でその相対存在割合が増加することが分かった。一方、通常指導群では、サンプル番号 1 の相対存在割合が顕著に低下しているが、その他のサンプルでは変化はほとんど見られなかった。本研究の属レベルの相対存在割合の結果から、本介入は Dorea への相対存在割合を増加させる可能性がある。

ラクノスピラ科の Dorea は、マウスを用いた動物実験において、慢性のストレスとの関連が指摘されている菌種である (Bailey et al., 2011)。Dorea について、人の生理現象に対する機能はほとんど知られていないが、先行研究で行われた Low FODMAP 介入 (McIntosh et al., 2016) では、Dorea の相対存在割合は統計的に有意に増加している。本研究における Dorea の変化理由としては、介入による食認知の変化によって食行動が改善したことによって、Dorea を含む腸内細菌の多様性が増加した可能性がある。

本研究の介入において、門レベルでは顕著な変化が認められなかったものの、属レベルの分析によって Dorea の相対祖納割合が変化する可能性が示唆された。

5. 謝辞

本研究は、サッポロ生物科学振興財団のご支援によって、加速的、かつブラッシュアップされた研究として進めることができました。ご支援賜りました財団に関連する皆様にこの場を借りて心から厚くお礼申し上げます。

6. 参考文献

Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social

- stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 25(3):397-407, 2011.
- Boutelle KN, Monreal T, Strong DR, Amir N. An open trial evaluating an attention bias modification program for overweight adults who binge eat. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 52:138-146, 2016.
- Kemps E, Tiggemann M, Elford J. Sustained effects of attentional re-training on chocolate consumption. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 49(Pt A):94-100, 2015.
- McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, Madsen K, Bercik P, Vanner S. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut.* 66(7):1241-1251, 2016.
- Nathan PJ, O'Neill BV, Mogg K, Bradley BP, Beaver J, Bani M, Merlo-Pich E, Fletcher PC, Swirski B, Koch A, Dodds CM, Bullmore ET. The effects of the dopamine D₃ receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 15(2):149-61, 2012.
- Tayama J, Saigo T, Ogawa S, Takeoka A, Hamaguchi T, Hayashida M, Fukudo S, Shirabe S. Effect of attention bias modification on brain function and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A preliminary electroencephalogram and psycho-behavioral study. *Neurogastroenterol Motil.* 29(12). doi: 10.1111/nmo.13131, 2017.
- Tayama J, Saigo T, Ogawa S, Takeoka A, Hamaguchi T, Inoue K, Okamura H, Yajima J, Matsudaira K, Fukudo S, Shirabe S. Effect of attention bias modification on event-related potentials in patients with irritable bowel syndrome: A preliminary brain function and psycho-behavioral study. *Neurogastroenterol Motil.* 30(10):e13402. doi: 10.1111/nmo.13402, 2018.