

2022年10月4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

月経前症候群に関与する腸内細菌を発見

—食事介入による腸内細菌叢の改善が
月経前症候群の改善・緩和に寄与する可能性—

科学雑誌『*International Journal of Women's Health*』に掲載

当社の大熊らの研究チームは、月経前症候群（PMS：Premenstrual Syndrome）の罹患者は健康者と比較して特徴的な腸内細菌叢^{※1}をもつことを明らかにしました。本研究成果は、腸内細菌^{※2}をターゲットとしたプレバイオティクス^{※3}等の食事介入を行うことで、PMSの予防や改善・緩和が期待できることを示唆しています。

本研究は、科学雑誌『*International Journal of Women's Health*』（2022年9月29日付）に掲載されました。

■研究概要

研究チームは、PMSに罹患している日本人女性24名（PMS群）と健康な日本人女性144名（対照群）の便検体から得られた腸内細菌の組成データを用いて α 多様性^{※4}と β 多様性^{※5}の解析および腸内細菌の構成を比較しました。その結果、*Collinsella*、*Bifidobacterium*、*Blautia*の相対存在量（占有率）がPMS群で有意に高いことを発見しました。特にPMS群の*Collinsella*の占有率は対照群の約4.5倍でした。*Collinsella*は食事との関連が報告されていることから、PMSの予防や改善・緩和には*Collinsella*をターゲットとしたプレバイオティクス等の食事介入が有効である可能性があります。

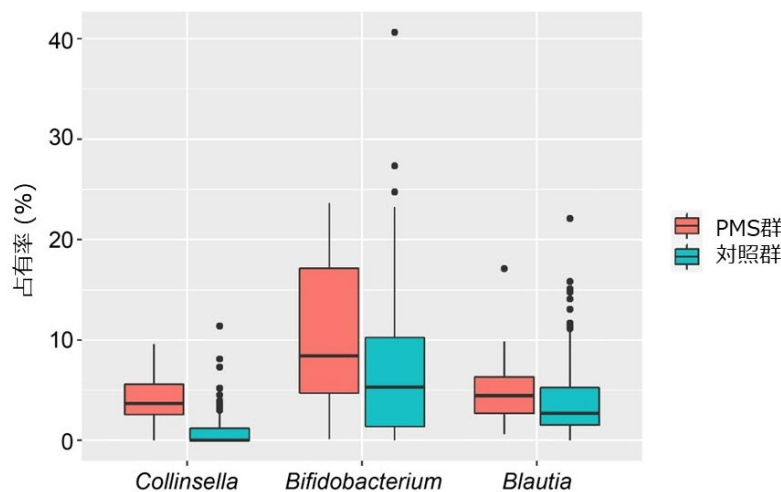


図1：PMS群と対照群で占有率に有意差があった3菌属の比較

各プロットは外れ値を示しています。PMS群は対照群に比べ、*Collinsella*、*Bifidobacterium*、*Blautia*の占有率が有意に高い値となっていました。

■背景

月経前 3~10 日間に不調が起これり月経がはじまるとその不調が消えていくという状態が数か月にわたり続く状態を月経前症候群 (PMS) と言います。PMS の情緒的症状としては抑うつ、怒りの爆発、易刺激性・いらだち、不安、混乱、社会的引きこもりなどがあります。また、身体的症状としては乳房緊満感・腫脹、腹部膨満感、頭痛、関節痛・筋肉痛、体重増加、四肢の腫脹・浮腫などがあります。PMS の原因には、女性ホルモンの変動や、セロトニンなどの神経伝達物質の異常、食生活との関連が考えられていますが、正確な原因は分かっていません。

日本国内では、対症療法として利尿薬や鎮痛薬が、多様な症状に対しては漢方薬などが用いられています。また、カウンセリングや食事療法、生活習慣の改善、運動療法も行われています。精神症状が強い PMS 罹患者に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害剤を処方することもあります。低用量の経口ホルモン剤を用いた療法では身体症状の改善が報告されていますが、配合錠の種類により精神症状への有効性が確認されない場合もあります。様々な治療法がありますが、効果には個人差があるようです。また、根本的な治療薬も発見されていません。

近年、腸内細菌叢は様々な疾患との関係が科学的に注目され、この分野の研究が盛んに行われています。消化管の炎症性疾患、アレルギー、自己免疫疾患、肥満や糖尿病などの生活習慣病、肝疾患、心疾患、がん、神経・精神疾患患者の腸内細菌叢は健常者とは特徴的に異なることが報告されています。また、ヒトの腸内細菌叢の特性は、年齢、性別、宿主の食習慣などの要因に影響されることも明らかになっています。PMS と同じく婦人科系疾患である多嚢胞性卵巣症候群は *Bifidobacterium* との関係が、子宮筋腫は *Pseudomonas stutzeri* と *Prevotella amnii* との関連が報告されています。これらのことから、女性ホルモンや食生活が原因と考えられている PMS も、他の疾病と同様に腸内細菌叢との関連があるのではないかと考えました。

これまで PMS と腸内細菌叢の関連についての研究は報告されていないため、本研究で PMS 罹患者の腸内細菌叢の特徴を調査することにしました。PMS と腸内細菌叢の関連を明らかにすることで、PMS の原因解明や治療法の提案につながると考えられます。

■研究手法と成果

本研究により、PMS の罹患者は健康者と比較して特徴的な腸内細菌叢をもつことを明らかにしました。

研究チームは、PMS 罹患者 24 人、女性の健康者 144 人について、便検体から得られた 16S rRNA 遺伝子配列^{※5}のデータを次世代シーケンサー^{※6}で解読し、腸内細菌の組成データを作成しました。

この組成データを用いて、各検体の α 多様性を解析した結果、属数と Simpson 指数は、対照群に比べ PMS 群で有意に高いことが分かりました。ただし、Pielou の均等度指数^{※7}は有意な差が見られませんでした。(図 2)

先行研究では、過敏性腸症候群や非アルコール性脂肪肝の罹患者で α 多様性が低くなる傾向が報告されている一方、過敏性腸症候群では α 多様性が高いという報告もあります。このことから、PMS と腸内細菌叢の関係を知るためには、 α 多様性の結果だけではなく、腸内細菌叢の構成をみるのが重要であると考えられます。

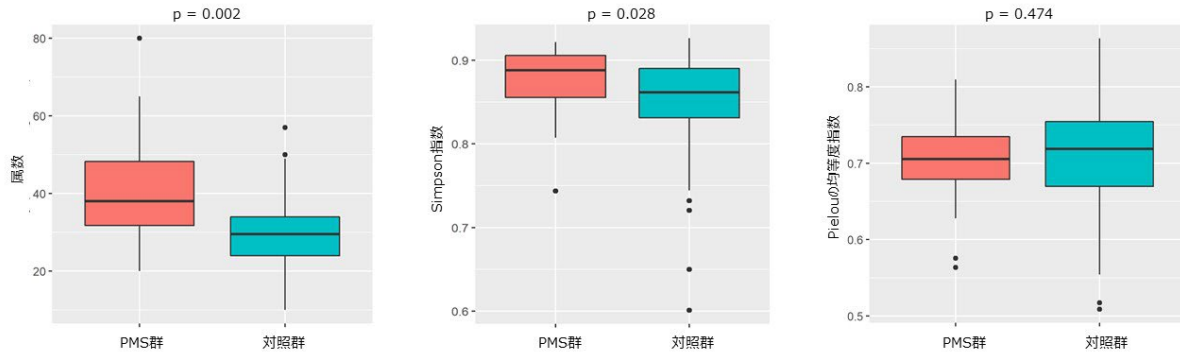


図 2 : PMS 群および対照群の α 多様性

PMS 群および対照群の α 多様性。属数、Simpson 指数、Pielou の均等度指数を算出しました。各プロットは外れ値を示している。T 検定の結果、 $p < 0.05$ で群間に有意な差が認められました。

また、 β 多様性を非計量多次元尺度法^{*7} で可視化し (図 3)、PerMANOVA^{*8} の検定を実施したところ、PMS 群と対照群には有意な差がありました。この結果は、2 つの対象グループ間で腸内細菌叢の構成に有意な差があることを示しています。また、図 3 を見ると PMS 群と対照群の両方が分布しているエリアが見られました (黒点線)。これは対照群であっても PMS 群と類似した腸内細菌叢の構成をもつ被験者が存在することを示しており、これらの被験者は PMS 未病者の可能性があります。

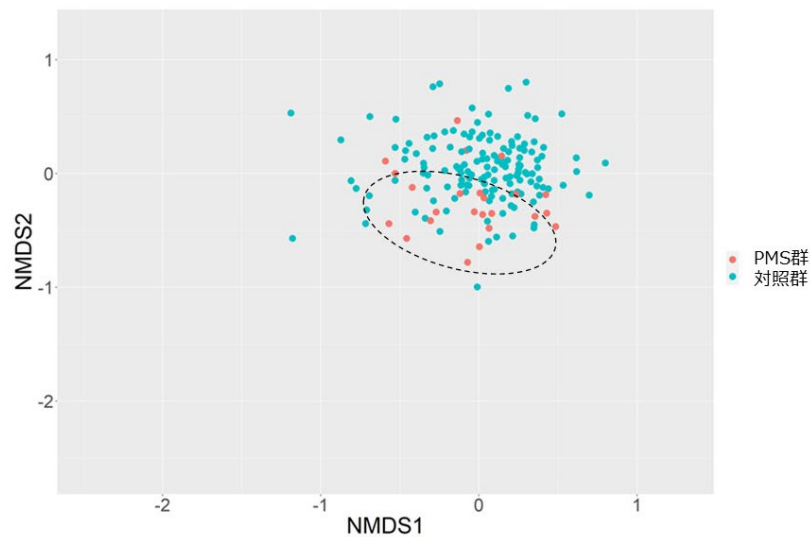


図 3 : PMS 群および対照群の β 多様性

検体間の腸内菌叢距離を非計量多次元尺度法により可視化しました。PerMANOVA による検定の結果、 $p < 0.001$ で群間に有意な差が認められました。

PMS 群と対照群の腸内細菌の占有率の平均値を比較しました (表 1)。ウィルコクソンの順位和検定^{*9} を行った結果、*Bifidobacterium*、*Blautia*、*Collinsella* の存在量に有意な差が認められました。いずれの菌属も PMS 群に多く、効果量^{*10} も高い結果でした (図 4)。特に、PMS 群では対照群に比べて *Collinsella* の平均占有率が高く、その差は約 4.5 倍でした。

また、対照群の中には *Collinsella* の占有率が PMS 群と差がない被験者が存在しました (図 5 点線)。このことは、対照群の中にも *Collinsella* の占有率が PMS 群に類似している被験者が存在することを示しており、これらの被験者は PMS 未病者の可能性があります。PMS 未病者の存在は図 3 で示した結果と一致しています。

表 1 : PMS 群で占有率が高い上位 20 菌属の対照群との比較

腸内細菌	占有率 (%)		p値	効果量
	PMS群	対照群		
<i>Collinsella</i>	3.96	0.88	0.000 ***	0.833
<i>Blautia</i>	5.13	4.06	0.016 *	0.513
<i>Bifidobacterium</i>	10.60	6.78	0.011 *	0.438
<i>Phocaeicola</i> †	16.73	16.88	0.276	0.258
<i>Streptococcus</i>	2.03	0.67	0.390	0.215
<i>Fusobacterium</i>	1.20	0.27	0.517	0.194
<i>Megasphaera</i>	1.12	0.45	0.443	0.192
<i>Parabacteroides</i>	2.60	3.00	0.331	0.173
<i>Unclassified</i>	12.81	14.48	0.645	0.160
<i>Dorea</i>	0.87	0.63	0.614	0.150
<i>Anaerobutyricum</i>	0.94	1.05	0.466	0.095
<i>Fusicatenibacter</i>	2.64	2.26	0.554	0.085
<i>Ruminococcus</i>	0.90	0.95	0.735	0.082
<i>Agathobacter</i>	1.04	1.23	0.883	-0.075
<i>Megamonas</i>	2.59	1.90	0.747	-0.055
<i>Alistipes</i>	1.81	3.31	0.858	-0.036
<i>Prevotella</i>	2.52	4.15	0.870	0.022
<i>Bacteroides</i>	9.38	14.22	0.951	-0.008
<i>Faecalibacterium</i>	6.56	7.56	0.927	0.006
<i>Anaerostipes</i>	1.34	1.67	0.950	-0.005

占有率の値は平均値です。* は p 値 < 0.05、***は p 値 < 0.001 を意味します。† *Phocaeicola* は 2019 年に *Bacteroides* から再分類された細菌属です。

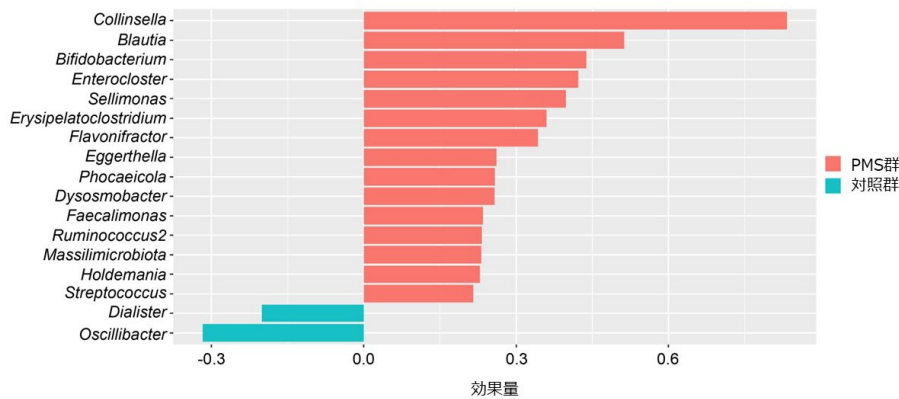


図 4 : PMS 群と対照群で占有率の差 (効果量) が大きい菌属

効果量の絶対値が 0.2 以上の菌属を示しました。正の効果量および負の効果量はそれぞれ PMS 群および対照群で占有率が高い菌属です。

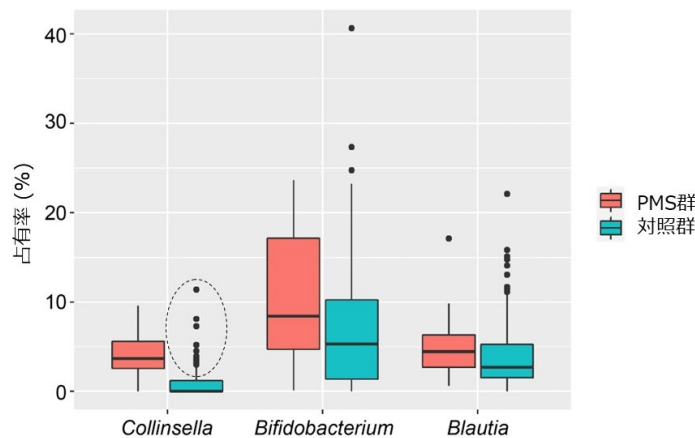


図 5 : PMS 群と対照群で占有率に有意差があった 3 菌属の比較 (再掲)

縦軸は占有率を、各プロットは外れ値を示しています。点線は *Collinsella* の占有率が PMS 群と差がない対照群の被験者を示しています。

■今後の展望

本研究により、PMS 罹患者に特徴的な腸内細菌叢が存在することが示唆されました。特に *Collinsella* は PMS との関連が強く示されました。*Collinsella* は食事との関連も報告されていることから、PMS の予防や改善・緩和には *Collinsella* をターゲットとしたプレバイオティクス等の食事介入が有効である可能性があります。

また、PMS 未病者の存在が示唆されたことから、個々の腸内細菌叢を分析し、その構成や特徴を知ることは、PMS の予防にもつながると考えられます。

■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 プロバイオティクス

宿主に有益な効果を与える微生物のこと。

※3 α 多様性

1 つのサンプルにおける多様性を表す。

※4 β 多様性

2 つのサンプル間の多様性の相違度を表す。

※5 16S rRNA 遺伝子配列

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。

※6 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。

※6 プレバイオティクス

特定の有益な腸内細菌の栄養源となり、宿主の健康維持に役立つ食品や成分のこと。

※7 非計量多次元尺度法 (NMDS)

高次元（次元 ≥ 4 ）の散布図を低次元（2次元または3次元）へ、元の次元における点間の位置関係を保ったまま投影する手法の一種である

※8 PerMANOVA

2群間における β 多様性の違いが、有意なものであるかを検定するための、統計学的手法の一種である。

※9 ウィルコクソンの順位和検定

ノンパラメトリック検定のひとつで、マン-ホイットニーの U 検定とも呼ばれ、得られた 2 つのデータ間の中央値に差があるかどうかを検定する。ウィルコクソンの符号順位検定はパラメトリック検定における対応のある t 検定に相当するものである。

※10 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。

■研究チーム

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・江原 彩・香野 加奈子・大舘 綾乃・徳野 秀尚・大高 茉莉

■研究協力

本研究は、パラディインターナショナル株式会社の協力（被験者の募集等）のもと行われました。

■原論文情報

Kana Okuma, Kanako Kono, Machiko Otaka, Aya Ebara, Ayano Odachi, Hidetaka Tokuno, Hiroaki Masuyama. Characteristics of the Gut Microbiota in Japanese Patients with Premenstrual Syndrome. *International Journal of Women's Health* 2022(4):435-1445, doi.org/10.2147/IJWH.S377066.

https://www.dovepress.com/articles.php?article_id=78659

■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 大熊 佳奈

[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
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	: 5億6,112万5,000円（2022年9月現在）
URL	: https://www.symbiosis-solutions.co.jp/



シンバイオシス・ソリューションズ株式会社

当社は、腸内細菌叢から疾病リスクを分析・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・食品メーカーと連携して腸内細菌叢の制御による疾病の予防・改善の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。

以上