

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学分野 氏名 田村亜由美
<p>(論文題目)</p> <p><b>Interactions between Gut Microbiota Composition, Nutrient Intake and Diabetes Status in an Adult Japanese Population</b> (日本人成人集団における腸内細菌叢、栄養摂取量、糖尿病との相互作用について)</p>	
<p>糖尿病は、インスリン抵抗性と膵β細胞の機能障害を特徴とする糖代謝の障害であり、個人の遺伝的背景や、人種、性別、また生活習慣等の様々な因子によって引き起こされる多因子疾患である。その有病率や死亡率の高さ、合併症によるQOLの低下から重要な疾患と考えられている。そのため糖尿病発症予防には、多様な背景を紐解きリスク群を如何に見つけるかは重要なテーマとなっている。近年、腸内細菌叢が糖尿病を含め種々の代謝異常と関連していることが報告されて来た。しかし、これらの報告は人種、地域等の違いも相まって報告毎に様々に異なっている。今回、栄養素の摂取状況も考慮して腸管細菌叢と糖尿病との関連を日本人一般住民を対象に調べた。</p> <p>対象は、2016年に青森県弘前市岩木地区健康増進プロジェクト健診を受診した1148人のうち、2腸内細菌叢のデータが無い55人及び腸内細菌叢の多様性が低下することが報告されている77歳上の人74名を除外した1019人とした。参加者には事前に採便キットを配布し、検体を持参してもらった。テクノスルガラボでメタ16S解析を行ない、属レベルでの研究を行った。糖尿病の診断基準はHbA1c 6.5%、空腹時血糖値 126 mg/dl以上もしくは血糖降下薬内服中のいずれかを満たす場合とし、糖尿病群(n=96)と非糖尿病群(n=923)の2群に分けて横断解析した。糖尿病群と非糖尿病群で背景因子の有意差が多く認められたので、年齢、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、尿酸、クレアチニン、ALTを共変量として調節した比較も行った。糖尿病群、非糖尿病群では摂取した栄養素にあきらかな有意差は認めれなかった。非糖尿病患者と比較して、糖尿病患者の腸内細菌叢では、Bifidobacterium属とStreptococcus属の割合が大きく、Roseburia属とBlautia属の割合が小さかった。Streptococcus属とRoseburia属は、それぞれ摂取エネルギー量(p = 0.027)、炭水化物および食物繊維量(p = 0.007 および p = 0.010)と正の相関があった。一方、Bifidobacterium属とBlautia属は、消費されたどの栄養素とも相関がなかった。これら4属のクラスター分析では、Blautia属優勢のクラスターが糖尿病と最も負の相関を示し、Bifidobacterium属優勢のクラスターは糖尿病と正の相関を示した(対Blautia属優勢クラスター、オッズ比 3.97、95%信頼区間 1.68-9.35)。Bifidobacterium属と糖尿病との正の関連は、ほとんどの先行報告と一致していなかった。この矛盾した結果は、使用した方法および/または研究集団の違いに起因する可能性がある。特に、腸内細菌叢におけるBifidobacterium属の割合は、研究集団によって大きく異なるようである。Bifidobacterium属と糖尿病の間に負の関連を示した研究集団は、一般にBifidobacterium属の割合が比較的低い(0.019~0.072)。一方、反対の結果を示した研究では、腸内細菌叢におけるビフィズス菌の割合が比較的高い(~0.16)。日本人と外国人被験者との腸内細菌叢を比較したところ、日本人はBifidobacterium属の割合が最も豊富であるという報告があったことから、Bifidobacterium属の量と空腹時血糖やHOMA-Rなどの糖代謝を表す指標との相関解析を</p>	

行なったところ、それぞれ 0.149、0.133 に変曲点を持つ U 字型の関連性が示された。本研究に用いた集団も *Bifidobacterium* 属の割合が 0.080 と比較的高い割合になっていたことから先述の結果となったと思われる。本研究でも同様に、腸内細菌叢における *Bifidobacterium* 属の割合はいかなる栄養因子とも相関しなかった。このことは、食事介入による糖代謝の改善は、腸内細菌叢における *Bifidobacterium* 属の増加効果として単純に説明できないことを示唆していると考えられる。

*Roseburia* 属は消化酵素で消化されない炭水化物の一種である難消化性糖質や食物繊維を異化することができる。なかでも難消化性糖質から、炭素数が 6 個以下の脂肪酸である短鎖脂肪酸を生産する。これらはシグナル伝達物質として作用し、GPR41、GPR43 といった G タンパク質共益型受容体に結合することで、大腸 L 細胞からの GLP-1 の分泌や内分泌細胞からペプチド YY の分泌を増加させることでエネルギー代謝が活発となり、糖代謝改善に役立っていると考えられている。*Blautia* 族も短鎖脂肪酸を産生する菌ではあるが、今回の結果では栄養摂取内容とは関連がなかったため、そのものが糖尿病に対する保護因子として作用していると考えられた。以上より、腸内細菌叢と糖尿病との関連に栄養因子が関与している可能性を示していた。さらに、栄養因子とは無関係に、一般的な日本人集団において、*Bifidobacterium* 属優勢の腸内細菌叢を有することは、*Blautia* 属優勢の腸内細菌叢を有することと比較して糖尿病のリスク因子である可能性も示した。