

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 社会医療総合医学教育研究分野 氏名 秋元 直樹
(論文題目) 過敏性腸症候群(IRS)における腸内細菌叢の検討	
(内容の要旨) <p>【諸言】過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IRS) は QOL を大きく損なう疾患であり、その有病率は就業年齢層で高いため、予防法や治療法の開発は急務とされる。近年、下痢や抗生物質投与後に IRS のリスクが上昇することが報告されたことから、IRS の発症に腸内細菌バランスが関与している可能性が注目され、多くの研究が行われてきた。その結果、腸内細菌バランスの変化として、<i>Bifidobacterium</i> (属) の減少や <i>Veillonella</i> (属)、<i>Lactobacillus</i> (属) の増加が IRS の発症に関連する等、多くの報告がみられるが、一方で関連がみられないとする報告や <i>Lactobacillus</i> (属) の減少がみられるといった反対の結果を示す報告もみられ、未だ一定の見解は得られていない。その理由として、性別や年齢についての検討が不十分であったことや、IRS の病因が腸内細菌のバランスの変化によるものか、一部の細菌の異常増殖によるものかについて詳細な検討が行われていなかったことが考えられた。そこで我々は一般住民を対象として IRS と腸内細菌バランスの関係についてより詳細な検討を行った。</p> <p>【方法】2014 年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診に参加した一般住民 1012 名 (男性 394 名、女性 618 名) を対象とした。自己記入式の質問用紙によって、生活習慣および抑うつ傾向の有無、IRS の罹患状況について調査した。腸内細菌叢の解析は、便検体を回収し、16SrDNA 部分を用いた次世代シーケンズ解析とテクノスルガ・ラボ微生物同定データベース DB-BA 9.0 による菌種の推定を行った。得られた菌種について、order (目)、family (科)、genus (属) の各レベルについて、全体に対する割合を百分率で算出し、解析に用いた。解析は対象を男女および 50 歳前後の 4 群に分け、各群について IRS 罹患の有無と腸内細菌バランスとの関連について、ロジスティック回帰分析による検討を行った。解析時には、年齢、BMI、抑うつ傾向の有無、飲酒・喫煙・運動習慣の有無を調整項目とした。</p> <p>【結果】50 歳未満の男性において、IRS の罹患リスクは <i>Bifidobacteriales</i> (目)、<i>Bifidobacteriaceae</i> (科)、<i>Bifidobacterium</i> (属) の割合が高い程小さい傾向がみられた。50 歳以上の男性において、IRS の罹患リスクは <i>Bacteroidales</i> (目) の割合が高い程大きく、<i>Bacteroidales</i> (目) の中で <i>Prevotellaceae</i> (科) および <i>Prevotella</i> (属) の割合が高い程大きい傾向がみられた。50 歳未満の女性において、IRS の罹患リスクは <i>Bifidobacteriales</i> (目)、<i>Bifidobacteriaceae</i> (科)、<i>Bifidobacterium</i> (属) の割合が高い程小さい傾向がみられた。一方で、<i>Clostridiales</i> (目) の割合が高い程リスクが大きい傾向がみられ、<i>Clostridiales</i> (目) の中で <i>Eubacteriaceae</i> (科)、<i>Eubacteriaceae</i> (科) の中で <i>Eubacterium</i> (属) の割合が高い程大きく、さらに <i>Clostridiales</i> (目) の中で <i>Lachnospiraceae</i> (科)、<i>Lachnospiraceae</i> (科) の中で <i>Coprococcus</i> (属) および <i>Dorea</i> (属) の割合が高い程リスクが大きかった。50 歳以上の女性において、IRS の罹患リスクは <i>Clostridiales</i> (目) の割合が高い程小さい傾向がみられ、<i>Clostridiales</i> (目) の中で <i>Lachnospiraceae</i> (科)、<i>Lachnospiraceae</i> (科) の中で <i>Anaerostipes</i> (属)、</p>	

Coprococcus (属)、および Hespellia (属) の割合が高い程小さい傾向がみられた。さらに Clostridiales (目) の中で Ruminococcaceae (科)、Ruminococcaceae (科) の中で Ruminococcus (属) および Faecalibacterium (属) の割合が高い程リスクが小さい傾向がみられた。一方で、Clostridiales (目)、Ruminococcaceae (科)、Anaerotruncus (属) の割合が高い程 IBS の罹患リスクが大きい傾向がみられた。

【考察】腸内細菌叢が IBS と関連する機序は、主に中枢神経系を介した経路(脳腸相関)と腸管粘膜の慢性炎症を介する経路の 2 種類が考えられている。脳腸相関は、腸内細菌バランスを反映し、不安・抑うつ傾向や内臓知覚に関与することで IBS のリスクを増減させると考えられている。脳腸相関は加齢に伴い減弱するため、高齢者では主に腸管粘膜局所の慢性炎症が IBS の病因になると考えられる。50 歳未満の男女においては Bifidobacterium (属) の増加によって、脳腸相関を介して IBS のリスクが低下すると考えられた。また、50 歳未満の女性において、Clostridiales (目) の割合が高い程 IBS のリスクが上昇する傾向が認められた。Clostridiales (目) の細菌によって産生される短鎖脂肪酸が過剰になると脳腸相関を介して IBS のリスクを上昇させることが知られており、それによって、50 歳未満の女性においては IBS のリスクが上昇したと考えられた。一方で、男性における脳腸相関を介した情動反応は女性と比較して弱いことが知られているため、男性では影響がみられなかったと考えられた。Prevotella (属) は腸管粘膜の慢性炎症を引き起こすことが知られており、その結果、50 歳以上の男性ではリスクの上昇がみられたと考えられた。一方で、50 歳以上の女性では抗炎症作用のあるエストロゲンの関与や Prevotella (属) の割合が男性と比較して低いことにより、影響がみられなかったと考えられた。50 歳以上の女性においては、Clostridiales (目) の割合が高い程 IBS のリスクが低下する傾向がみられた。短鎖脂肪酸による腸管運動亢進作用が便秘を改善させた結果、リスクが低下したと考えられた。一方で Anaerotruncus (属) によるリスクの増加が認められたが、Anaerotruncus (属) はその割合が 0.1%未満と非常に少ない細菌であるため、評価が難しいと考えられた。上記のように非常に数の少ない細菌は今後より詳細な検討が必要と考えられた。