

## 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 地域健康増進学分野 氏名 大里 直樹
(論文題目)	
Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age	
Blautia 属は、内臓脂肪蓄積と相関する ~20-76 歳の横断研究~	
(内容の要旨)	
<p>腸内細菌叢は、肥満、糖尿病をはじめ様々な疾患に寄与することが分かり始めている。そのため、近年、腸内細菌叢は、“virtual organ”と称されている。これまでに、腸内細菌叢は、4 つの主要な門 (Firmicutes 門、Bacteroidetes 門、Actinobacteria 門、Proteobacteria 門) で、99%以上の占有率を有することが分かっている。その中で、肥満者 (BMI 指標) は、Firmicutes 門が多く、Bacteroidetes 門が少ないことが、2006 年、Nature 誌より、報告された [1]。しかしながら、それ以降、肥満と腸内細菌叢に関する本見解は、一貫していない [1-4]。一方、内臓脂肪は、BMI とは独立した心血管疾患や全死のリスク因子であることが分かっている [5]。したがって、内臓脂肪の低減方法の確立は、医学的に重要である。しかしながら、腸内細菌叢と肥満に関する研究は、これまで BMI を指標とした研究が主であった。今回、20~76 歳の日本人 (青森県、弘前市在住) に対して、腹部インピーダンス法 (医療機器: 22500BZX00522000) を用いて、内臓脂肪 (BMI 含む) と腸内細菌叢の関係性を網羅的に検討した (N=1001)。</p> <p>腸内細菌叢の多様性を Shannon index を用いて検討してみた結果、腸内細菌叢の多様性は、男女で異なることが分かった (P value &lt;0.001)。したがって、性別で分けて、4 つの主要な門と内臓脂肪及び BMI との関係性を確認した。その結果、内臓脂肪面積が高い女性は、Firmicutes 門の相対存在量が有意に高く (P for trend &lt;0.001)、Bacteroidetes の相対存在量が有意に低かった (P for trend &lt;0.001)。一方、内臓脂肪面積が高い男性は、Firmicutes 門の相対存在量が低い傾向にあり (P for trend = 0.076)、Bacteroidetes の相対存在量が有意に高かった (P for trend = 0.013)。同様の結果が、BMI に関しても得られた。つまり、性差によって、内臓脂肪と腸内細菌叢の門レベルの関係性は、全く異なるということが分かった。先行研究を性差で整理してみると、これまで、見解が一貫していない一因が性差にある可能性が伺えた。門レベルでは、内臓脂肪と腸内細菌叢は整理できないことが分かったので、さらに詳細な、属レベルでの検討を実施した。我々の解析方法では、305 属同定可能であるが、相対存在量が 0.01%以上の 54 属に絞り、網羅的に内臓脂肪と腸内細菌属の関係性を検討した。その結果、男性では、内臓脂肪面積と有意に正相関する属が、1 種 (Prevotella 属)、有意に逆相関する属が、2 種 (Blautia 属と Bifidobacterium 属) 存在することが分かった。一方、女性では、内臓脂肪面積と有意に正相関する属が、4 種 (Clostridium sensu stricto 属、Roseburia 属、Ruminococcus 属、Megasphaera 属)、有意に逆相関する属が、5 種 (Blautia 属、Bifidobacterium 属、Eggerthella 属、Sutterella 属、Erysipelotrichaceae incertae sedis 属) 存在することが分かった。内臓脂肪面積に対して、性差なく、同様の挙動を示す腸内細菌属は、2 属存在することが分かった (Blautia 属と Bifidobacterium 属)。その中でも、Blautia 属に関しては、性、年齢、喫煙、飲酒等の交絡因子で調整後も性</p>	

差なく内臓脂肪面積と有意に相関した (P value = 0.038 for men and P value = 0.004 for women)。一方、Bifidobacterium 属に関しては、同様の交絡因子で調整後、内臓脂肪面積と男性でのみ有意に相関した (P value = 0.012 for men and P value = 0.127 for women)。したがって、我々は、性差なく、内臓脂肪面積と有意に逆相関する腸内細菌属として、Blautia 属を同定した。今後、内臓脂肪低減をアウトカムに、Blautia 属をターゲットにした、新規医薬品・機能性食品の開発が期待される。

[1] Nature 444, 1022-1023, doi:10.1038/4441022a (2006).

[2] Br J Nutr 104, 83-92, doi:10.1017/S0007114510000176 (2010).

[3] Obesity (Silver Spring) 18, 190-195, doi:10.1038/oby.2009.167 (2010).

[4] Nature 500, 541-546, doi:10.1038/nature12506 (2013).

[5] Obesity (Silver Spring) 14, 336-341, doi:10.1038/oby.2006.43 (2006).