

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	総合医療・健康科学領域 地域健康増進学分野 大里 直樹
指導教授氏名	井原 一成
論文審査担当者	主 査 大門 眞 副 査 新岡 丈典 副 査 加藤 博之
<p>(論文題目) <i>Blautia</i> genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. (<i>Blautia</i> 属は、内臓脂肪蓄積と相関する ~20-76 歳の横断研究~)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>腸内細菌叢は種々生体機能に関与していることが近年多く報告されている。肥満に関しては、腸内細菌叢を 4 つの主要な門 (Firmicutes 門、Bacteroidetes 門、Actinobacteria 門、Proteobacteria 門：99%以上の占有率) で分けて調べると、肥満者 (BMI 指標) では、Firmicutes 門が多く、Bacteroidetes 門が少ないことが 2006 年に報告されたが、その後の報告は一貫していない。そこで、申請者は、その理由の 1 つが、肥満を BMI で定義した事であり、内臓脂肪で考えるとより正確な情報が得られるのではと考え、内臓脂肪蓄積と関連する腸内細菌叢を住民レベルで解析した。【方法】20~76 歳の日本人 (青森県、弘前市在住：1001 名) を対象に、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。腸内細菌叢の多様性は男女で異なっていたので (P value <0.001)、性別で分け解析した。【結果】1. 門レベル (主要 4 つの門) での解析：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 <0.001)、Bacteroidetes の相対存在量が有意に低かった (P for trend <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)。2. 属レベル (相対存在量が 0.01%以上の 54 属) での解析：男性では、内臓脂肪面積と有意に正相関する属 (<i>Prevotella</i> 属) と逆相関する属 (<i>Blautia</i> 属と <i>Bifidobacterium</i> 属) を認めた。女性では、内臓脂肪面積と有意に正相関する属 (<i>Clostridium sensu stricto</i> 属、<i>Roseburia</i> 属、<i>Ruminococcus</i> 属、<i>Megasphaera</i> 属)、有意に逆相関する属 (<i>Blautia</i> 属、<i>Bifidobacterium</i> 属、<i>Eggerthella</i> 属、<i>Sutterella</i> 属、<i>Erysipelotrichaceae incertae sedis</i> 属) を認めた。内、性差に関係なく同様の挙動を示す腸内細菌属は <i>Blautia</i> 属と <i>Bifidobacterium</i> 属の 2 つであった。中でも、<i>Blautia</i> 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、<i>Bifidobacterium</i> 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)。【考察】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り、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。さらに詳細な属での解析では、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、<i>Blautia</i> 属を同定し、内臓脂肪低減をアウトカムに、<i>Blautia</i> 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。</p> <p>以上より、腸内細菌叢と肥満との関連が報告により種々異なる理由を、性差、あるいは、定義の違い (BMI ではなく内臓脂肪) に着目し解析し、新たな発展に繋がりを得た事の意味は高く、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Biofilms and Microbiomes. 2019;5:28. doi:10.1038/s41522-019-0101-x