

学位請求論文の内容の要旨

| | |
|--|---------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 病態制御科学領域形態分子病理診断学分野 氏名 竹内 祐貴 |
| <p>(論文題目)</p> <p>The diversity and abundance of gut microbiota are associated with the pain sensation threshold in the Japanese population (日本人において腸内細菌叢の多様性は痛覚閾値と関係する)</p> | |
| <p>(内容の要旨)</p> <p>背景：小神経線維は有髄の Aδ 線維と無髄の C 線維から構成されており、その機能は温度と痛みを感知する。これらが障害されて発症する小径神経障害 (SFN) は、糖尿病性多発性神経障害 (DPN) を含む多くの病態で出現することが知られている。DPN では耐糖能異常を生じている段階から SFN が起こり、その症状として疼痛もしくは痛覚の喪失をもたらすことがある。SFN は表皮内神経痛覚閾値検査 (PINT) にて客観的に評価できる。これまでの研究では、正常高値 HbA1c、酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG 値、血中リポ多糖結合タンパク質 (LBP) 値は PINT による疼痛閾値上昇と相関し、SFN に対するバイオマーカーとなりうるということが明らかとなっている。</p> <p>腸内や口腔内細菌叢は数兆個もの細菌から構成されており、免疫の調節、物質吸収、エネルギー代謝など様々な機能を担っている。特に、腸内細菌叢の組成に変化が生じることにより、全身性の炎症や局所的な炎症が起こると言われている。DPN により腸内細菌叢の多様性が損なわれると報告されている。また、口腔内細菌叢も口腔内の状態だけではなく、糖尿病はその細菌多様性を低下させることが報告されている。これらの知見からは口腔内細菌叢、腸内細菌叢の変化は SFN の病態と関係している可能性が想定される。しかし、それらとの相関は今まで評価されていない。今回、空腹時血糖値異常 (IFG) および 2 型糖尿病を含む一般日本人集団において、PINT と腸内細菌叢および口腔内細菌叢の変化との相関を検討した。</p> <p>方法：2018 年岩木健康増進プロジェクトで、計 1056 名を対象とした。痛み感覚は PINT に基づき評価した。PINT スコア < 0.15 mA の患者を low-PINT 群 (n=718)、それ以外の患者を High-PINT 群 (n=283) とした。さらに、HbA1c 値、空腹時血糖値、糖尿病の既往から耐糖能を有する群とない群に分けて検討した。口腔内細菌叢と腸内細菌叢は岩木健康増進プロジェクトのデータを用いて、主座標分析および微生物叢の α/β 多様性を評価し、臨床データと微生物叢データの相関を検討した。</p> <p>結果：口腔内細菌叢では主座標分析、Shannon 指数 (p = 0.22) および Chao1 指数 (p = 0.91) において、Low-PINT 群と High-PINT 群の間に有意な違いは認められなかった。また、糖尿病と IFG を持つ被験者を除外しても、Low-PINT 群と High-PINT 群の間でそれら指標の有意差は認められなかった。口腔内細菌叢は合計 283 属が同定されたが、糖尿病と IFG の有無にかかわらず Low-PINT 群と High-PINT 群の間で、これらの属の相対存在比に有意差はなかった。それに対して腸内細菌叢の主座標分析では、糖尿病と IFG を含む Low-PINT 群と High-PINT 群の間で、微生物組成の有意差が認められた (p < 0.01)。糖尿病と IFG を持つ被験者を除外しても、有意差は保たれていた (p < 0.01)。糖尿病と IFG を含む Low-PINT 群と High-PINT 群の間では、Shannon 指数 (p < 0.05) と Chao1 指数 (p < 0.05) に有意な差が見られた。これらの有意差は糖尿病や IFG を持つ被験者を除いても維持された (Shannon 指数 p < 0.05, Chao1 指数 p < 0.05)。腸内</p> | |

細菌叢は 317 属が同定され、相対存在比が 1%以上の属は 17 属であった。1%以上の存在比を持つ属のうち、3 つの属の相対的存在比で Low-PINT 群と High-PINT 群の間で有意差が認められた。Bacteroides 属は、Low-PINT 群は High-PINT 群よりも相対量が有意に多かった ($11.3 \pm 7.0\%$ vs $10.0 \pm 6.7\%$, $p < 0.01$)。この差は、糖尿病と IFG を持つ被験者を除外しても有意差は保たれた ($11.2 \pm 6.9\%$ vs. $10.0 \pm 6.5\%$, $p < 0.05$)。Prevotella 属の相対存在量は、High-PINT 群で Low-PINT 群より有意に高かった ($5.8 \pm 1.1\%$ vs. $4.8 \pm 1.0\%$, $p < 0.05$)。この差に関しても糖尿病と IFG を持つ被験者を除外しても有意差は保たれた ($5.4 \pm 10.0\%$ vs. $4.6 \pm 9.9\%$, $p < 0.05$) が、多変量解析にて有意差は消失した ($p=0.238$)。Bifidobacterium 属の相対存在量は、Low-PINT 群と High-PINT 群で同等であったが ($8.1 \pm 7.6\%$ vs. $7.7 \pm 8.3\%$, $p = 0.08$)、糖尿病および IFG のある被験者を除外すると、相対存在量は High-PINT 群よりも Low-PINT 群で有意に高くなった ($8.4 \pm 7.9\%$ vs. $7.6 \pm 8.1\%$, $p < 0.05$)。このことは、Bifidobacterium の存在量は糖代謝異常によって変化していると考えられた。

考察: 今回の研究により、日本人一般集団において、口腔内細菌叢ではなく腸内細菌叢の変化が PINT スコアの上昇と有意に関連していた。特に Bacteroides 属が High-PINT 群で Low-PINT 群と比し有意な低下を示していた。この関連は糖尿病状態や加齢とは無関係であり、PINT スコアのみと相関が認められた。Bacteroides 属は肥満、糖尿病などにより相対量が減少するとも報告されており、これにより短鎖脂肪酸などの生成が減少し、LPS が血中に流れ込みやすくなり、慢性炎症を引き起こす可能性が指摘されている。この慢性炎症が SFN の病態に関与している可能性があり、生活習慣への介入、プロバイオティクス等が新たな SFN の治療戦略になる可能性がある。本研究では神経伝導速度や皮膚や腓骨神経の分子的・病理的变化などの侵襲的な評価は本研究では行うことができなかった。腸内細菌叢のより詳細な SFN への関与を評価するためには、小径神経の機能評価に加え、皮膚や腓骨神経の構造的・分子的变化などの in vivo や in vitro の評価が必要と考えられた。