HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ヒトにおける短鎖脂肪酸と肥満との関連およびそれに対する腸内細菌叢、食習慣の影響［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山村, 凌大
Description	配架番号：2566
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14100号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78105
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryodai_Yamamura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　山村　凌大

学 位 論 文 題 名

ヒトにおける短鎖脂肪酸と肥満との関連およびそれに対する腸内細菌叢、食習慣の影響
(Studies on short-chain fatty acids and obesity in conjunction with the gut microbiota and dietary habits in human)

【背景と目的】

我が国における 20 歳以上の肥満者（ボディマス指数［BMI：Body mass index］25kg/m^2 以上）の割合は、ここ数年横ばい～微増傾向にある。近年の複数の疫学研究より、肥満者において腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸の糞便中濃度が高いことが報告された。ヒトを対象とした先行研究では、この糞便中短鎖脂肪酸濃度が腸内細菌のうち代表的な短鎖脂肪酸産生菌の存在割合と正の関連を示すことが示されている。しかし、これらの研究は短鎖脂肪酸産生に直接関連しうる腸内細菌叢のα多様性、機能遺伝子組成、宿主の食習慣や体内に吸収された血中短鎖脂肪酸濃度と糞便中短鎖脂肪酸濃度との関連については検討しておらず、疫学研究で糞便中短鎖脂肪酸濃度を腸内細菌叢による短鎖脂肪酸産生量や体内に吸収された短鎖脂肪酸量の代理指標として用いることについては議論の余地が残る。一方で、短鎖脂肪酸産生に関連する腸内細菌叢の菌種組成、機能遺伝子組成や糞便中短鎖脂肪酸濃度は人種や民族により異なることが先行研究より報告されているが、我が国において糞便中短鎖脂肪酸濃度と肥満との関連を調査した研究はない。よって日本人一般集団における糞便中短鎖脂肪酸濃度の意義を明らかにし、それと肥満との関連を検討することを試みる、２部構成の研究を実施した。第一章を成す研究では、健康な成人における短鎖脂肪酸産生菌の存在割合、腸内細菌叢のα多様性、短鎖脂肪酸産生に関連する腸内細菌叢の機能遺伝子組成、食品および栄養素摂取量、血中短鎖脂肪酸濃度と糞便中短鎖脂肪酸濃度との関連を検討した。第二章を成す研究では、日本人の地域一般住民を対象とし、糞便中短鎖脂肪酸濃度と BMI で判定した肥満との関連を検討した。

【対象と方法】

(1)第一章：一大学の健康な学生と教職員 12 名（男性 10 名、女性 2 名）が参加した。全対象者が血液検体と自ら採取した糞便検体を提供した。対象者の食品および栄養素摂取量は簡易型自記式食事歴法質問票を用いて評価した。糞便中および血清中短鎖脂肪酸濃度の測定には核磁気共鳴装置を用いた。糞便検体から抽出した細菌の 16S リボソーム RNA の遺伝子配列を決定したのち、腸内細菌種の同定、α多様性解析、機能遺伝子の予測を行なった。重回帰分析により性、年齢を調整し、腸内細菌叢の菌種組成、α多様性指数、機能遺伝子組成、食品および栄養素摂取量、血中短鎖脂肪酸濃度と糞便中短鎖脂肪酸濃度との関連を検討した。

(2)第二章：北海道寿都町で実施された疫学調査のデータを用いた。3 歳以上の自宅に居住する町民 2,638 名から、質問紙調査に参加しなかった者（538 名）、集合型調査に参加しなかった者（1,292 名）、集合型調査会場にて糞便検体を提出しなかった者（179 名）、糞便検体量不足により糞便中短鎖脂肪酸濃度を測定できなかった者（13 名）、BMI のデータが欠落している者（4 名）、18 歳未満の者（37 名）を除外し、残った 575 名（男性 279 名、

女性 296 名）を本研究対象者とした。機器で測定した身長および体重から BMI を計算し、BMI25.0kg/m^2 以上を肥満と定義した。糞便中短鎖脂肪酸濃度は、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。対象者を各糞便中短鎖脂肪酸濃度の四分位値により四群（濃度の低いほうから Q1、Q2、Q3、Q4 群）に分類した。ロジスティック回帰分析を用いて、性、年齢を調整した、Q1 群を参照群とする各群における肥満のオッズ比を算出した。さらに、線形回帰分析を用いて、性、年齢を調整した、糞便中短鎖脂肪酸濃度と BMI との相関を検討した。

【結果と考察】

(1)第一章：先行研究と同じく、代表的な短鎖脂肪酸産生菌は各糞便中短鎖脂肪酸濃度と正の関連を示した。短鎖脂肪酸は宿主が摂取した食物繊維などを腸内細菌が発酵し産生する脂肪酸であるため、この関連は妥当であると考えた。さらに本研究では、腸内細菌叢のα多様性が糞便中酪酸濃度と有意な正の関連を示した。腸管で産生された酪酸の大部分は結腸細胞の栄養素として利用されることから、本研究より、腸内細菌叢のα多様性が結腸細胞の栄養状態と関連している可能性が示唆された。短鎖脂肪酸産生に関連する腸内細菌叢の機能遺伝子組成のうち、“Fatty acid biosynthesis”は、すべての糞便中短鎖脂肪酸と正の関連を示した。一方で、短鎖脂肪酸含有食品と短鎖脂肪酸の主要な発酵源の摂取量は糞便中短鎖脂肪酸濃度と有意な関連を示さなかった。先行研究では、食事からの短鎖脂肪酸の摂取量は、ヒトの腸内細菌により産生される短鎖脂肪酸量よりも遥かに少ないことが示されている。さらに、経口投与された短鎖脂肪酸は胃や小腸で急速に吸収され、循環血液中からもすみやかに排除されることが報告されている。よって食事中の微量の短鎖脂肪酸は大腸や糞便にまで到達せず、本研究では食事摂取が糞便中短鎖脂肪酸と関連を示さなかったと考えられた。糞便中酢酸濃度と血中酢酸濃度は、統計学的に有意ではなかったものの正の関連を示した（β = 0.564, 95%CI = -0.123 - 1.251)。以上の結果より、糞便中短鎖脂肪酸濃度は体内に吸収された短鎖脂肪酸量の指標となりうることが示された。

(2)第二章：全対象者の 35.8%（男性：36.6%、女性 35.1%）が肥満であった。性、年齢を調整したところ、糞便中総短鎖脂肪酸濃度と糞便中酢酸濃度では、Q3、Q4 群は Q1 群と比較して肥満のオッズ比が有意に高かった。さらに糞便中酪酸濃度と糞便中プロピオン酸濃度では、Q2、Q3、Q4 群は Q1 群と比較して肥満のオッズ比が有意に高かった。性、年齢を調整した重回帰分析では、すべての糞便中短鎖脂肪酸濃度と BMI との間に有意な正の関連があった。糞便中短鎖脂肪酸濃度と肥満との正の関連は、国外で実施された複数の疫学研究の結果と一致している。結腸で産生され肝臓に輸送された短鎖脂肪酸は主にコレステロール生合成、*de novo* 脂質生合成や糖新生の基質として利用されることが報告されている。さらに、短鎖脂肪酸は成人の一日のエネルギー必要量の少なくとも 10%を供給すると推定されており、ヒトにおいて重要なエネルギー源と考えられる。これらのことより、体内に吸収された短鎖脂肪酸は宿主の肥満を亢進する作用を持つと考えられる。よって第一章にて体内に吸収された短鎖脂肪酸量の指標となりうることが示された糞便中短鎖脂肪酸濃度が BMI と正の関連を呈したと考えた。

【結論】

本研究で、疫学研究において一般的に測定される糞便中短鎖脂肪酸濃度が、短鎖脂肪酸産生菌の存在割合だけでなく、腸内細菌叢のα多様性や短鎖脂肪酸産生能、体内に吸収された血中短鎖脂肪酸とも正の関連を示すことを明らかにした。さらに、他国と異なる腸内細菌叢の菌種組成や機能遺伝子組成を持つ日本人地域一般住民においても、糞便中短鎖脂肪酸濃度と肥満との間に正の関連があることを示した。