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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　山村　凌大

	主査	教授　真部　淳
審査担当者	副査	教授　高橋　誠
	副査	教授　西浦　博
	副査	教授　渡利　英道

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)

この論文は、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目的とした論文である。

審査にあたり、まず副査の高橋教授から腸内細菌と健康との関連に関して、腸内細菌が変化して疾患になるのか、疾患になって腸内細菌が変化するのかについての質問があり、申請者は2015年に発表された、腸内細菌叢の変化が1型糖尿病の発症に及ぼす影響を検討した研究を例に挙げ、腸内細菌叢の変化が疾患の罹患、発症に影響を及ぼす可能性も十分にあるが、もちろん疾患に罹患してから腸内細菌叢が変化する可能性も高いと回答した。まだ明らかになっていないことも多く、今後縦断的な研究を続けることにより明らかになることも多いと述べた。次に、人種や民族によって腸内細菌の菌種組成が異なることのデータについて質問があり、申請者は日本を含む12か国で実施された先行研究を挙げ、腸内細菌叢の組成からみた日本人の特徴を述べた。副査の西浦教授からは短鎖脂肪酸を濃度で表現しているが、絶対量やその他の物質との比などで検討しないのはなぜかと質問があり、申請者は全ての先行研究が濃度で示しているためと回答し、今後絶対量での解析も検討するとした。続いて、第一章の研究は研究者や学生を対象としており、偏った集団だと考えられるが、その点、得られた結果の一般化についてどう考えているかと質問があり、申請者は結果の一般化は難しく、研究限界の一つと考えていると回答した。次に、腸内細菌叢解析は12名以上で実施するには値段が高額になるかと質問があり、申請者はさほど高額ではなく、今回は示していないが、実際に寿都町の住民600名以上を対象に腸内細菌叢解析を行ったと回答した。最後に、第二章の研究で行ったlog-binomial回帰分析で行った調整は、直接法か間接法かと質問があり、申請者は直接法による調整であると回答した。副査の渡利教授からは、糞便中酢酸濃度と血清中酢酸濃度との関連が統計学的に有意ではなかったが、疫学の分野で有意ではない関連に意味はあるのかと質問があり、申請者は有意でないと結果の価値は落ちるが、今後対象者数を増やし検討することにより、さらに価値が高まると述べた。次に、第二章の研究で寿都町を選んだ理由を質問され、申請者は寿都町の高い高齢化率を挙げ、将来の日本の姿を予測できる可能性があると述べた。次に、寿都町では肥満者の割合が非常に高いが、あえて肥満者を抽出したのかと質問があり、申請者は、対象者は意図的に抽出しておらず、北海道は肥満者の割合が

高いことが問題となっていると述べた。次に、腸内細菌のα多様性と機能遺伝子組成という言葉について説明が欲しいと要求があり、申請者はスライドを用いて説明を行った。最後に、今後の展開としてプレバイオティクスなどの使用により腸内細菌叢を健康的な構成に保つことが肥満予防につながるとあるが、具体的にどういう形で短鎖脂肪酸の産生をコントロールし、また腸内細菌叢の組成を変えるかというところまではまだ言及できないのか、と質問があり、申請者はまだ言及できないと回答し、今後有用な細菌が腸管に定着し、病原菌を排除するような遺伝的要因や生活環境因子を特定することを目標としていると回答した。主査の真部教授は、第二章の研究で対象者を糞便中短鎖脂肪酸濃度の四分位で四群に分類しているが、この方法は疫学では一般的なのかと質問し、申請者はカットオフ値がない物質については一般的であると回答した。次に、第二章の研究では、BMI のカットオフ値を 25kg/m² としているが、世界と比較するためにカットオフ値を 30 kg/m² としないのはなぜかと質問があり、申請者は日本人で BMI30 kg/m² 以上の者が少ないので日本肥満学会は BMI のカットオフ値を 25kg/m² としているが、寿都町に関しては BMI30 kg/m² 以上の者も少なくないので、今後検討を行いたいと述べた。次に、第二章の研究では 18 歳未満は除外されているが、短鎖脂肪酸濃度や腸内細菌と小児肥満との関連は検討したかと質問があり、申請者は、今回は 18 歳未満が 37 名しかいないので検討していないが、今後新たな研究を行う際は小児肥満に着目して行いたいと述べた。

この論文は、これまで不明瞭であった糞便中短鎖脂肪酸濃度を測定する意義を強調し、日本人においても糞便中短鎖脂肪酸濃度が肥満と正の関連を示すことを明らかにした点において高く評価され、今後、腸内細菌叢の改善や短鎖脂肪酸に注目した新たな肥満予防法の確立が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有する者と判定した。