



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	潰瘍性大腸炎患者に特徴的な便中代謝物質プロファイル [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	青山, 慶哉
Description	配架番号 : 2932
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16541号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95838
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	AOYAMA_Keiya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 青山 慶哉

学 位 論 文 題 名

潰瘍性大腸炎患者に特徴的な便中代謝物質プロファイル

(Distinctive Fecal Metabolite Profiles in Patients with Ulcerative Colitis)

【背景と目的】潰瘍性大腸炎（UC）は炎症性腸疾患（IBD）であり、大腸粘膜の炎症によりびらんや潰瘍を生じる。UC は、寛解期と増悪期を繰り返す慢性疾患である。UC の基礎にあるメカニズムは未だ解明されておらず、その罹患率と有病率は世界的に急増している。したがって、UC の発症と重症化に寄与するメカニズムを解明することは、公衆衛生上の緊急課題である。腸内細菌叢とヒトの健康との複雑な相互作用は、近年、科学的研究の焦点となっている。腸内細菌叢は、食事からの摂取と宿主由来の分泌物の両方から様々な代謝産物を産生する。腸管内腔で産生されたこれらの代謝産物の一部は血流に吸収されるため、腸内細菌叢由来の代謝産物はサイトカインやホルモンに次いで 3 番目に重要な液性因子と考えられている。過去の報告では IBD の発症には腸内細菌叢を介した代謝機能の変化が関連していることが明らかにされている。新たなエビデンスにより、これらの腸内細菌叢由来代謝物質は、生理的ホメオスタシスの維持のみならず、IBD を含む様々な疾患の発症や進行に影響を及ぼす重要性が強調されている。これらの知見に基づき、UC の病態についてより深い洞察を得るためには、UC 患者と non-UC 患者の便中代謝物質と腸内細菌叢を調査し、比較することが不可欠である。しかし、これまでのところ日本人に対して年齢、性別をマッチさせてこの比較を包括的に行った研究はない。そこで本研究では、日本人を対象として、年齢、性別をマッチさせた UC 患者と non-UC 患者の間で、便中代謝物質、腸内細菌叢、および摂取栄養素を包括的に比較した。

【対象と方法】2019 年 1 月から 2020 年 2 月に北海道大学病院で UC の診断で通院した患者 90 人（UC 群）と、性別、年齢、人種をマッチングした消化器疾患の既往がなく、採便前 3 ヶ月以内に抗生物質を投与されていない北海道大学病院の整形外科またはスポーツ医学センターを受診した患者とその家族 90 人（non-UC 群）を対象とした。便中代謝物質の解析にはキャピラリー電気泳動飛行時間型質量分析計法を使用し、腸内細菌叢の解析には 16S rRNA アンプリコンシーケンスを用いて多様性と菌群構成を評価した。さらに、簡易型自記式食事歴質問票を用いて摂取栄養素を測定した。

【結果】便検体の提出がない症例や便検体が不足していた症例を除外し、最終的に UC 群 71 人、non-UC 群 72 人の 143 人が解析対象となった。UC 群と non-UC 群の間で 40 種の便中代謝物質に有意差を認めた。アミノ酸では、non-UC 群と比較して 3-ヒドロキシアントラニル酸、タウリン、キノリン酸、トリプトファン、フェニルアラニン、インドール乳酸、アスパラギン酸が UC 群で便中濃度が高く、N-アセチルロイシン、ベタインアルデヒド、N-アセチルバリン、1-メチルヒスタミンが UC 群で便中濃度が低かった。カルボン酸では、ホモバニリン酸が UC 群で便中濃度が高く、ジクロロ酢酸、p-アミノ安息香酸、酪酸、吉草酸+3-メチルブタン酸、プロピオン酸、4-メチル-2-オキソ吉草酸アニオン、ピルビン酸、ピペコリン酸、アゼライン酸が UC 群で便中濃度が低かった。ポリアミンでは、チラミン、プトレッシン、N-アセチルプトレッシンが UC 群で便中濃度が高く、N1-アセチルスぺルミジン、スぺルミン、N1-アセチルスぺルミンが UC 群で便中濃度が低かった。水溶性ビタミンでは、ピリドキサールが UC 群で便中濃度が高く、ピリドキシン、ニコチンアミド、ピリドキサミンが UC 群で便中濃度が低かった。核酸塩基

では、5-メチルシトシン、シトシンが UC 群で便中濃度が高く、グアニンが UC 群で便中濃度が低かった。その他の物質では、トレハロース-6 リン酸、イソプロパノールアミン、シネフリンが UC 群で便中濃度が高く、N-アセチルグルコサミン 6 リン酸、7,8-ジヒドロビオプテリン、ウリジンニリン酸グルコースが UC 群で便中濃度が低かった。腸内細菌叢の分析では、UC 群で *Sellimonas* 属や *Fournierella* 属、*Oscillospira* 属が増加し、*Treponema* 属や UCG-002 属、*Fusicatenibacter* 属が減少していた。また、UC 群では腸内細菌叢の多様性の指標である Shannon index の低下を認めた。摂取栄養素の比較では UC 群にてクリプトキサンチンが多く、アルコールが少なかった。一方で、摂取エネルギーやタンパク質、脂質、炭水化物、食物繊維、各種ミネラル、水溶性ビタミン、脂溶性ビタミンに差はなかった。

【考察】本研究で UC 群と non-UC 群で有意差を認めた便中代謝物質の中から抗炎症効果が報告されている、ビタミン B3、ビタミン B6、ポリアミン、トリプトファン代謝物質に焦点を当て、これらと腸内細菌叢や摂取栄養素を包括的に検討した。まず、水溶性ビタミンに着目した。ビタミン B3 はエネルギー代謝や免疫調節において重要な働きをしている。さらにビタミン B3 であるニコチンアミドの補給が腸内細菌の多様性を増加させ、炎症を抑制する効果があることが明らかになっている。本研究では両群間でビタミン B3 摂取量に差は無いが、UC 群は便中のニコチンアミド濃度が低下しており、ニコチンアミド補給が UC 治療の新たな治療法となる可能性が示唆された。また non-UC 群と比較して UC 群では 6 種の細菌属の相対量が変動していることや α 多様性が低下しており、この変化がニコチンアミド代謝と相関している可能性がある。次に、ビタミン B6 は抗炎症作用があり、ビタミン B6 の中でも特にピリドキサル 5 リン酸が免疫調節や炎症抑制作用を持つことが明らかになっている。本研究では、UC 群でピリドキサル 5 リン酸の主な原料となるピリドキシシンとピリドキサミンの便中濃度が低下しており、ピリドキシシンとピリドキサミンの補充が UC 治療の新たな治療法となり得ることが示された。また、両群間で食事からのビタミン B6 摂取量に差がなかったため、腸内細菌叢の変化がビタミン B6 代謝と相関していると考えた。さらに、ポリアミンについても検討した。ポリアミンは細胞の成長、遺伝子発現、腸粘膜の維持などに重要な役割を果たしており、ポリアミンであるスペルミンが腸粘膜の修復を助け、炎症性サイトカインの産生を抑制することが明らかになっている。UC 群では便中のスペルミン濃度が低下しており、スペルミンの補充が UC の改善に寄与する可能性がある。また、経口摂取したポリアミンは大部分が小腸で吸収されることから、便中に存在するポリアミンは腸内細菌叢由来である。したがって、UC 群で認めた便中スペルミン濃度の低下は腸内細菌叢の変化が原因であると考えられる。最後に、トリプトファン代謝に着目した。トリプトファンはキヌレニン経路、セロトニン経路、インドール経路を通じて代謝され、それぞれが腸内環境や免疫応答に影響を与える。本研究では、UC 群において免疫抑制や腸の恒常性維持に寄与するとされるキヌレニンやインドール乳酸などのトリプトファン代謝物質が増加していた。その原因として、UC 群の対象者のほとんどが軽症または寛解であることから、これらの代謝物が炎症を抑制する役割を果たしている可能性が考えられる。今後は UC 患者の便で減少していた物質の補充や減少していた細菌属を豊富に含む糞便を移植するといった動物実験を行い、新たな治療戦略について追加検討を行う方針である。

【結論】UC 患者ではビタミン B3、ビタミン B6、ポリアミン、トリプトファン代謝異常が起きている可能性がある。さらに、この代謝異常には腸内細菌が関与している可能性があり、それぞれの代謝経路が UC の新たな治療標的となる可能性が示唆された。