



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16541
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95978
Type	doctoral thesis
File Information	AOYAMA_Keiya.pdf



学位論文

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)

2025 年 6 月

北海道大学

青山 慶哉

学位論文

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)

2025 年 6 月

北海道大学

青山 慶哉

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
研究方法	8 頁
研究結果	14 頁
考察	51 頁
総括及び結論	57 頁
謝辞	58 頁
利益相反	60 頁
引用文献	61 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の雑誌にて発表/報告した。

Keiya Aoyama, Ryodai Yamamura, Takehiko Katsurada, Tomohiro Shimizu, Daisuke Takahashi, Eiji Kondo, Norimasa Iwasaki, Akiko Tamakoshi, Tomoyoshi Soga, Shinji Fukuda, Masahiro Sonoshita, Naoya Sakamoto
Decreased Fecal Nicotinamide and Increased Bacterial Nicotinamidase Gene Expression in Ulcerative Colitis Patients.
Inflammatory Bowel Diseases

本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. Keiya Aoyama, Ryodai Yamamura, Asako Nomura, Shinya Fukushima, Takehiko Katsurada, Shinji Fukuda, Masahiro Sonoshita, Naoya Sakamoto.
Distinctive Fecal Metabolite profiles in patients with ulcerative colitis.

The 37th Congress of the Pan-Pacific Surgical Association、2024年5月16日～5月17日、札幌（北海道）

要 旨

【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 アンプリコンシークエ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-オキシ吉草酸アニオン、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、ウリジン二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に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関連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ール 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 群でピリドキサール 5 リン酸の主な原料となるピリドキ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 代謝と関連していると考えた。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。

略 語 表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ANCOM	analysis of composition of microbiomes
BDHQ	brief-type self-administered diet history questionnaire
CE-TOFMS	capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry
CSA	D-camphol-10-sulfonic acid
IBD	inflammatory bowel disease
LFC	log fold-change
PCR	polymerase chain reaction
RNA	ribonucleic acid
rRNA	ribosomal ribonucleic acid
TNF- α	tumor necrosis factor alpha
UC	ulcerative colitis
5ASA	5-aminosalicylic acid

緒 言

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis, UC) は、大腸粘膜にびらんや潰瘍ができ、下痢、血便や痙攣性または持続的な腹痛を引き起こす非特異性炎症性疾患であり (Kornbluth *et al*, 2010)、寛解期と増悪期を繰り返す慢性疾患である (Ungaro *et al*, 2017)。我が国においては難病に指定されている (厚生労働省)。我が国における患者数は約 22 万人 (Murakami *et al*, 2020) (平成 26 年度) とされ、過去 20 年間で大幅に増加している (図 1)。

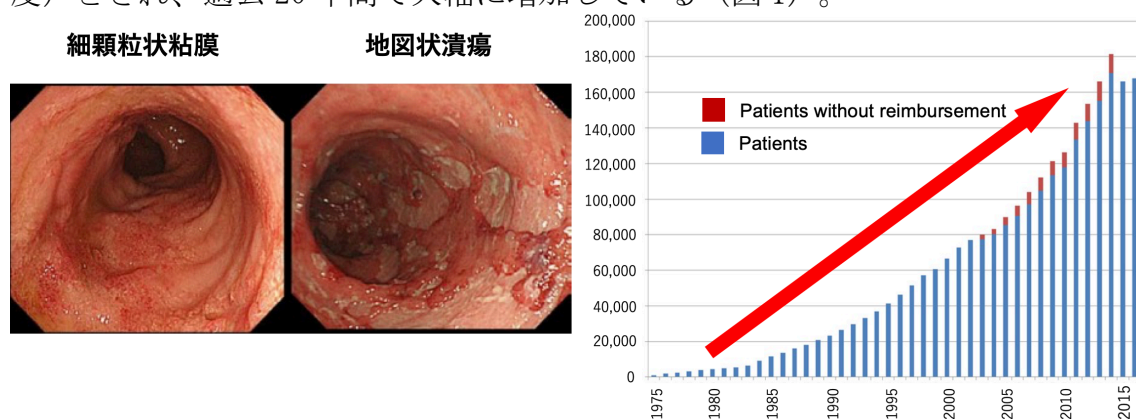


図 1. UC の内視鏡像と、医療受給者証交付件数の推移。厚生労働省難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp>) より引用。

さらに、発病して長期間経過すると大腸がんの発症リスクが高くなることや (Eaden *et al*, 2001; Bergeron *et al*, 2010)、様々な重篤な全身性合併症を伴うことが知られており (Rogler *et al*, 2021; Rothfuss *et al*, 2006)、その予防対策の確立は我が国における公衆衛生学上の喫緊の課題である。UC の発病の機序としては、家族歴や人種などの遺伝的要因と、喫煙、経口避妊薬や非ステロイド性抗炎症薬の服用などの環境要因との相互作用が可能性として示唆されているが、未だ明瞭な原因は明らかとなっていない (Ungaro *et al*, 2017)。

近年、腸内細菌の代謝物質と UC との関連に注目が集まっており、UC 患者では健常者と比較して短鎖脂肪酸の一種である乳酸および酪酸や、ビタミン類であるニコチン酸やビタミン D が少ないことが明らかとなっている (Pratt *et al*, 2021)。このうち短鎖脂肪酸は、腸内細菌が主に食物繊維を嫌氣的に代謝することにより産生される飽和脂肪酸の有機酸であり (Ríos-Covián *et al*, 2016; Topping and Clifton, 2001; Louis *et al*, 2007)、速やかに大腸細胞から吸収され、大腸細胞のエネルギーとして利用されるほか (Binder, 2010)、炎症・発癌の抑制、様々な腸管のバリア機能の増強など (Hamer *et al*, 2008)、腸内環境の改善に寄与する基質として注目されている。また、ニコチン酸やビタミン D はインターロイキン産生、免疫細胞の分化、腸内細菌叢の調節、遺伝子転写などに関与していることが報告されている (Chai *et al*, 2013; Battistini *et al*, 2020)。このように、腸管内で産生された代謝物質は、腸

管から体内に一部吸収されて血中に移行し全身を巡るため、その重要性から腸内細菌の代謝物質はサイトカインやホルモンに次ぐ第三の液性因子と捉えることができる。

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、この比較を包括的行った研究はない。そこで本研究では、潰瘍性大腸炎の臨床的重症度、病変範囲と腸内細菌叢の菌種組成、糞便中短鎖脂肪酸濃度との関連研究（自 018-0284）にて採取された糞便検体を用いて、年齢、性別をマッチさせた日本人 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検討した。

方 法

1. 研究デザインと目的

2019 年 1 月から 2020 年 2 月の間に北海道大学病院消化器内科を受診した UC と診断されている患者 90 人（UC 群）を連続サンプリングにより募集した。さらに、同病院整形外科またはスポーツ医学センターを受診した消化器疾患の既往のない患者およびその家族（non-UC 群）90 名を選び、UC 群と性、年齢を 10 年間隔でマッチさせた。本研究に参加した患者はすべて日本人であった。両群の人数が等しくない場合は、人数の多い群の患者に乱数を割り振り、乱数の昇順で解析に組み入れ、対象とした。UC 群と non-UC 群の便中代謝物質、腸内細菌叢、摂取栄養素について比較検討を行った。

2. 患者登録

適格基準

UC 群

- 1) 同意取得時において年齢が 20 歳以上の者。
- 2) 平成 29 年改訂版潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療方針「潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類」の 6 つの項目（排便回数、顕血便、発熱、頻脈、貧血、赤沈）に基づき受診日（同意取得日）に重症度が軽度または中等度と医師が診断した UC 患者。
- 3) 本研究への参加にあたり十分な説明を受け対象者本人の自由意思による同意が得られた者。

Non-UC 群

- 1) 同意取得時において年齢が 20 歳以上の者。
- 2) 消化器疾患の既往歴がない者。
- 3) 採便前 3 ヶ月以内に抗生物質を投与されていない者。
- 4) 本研究への参加にあたり十分な説明を受け対象者本人の自由意志による同意が得られた者。

除外基準

UC 群

- 1) 主治医、研究分担者が研究対象者として不適当を判断した者。

Non-UC 群

- 1) 主治医、研究分担者が研究対象者として不適当を判断した者。

3. 研究対象者から取得する試料の種類

- 1) 利用する試料

糞便：潰瘍性大腸炎の臨床的重症度、病変範囲と腸内細菌叢の菌種組成、糞便中短鎖脂肪酸濃度との関連研究（自 018-0284）により採取され北海道大学 医学研究院 公衆衛生学教室に保管されている試料を利用する。

4. 便検体の測定項目

1) 便中代謝物質

内部標準物質としてメチオニンスルホンと D-カンフォール-10-スルホン酸 (CSA) を添加したメタノールを用いて激しく振盪し、便中代謝物を抽出した。その後、精製のためにクロロホルムと水を抽出し、得られた懸濁液を 4,600g、15 分間、4°C で遠心分離し、上清を 5 kDa カットオフのフィルターカラム (Ultrafree MC-PLHCC 250/pk for Metabolome Analysis ; Human Metabolome Technologies, Yamagata, Japan) に導いた。次に、ろ液を真空下で乾燥させ、残留物を基準化合物 (3-アミノピロリジンとトリメシン酸各 200 μ M) を含む Milli-Q 水で再構成した。代謝物は、capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry (CE-TOFMS) (図 2) を用いてポジティブモードとネガティブモードの両方で定量した (Sugimoto *et al*, 2010)。すべての CE-TOFMS 実験には、Agilent キャピラリー電気泳動システムと Agilent G3250AA 液体クロマトグラフィー/質量選択検出器飛行時間型 (LC/MSD TOF) システム (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を使用し、独自の自動統合ソフトウェア MasterHands ver. (Sugimoto *et al*, 2010) 標準化合物の測定値に従ってアノテーションテーブルを作成し、類似した m/z 値に従ってデータセットとアライメントし、移動時間を正規化した後、内部標準物質 (カチオン性代謝物にはメチオニンスルホン、アニオン性代謝物には CSA) に対してピーク面積を正規化した。さらに、相対ピーク面積と標準化合物濃度を用いて代謝物濃度を算出し、SIMCA 15 ソフトウェア (Umetrics, Umea, Sweden) を用いて CE-TOFMS データの主成分分析を行った。検出限界以下の濃度は 0 として扱い、検出できない代謝物は分析から除外した。

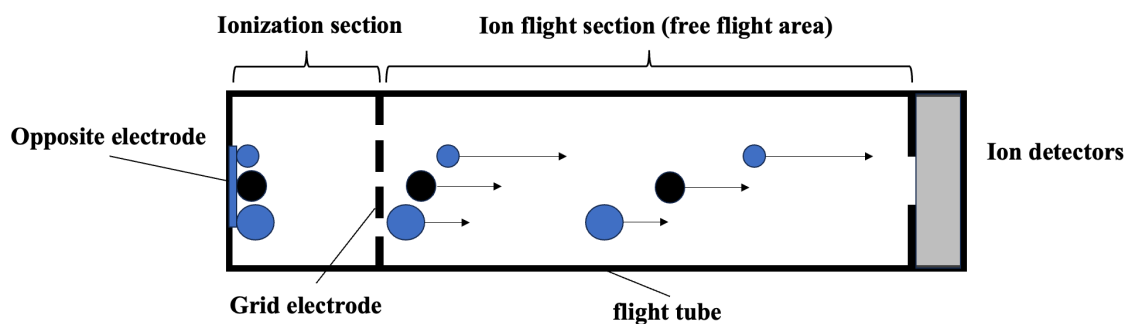


図 2. Time-of-Flight Mass Spectrometers の概略図

2) 腸内細菌叢

糞便サンプルからの細菌 DNA 抽出は、糞便固形物、溶解バッファー、ジルコニアビーズを含む溶解マトリックスをバイオパルベライザーチューブに加え、FastPrep-24 Instrument (MP Biomedicals, CA, USA) を用いて 5 m/s で 2 分間ホモジナイズした。その後、MagDea DNA 200 試薬 (Precision System Science, Matsudo, Japan) を用いて、自動核酸抽出装置 Magtration System 12gC (Precision System Science, Matsudo, Japan) を用いて、200 μ L の糞便懸濁液から細菌 DNA を抽出した。Illumina 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation Guide (Rev. B) に従って、16S rRNA 遺伝子の V3-4 領域のアンプリコンライブラリーを作製した。16S rRNA V3-4 領域の約 550bp 断片を、それぞれ 5-tcgctcggcagcagcagatgtgtataagagacag および 5-gtctcgtgggctcagcagatgtgtataagagacag 5' イルミナオーバーハングアダプター配列を含むプライマー Bakt 341F (5-cctacgggnggcwgcag) および Bakt 805R (5-gactachvgggtatctaatcc) を用いて増幅した。各 25 μ L 反応混合物には、12.5ng の鋳型 DNA、200nM の各プライマー、および 1 $\times$ KAPA HiFi HotStart ReadyMix (Kapa Biosystems, MA, USA) が含まれていた。以下の条件でポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を行った： 95°C で 3 分間、続いて 95°C で 30 秒間、55°C で 30 秒間、72°C で 30 秒間を 25 サイクル行い、最終伸長は 72°C で 5 分間行った。PCR 産物の精製には AMPure XP ビーズ (Beckman Coulter, CA, USA) を、2 回目の PCR で 3' 末端と 5' 末端にサンプル特異的な 8bp バーコードを含むシーケンシングアダプターを付加するために Nextera XT Index Kit v2 Set B (Illumina, CA, USA) を使用した。この 2 回目の PCR は、5 μ L の PCR アンプリコン、5 μ L の各インデキシングプライマー、および 1 $\times$ KAPA HiFi HotStart ReadyMix を含む 50 μ L の反応混合物を用い、以下のサイクリング条件で行った： 95°C で 3 分間、続いて 95°C で 30 秒間、55°C で 30 秒間、72°C で 30 秒間を 8 サイクル行い、最終伸長は 72°C で 5 分間行った。最後に、各アン

プリコンを AMPure XP ビーズで精製し、Qubit dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen, CA, USA) を用いて定量し、4nM に調整した後、それぞれ 4 μ L ずつプールした。プールしたアンプリコンを KAPA Library Quantification Kit Lightcycler 480 quantitative PCR Mix (Kapa Biosystems, MA, USA) を用いて定量した。定量後、これらのプールアンプリコンを 4pM に希釈し、5%等モル PhiX Control v3 (Illumina, CA, USA) と組み合わせ、MiSeq 600-cycle v3 Kit (Illumina, CA, USA) を用いて MiSeq 装置でシーケンスした (図 3)。腸内細菌叢の 16S rRNA アンプリコンシーケンスで得られた FASTQ ファイルのペアエンドリードのトリミングから腸内細菌叢の解析まで、すべての工程を QIIME 2 を用いて行った (Bolyen *et al*, 2019)。まず、生配列の結果を非多重化し、Deblur アルゴリズムを用いて微生物の運用分類単位を同定した。類似度 99% の SILVA 132 参照データベースを用いて、操作上の分類単位を 5 つの分類学的ランクカテゴリー (門、目、綱、科、属) に分類した。次に、 α 多様性の尺度である Shannon index (H') を、属レベルで以下の式を用いて算出した： $H' = -\sum p_i \ln p_i$ 、ここで p_i は群集における i 属の相対存在量 (%) である。最後に、デフォルト設定の微生物群の機能遺伝子プロファイルを、Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States 2 (PICRUSt 2) を用いて予測した。

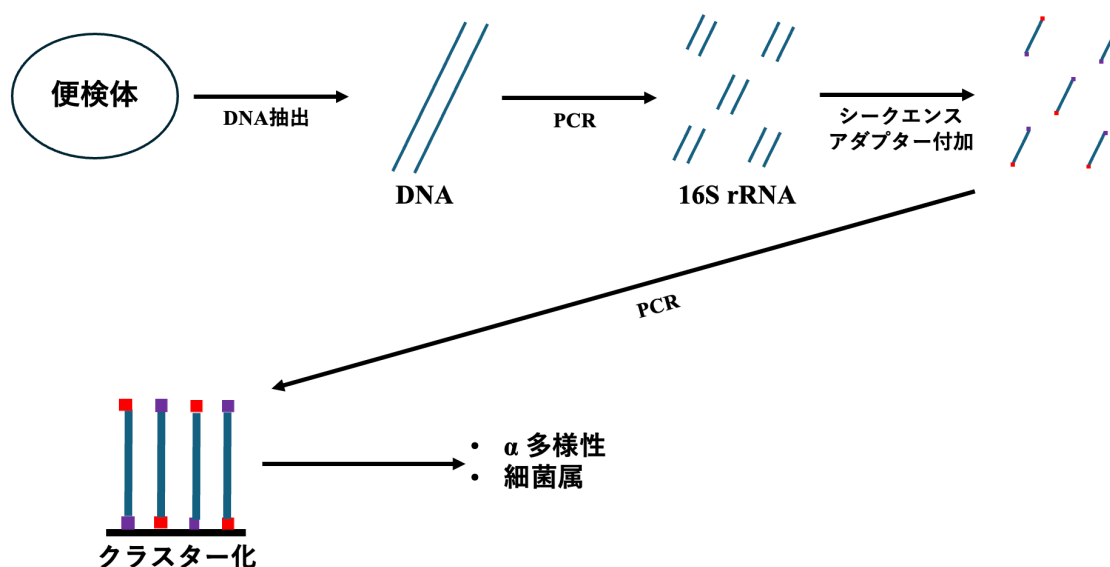


図 3. 腸内細菌叢解析の概略図

5. 摂取栄養素

簡易型自記式食事歴質問票 (BDHQ) (図 4) (Kobayashi *et al*, 2011)を用いて、既往歴、生活習慣(喫煙、飲酒など)、排便状況、食生活を調査し、各種摂取栄養素を測定した。摂取栄養素の算出方法は、まず各食品や飲料の摂取頻度を基に、食品摂取量の平均値を算出し、食品毎に設定された日本人の標準的な1回当たりの摂取量を掛け合わせて食品の摂取量を算出する。その後、算出した食品摂取量を基に「日本食品標準成分表 2020 年版(八訂)」を参照し、各栄養素の摂取量を求めた。そこで算出した各栄養摂取量を a とすると、エネルギーを産生する栄養素では $a \times \text{Atwater 係数} / \text{エネルギー摂取量} \times 100$ として計算し、エネルギーを産生しない栄養素では、 $a \times (1000 / \text{エネルギー摂取量})$ として計算した。エネルギーを産生する栄養素とは、炭水化物、ショ糖、タンパク質(以上は Atwater 係数を 4kcal/g とする)、脂質、動物性脂質、植物性脂質、各種脂肪酸(以上は Atwater 係数を 9kcal/g とする)、アルコール(以上は Atwater 係数を 7kcal/g とする)である。栄養素摂取量の計算には、BDHQ 入力ソフト 2015 (EBNJAPAN, Japan) を用いた。

あなたは、この1か月のあいだ、
以下の食べ物をごくくらの頻度で食べていましたか？
もっともあてはまる回答をひとつ選んで、チェックしてください。

0 0 2

コップ1杯くらいの牛乳・ヨーグルト1人前		鶏肉 (挽き肉を含む)		豚肉・牛肉 (挽き肉を含む)	
低脂肪	普通・高脂肪				
☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上
☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回
☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回
☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回
☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回
☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満
☐ 飲まなかった / 食べなかった	☐ 飲まなかった / 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった

ハム・ソーセージ ・ベーコン	レバー	いか・たこ ・えび・貝	骨ごと食べる魚
☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上
☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回
☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回
☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回
☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回
☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満
☐ 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった

ツナ缶 (まぐろの油漬け)	魚の干物・塩蔵魚 (塩さば・塩鮭 ・あじの干物など)	脂が乗った魚 (いわし・さば・さんま ・ぶり・にしん・うなぎ ・まぐろトロなど)	脂が少なめの魚 (さけ・ます ・白身の魚・淡水魚 ・かつおなど)
☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上	☐ 毎日2回以上
☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回	☐ 毎日1回
☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回	☐ 週4~6回
☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回	☐ 週2~3回
☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回	☐ 週1回
☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満	☐ 週1回未満
☐ 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった	☐ 食べなかった

図 4. BDHQ の一部

6. 評価項目

主要評価項目

UC 群と non-UC 群における便中代謝物質の比較検討。

副次的評価項目

1) UC 群と non-UC 群における腸内細菌叢の比較検討。

2) UC 群と non-UC 群における摂取栄養素の比較検討。

7. 統計解析

全ての統計解析には、R v4.3.3 (R Development Core Team., New Zealand)を使用した。 P 値は 0.05 未満を有意差ありとし、2 群間の比較にはカイ二乗検定、スチューデントの t 検定を用いた。

8. 倫理的考慮事項

本研究は、北海道大学病院（潰瘍性大腸炎患者と健常者の糞便中代謝物質の比較検討：IRB-023-0311）における倫理審査委員会での承認を取得し、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施された。研究プロトコルは当院のウェブサイトに掲載されており、患者同意に関してはオプトアウトの形式をとった。

結 果

1. 患者登録

2019 年 1 月から 2020 年 2 月の間に北海道大学病院消化器内科を外来受診した 90 人の UC 患者が登録された。UC 群と 10 歳刻みで性別と年齢を一致させるために 2019 年 1 月から 2020 年 2 月の間に北海道大学病院整形外科・スポーツ医学センターを受診した 90 人の non-UC 患者が登録された。本研究に参加した患者はすべて日本人であった。このうち、便検体を提出しなかった患者は合計 21 人（UC 群 9 人、non-UC 群 12 人）であった。さらに、16 例（UC 群 10 例、non-UC 群 6 例）は便検体量が不足していたため、除外された。その結果、UC 患者 71 人と non-UC 患者 72 人に対して本検討を行った（図 5）。

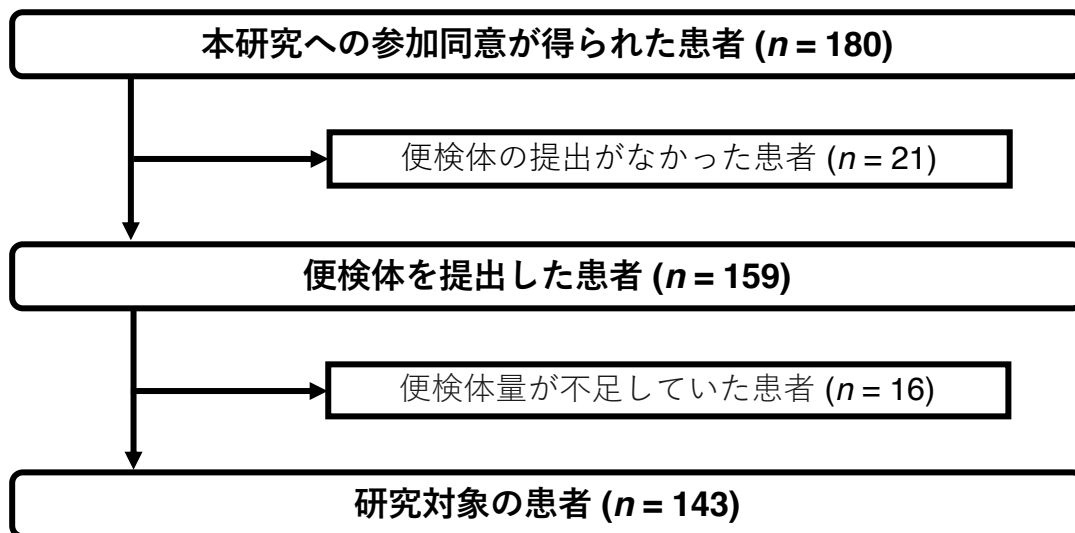


図 5. 患者登録

1) 患者背景（表 1）

全体の年齢層は、20 歳代が 14 人（9.8%）、30 歳代が 36 人（25.2%）、40 歳代が 46 人（32.2%）、50 歳代が 34 人（23.8%）、60 歳代が 13 人（9.1%）で、男性が 74 人（51.7%）、女性が 69 人（48.3%）、Body Mass Index（BMI）の平均 ±（標準偏差）は 23.7kg/m²（4.3）で、それぞれ UC 群と non-UC 群で有意差はなく、UC 群と non-UC 群の間で性・年齢のグループマッチングは保たれていた。全体の飲酒習慣は、現在飲酒している（週 1 回以上）人が 39 人（27.3%）、現在飲酒している（週 1 回未満）人が 17 人（11.9%）、以前飲酒し

ていた人が 39 人 (26.3%)、一度も飲酒したことがない人は 48 人 (33.6%) で UC 群では non-UC 群と比較して、現在飲酒している人が多く、以前飲酒していた人、または一度も飲酒したことがない人は少なかった。全体の喫煙習慣は現在喫煙している人が 24 人 (16.8%)、以前喫煙していた人が 30 人 (21.0%)、一度も喫煙したことがない人は 89 人 (62.2%) で UC 群では non-UC 群と比較して、現在喫煙している人は少なく、一度も喫煙したことがない人は多かった。UC の病型については、46 例が全大腸炎型、14 例が左側大腸炎型、11 例が直腸炎型であった。UC の罹病期間の中央値は 9 年で、範囲は 0～50 年であった。

表 1. 患者背景

	全体 (<i>n</i> = 143)		Non-UC 群 (<i>n</i> = 72)		UC 群 (<i>n</i> = 71)		<i>P</i> - values
年齢層							0.979
20 代, <i>n</i> (%)	14	(9.8)	6	(8.3)	8	(11.2)	
30 代, <i>n</i> (%)	36	(25.2)	18	(25.0)	18	(25.4)	
40 代, <i>n</i> (%)	46	(32.2)	24	(33.3)	8	(31.0)	
50 代, <i>n</i> (%)	34	(23.8)	17	(23.6)	18	(23.9)	
60 代, <i>n</i> (%)	13	(9.1)	7	(9.7)	22	(8.5)	
女性, <i>n</i> (%)	69	(48.3)	36	(50.0)	33	(46.5)	0.743
Body mass index (kg/m ²), mean ± SD	23.7	(4.3)	23.9	(4.3)	23.5	(4.3)	0.543
飲酒習慣, <i>n</i> (%)							0.045
現在飲酒している (週 1 回以上)	39	(27.3)	14	(19.4)	33	(46.5)	
現在飲酒している (週 1 回未満)	17	(11.9)	6	(8.3)	23.5	(4.3)	
過去の飲酒歴あり	39	(27.3)	22	(30.6)	25	(35.2)	
飲酒歴なし	48	(33.6)	30	(41.7)	11	(15.5)	
喫煙習慣, <i>n</i> (%)							0.017
現在喫煙している	24	(16.8)	18	(25.0)	6	(8.5)	
過去の喫煙歴あり	30	(21.0)	16	(22.2)	14	(19.7)	
喫煙歴なし	89	(62.2)	38	(52.8)	51	(71.8)	

値は平均値（標準偏差）、またはそのカテゴリーに含まれる参加者の数（%）で示した。*P*値の算出にはカイ二乗検定またはスチューデントの *t* 検定を用いた。

2. 便中代謝物質（表 2-8）

278 種の便中の代謝物質濃度を測定し、その内 40 種の代謝物質において UC 群と non-UC 群で有意差を認めた。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、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、スペルミン、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、ウリジン二リン酸グルコースが UC 群で便中濃度が低かった。

表 2. Non-UC 群と UC 群の便中代謝物質

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	0.0	0.0	522.0	586.0	<0.001
3-ヒドロキシアントラニ ル酸	133.0	279.4	151142.7	187484.0	<0.001
イソプロパノールアミン	177.8	229.5	688.0	760.0	<0.001
キノリン酸	0.0	0.0	31.4	56.1	<0.001
ピリドキサミン	18.2	11.0	9.3	11.6	<0.001
ジクロロ酢酸	2097.5	1924.8	928.6	1075.7	<0.001
p-アミノ安息香酸	7.8	14.9	0.8	4.0	<0.001
ニコチンアミド	20.9	20.8	9.6	16.7	<0.001
N-アセチルロイシン	46.6	67.1	16.4	25.9	0.001
チラミン	338.8	695.4	1367.8	2619.2	0.001
トリプトファン	317.7	446.0	985.8	1762.8	0.002
ベタインアルデヒド	92.5	184.5	22.3	44.4	0.002
ピリドキサール	1.0	4.4	5.1	10.2	0.002
酪酸	21397.8	15035.1	13903.1	14987.6	0.003
N-アセチルバリン	34.3	44.1	17.4	25.3	0.006
吉草酸+3-メチルブタン酸	7370.5	5889.1	4815.7	5125.0	0.006
グアニン	123.7	174.9	63.9	54.1	0.007
タウリン	5617.5	6316.7	8445.9	6043.5	0.007
プトレッシン	2827.3	3923.2	4804.0	4758.1	0.007
ホモバニリン酸	74.5	236.3	307.6	723.8	0.010
プロピオン酸	43108.4	33018.3	30192.1	26174.8	0.010

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	2158.7	3114.9	4091.5	5561.6	0.011
ピルビン酸	247.7	811.1	0.0	0.0	0.011
4-メチル-2-オキソ吉草酸	201.8	394.9	74.2	156.4	0.012
インドール乳酸	14.3	50.2	59.9	150.8	0.016
N-アセチルプトレッシン	1088.6	1845.1	1857.2	1966.2	0.017
5-メチルシトシン	1.0	4.3	3.4	7.4	0.017
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	11.0	27.5	3.0	10.3	0.023
シトシン	16.8	25.7	40.2	83.2	0.023
ピペコリン酸	448.1	268.7	355.4	232.5	0.029
シネフリン	2.8	14.6	13.1	36.8	0.029
アスパラギン酸	2928.4	2814.0	4141.6	3760.3	0.030
ピリドキシン	6.6	19.2	1.5	4.1	0.031
7,8-ジヒドロビオプテリン	3.5	11.2	0.5	4.1	0.032
N1-アセチルスペルミジン	163.5	128.1	126.2	76.8	0.037
アゼライン酸	81.5	54.6	62.5	55.7	0.041
スペルミン	1.0	3.5	0.1	0.8	0.041
N1-アセチルスペルミン	1.6	4.0	0.6	1.5	0.045
1-メチルヒスタミン	11.2	24.6	4.7	12.7	0.048

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
ウリジン二リン酸グルコース	8.7	22.2	2.9	11.1	0.049
アデニル酸	25.1	44.7	12.3	32.3	0.050
L-チロシン	0.7	3.3	2.3	6.1	0.052
5-Aminovalerate	12127.1	17295.1	19789.1	29165.8	0.056
グアニジノコハク酸	7.6	12.7	11.7	12.9	0.057
インドール-3-エタノール	169.3	140.7	240.0	281.5	0.058
N-アセチルグルコシルアミン	58.0	179.9	14.6	65.4	0.058
N1,N12-ジアセチルスペルミン	18.0	24.0	12.2	8.9	0.059
N8-アセチルスペルミジン	25.0	26.0	18.7	12.7	0.067
5-アミノレブリン酸	13.3	15.4	9.2	11.2	0.070
イノシン酸	0.0	0.0	21.5	102.0	0.073
チロシン	2129.2	2827.4	3253.4	4557.8	0.077
ニコチンアミドジヌクレオチド	0.0	0.0	14.7	70.7	0.078
カルバモイルアスパラギン酸	4.2	17.8	11.8	31.7	0.079
N-アセチルグルタミン酸	430.5	262.4	352.9	263.7	0.079
3-ヒドロキシ酪酸	873.6	1737.7	490.4	579.5	0.080
ジエタノールアミン	42.5	85.4	23.6	30.1	0.081

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
7-メチルグアニン	64.7	32.4	56.6	22.1	0.081
2-オキシグルタル酸	40.7	196.2	0.0	0.0	0.082
ジヒドロオロチン酸	0.0	0.0	10.3	50.8	0.084
UDP-N-アセチルグルコサ ミン	11.0	36.7	2.9	14.7	0.085
アルギニノコハク酸	11.4	25.9	32.2	99.6	0.086
2,3-ジアミノプロピオン 酸	0.0	0.0	0.9	4.3	0.088
オロト酸	23.1	97.6	61.7	166.9	0.091
4-ピリドキサート	16.8	54.8	5.3	17.4	0.095
スペルミジン	120.4	130.3	89.3	86.2	0.095
6-ヒドロキシニコチン酸	37.2	71.3	18.6	61.0	0.095
キニン	1285.3	1917.0	1911.4	2533.8	0.096
N,N-ジメチルグリシン	5.7	16.4	2.1	7.9	0.097
グリシルグリシン	45.8	100.9	23.2	58.6	0.104
ジガラクトツロナート	13.1	43.6	3.8	20.0	0.104
アラントイン	1214.4	1127.5	1777.9	2748.9	0.108
3-アミノプロパン-1,2-ジ オール	15.8	21.8	22.1	25.1	0.109
N-メチルアラニン	26.4	29.0	18.1	32.8	0.113
ウロカニン酸	113.9	248.6	211.5	459.5	0.114
γ-アミノ酪酸	855.5	2086.9	1740.5	4264.8	0.114

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
2-ヒドロキシイソ酪酸	3.6	31.0	15.2	53.6	0.115
チミジン	917.7	519.0	784.2	491.1	0.115
セバシン酸	2.3	8.6	0.5	4.2	0.120
セピアプテリン	1.6	13.6	33.3	173.1	0.121
グルコサミン	176.4	375.8	87.2	312.6	0.124
p-ヒドロキシフェニル酢酸	690.7	2057.5	1195.6	1873.4	0.126
イセチオン酸	132.7	231.0	222.2	442.9	0.129
ウリジン	281.3	448.0	192.4	216.9	0.134
グルコン酸	148.0	767.0	11.4	95.7	0.138
セドヘプツロース-7-リン酸	10.1	57.6	0.0	0.0	0.140
カダベリン	3678.8	4055.4	4938.0	5990.7	0.141
γ-ブチロベタイン	1938.9	4312.7	1177.7	1031.8	0.150
トレオン酸	57.4	179.5	19.6	129.5	0.151
グリココール酸	119.2	349.8	56.1	133.6	0.157
2,4-ジアミノ酪酸	3.3	15.0	0.7	3.0	0.159
リボフラビン	132.0	167.6	94.8	147.3	0.161
1-メチルアデノシン	0.5	2.9	0.0	0.0	0.164
フルクトース-6-リン酸	0.0	0.0	1.9	11.5	0.164
シキミ酸	0.0	0.0	43.4	265.4	0.164
N-アセチルオルニチン	77.1	64.9	94.0	79.3	0.165

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
リシン	3802.1	3318.4	4724.8	4616.4	0.170
2-アミノフェノール	1.4	4.9	92.9	567.7	0.171
3-フェニルプロピオン酸	204.2	460.2	111.3	351.7	0.177
ホスホリルコリン	2.8	19.0	13.8	66.5	0.179
α -アミノアジピン酸	66.0	30.8	78.5	73.3	0.182
インドール-3-アセトアミド	163.9	208.4	126.9	110.0	0.187
グリセリルホスホリルコリン	1.5	13.0	13.4	75.6	0.187
<i>o</i> -クマル酸	0.0	0.0	10.0	64.6	0.189
<i>o</i> -ヒドロキシ安息香酸	3.1	26.3	12.0	51.2	0.189
シトラコン酸	1.0	5.5	7.1	39.5	0.190
2-オキソ吉草酸	44.1	119.2	20.5	95.9	0.193
チグリン酸	24.2	125.1	4.2	35.3	0.196
グリシンロイシン	123.2	180.0	94.3	57.4	0.200
コハク酸	9262.6	26046.1	4902.6	11803.6	0.200
クロトン酸	33.4	169.6	6.9	42.5	0.203
ヘキサン酸	321.1	673.1	208.3	341.7	0.208
ピリドキサミン 5-リン酸	1.0	5.0	0.2	1.7	0.216
イソクエン酸	0.0	0.0	9.8	68.0	0.220
グルタル酸	1476.4	1062.0	1256.8	1076.9	0.220

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
N-アセチルアスパラギン酸	996.4	903.3	810.5	923.7	0.224
アセチルコエンザイム A	2.7	9.4	1.1	5.6	0.227
トリゴネリン	18.4	24.3	23.7	27.7	0.228
グルコース-6-リン酸	61.6	248.6	24.4	72.4	0.228
ホモセリン	94.4	118.1	117.6	113.2	0.231
ドデカン二酸	31.3	51.8	19.3	68.6	0.238
フマル酸	153.2	282.5	233.3	503.5	0.239
ヘプタン酸	35.2	193.9	7.4	44.1	0.241
ニコチン酸	511.2	482.0	431.1	318.2	0.242
硫酸メチル	0.0	0.0	7.3	54.1	0.249
シトラマル酸	78.0	115.3	57.4	97.7	0.251
N-ε-アセチルリジン	30.8	14.1	34.1	20.0	0.253
ロイシン	4055.0	5459.5	5285.8	7592.7	0.265
テレフタル酸	55.8	232.5	24.9	22.8	0.267
コール酸	4986.6	6173.9	3940.6	5031.4	0.268
3-アデニル酸	2.7	22.9	30.9	217.0	0.270
アコニット酸	2.8	12.5	6.2	22.9	0.272
グアノシン	22.9	80.4	11.8	29.1	0.275
トレオニン	1353.8	2001.8	1762.0	2478.1	0.278
セリン	1405.8	2006.0	1797.4	2313.4	0.279
カルノシン	48.0	138.3	28.9	55.1	0.281

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
3-アミノイソ酪酸	283.3	360.7	226.2	266.3	0.282
オクタン酸	15.3	72.4	4.8	40.8	0.288
カルニチン	153.9	589.7	78.2	137.8	0.294
β -イミダゾール乳酸	0.0	0.0	16.8	141.4	0.312
イソブチリルコエンザイム A	0.0	0.0	0.4	3.0	0.312
アラントイン酸	5.6	28.5	15.3	78.1	0.320
リンゴ酸	593.0	902.6	776.6	1300.1	0.325
ジヒドロキシアセトフェイン	4.7	40.1	0.0	0.0	0.326
バリリン	5539.1	7629.5	6981.2	9861.4	0.327
クレアチン	590.0	1143.1	832.2	1781.4	0.332
ジメチルアルギニン	27.1	64.7	18.5	37.5	0.334
p-クマル酸	13.6	52.5	24.9	85.5	0.338
3-メチルヒスチジン	98.5	109.5	119.6	150.5	0.339
ペラルゴン酸	10.2	51.6	4.2	14.3	0.340
5-メチルチオアデノシン	6.8	7.6	5.6	7.8	0.342
N-ホスミルアスパラギン酸	1.7	8.9	3.6	14.4	0.342
眼科酸	6.4	20.4	11.5	41.2	0.345
β -アラニルリシン	0.4	2.3	0.1	0.7	0.355
ドパミン	2.5	15.3	0.7	3.7	0.357

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
o-アセチルカルニチン	24.9	189.2	4.2	11.5	0.360
イソアミルアミン	55.8	475.9	4.1	19.4	0.362
グルコサミン酸	5.4	14.9	3.5	9.3	0.362
アミノレブリン酸	12850.8	12728.5	10914.1	12744.3	0.363
イミダゾール-4-酢酸	35.7	49.5	25.8	78.3	0.366
5-ヒドロキシインドール 酢酸	547.4	324.4	615.9	561.9	0.370
N-アセチルグルコサミン	1341.0	3583.3	921.8	1781.3	0.378
ホモカルノシン	0.6	2.5	1.2	5.1	0.379
イノシン	60.4	194.6	37.9	98.0	0.385
フタル酸	5.9	14.2	4.1	10.6	0.394
4-オキソペンタン酸	5.8	34.6	1.9	16.3	0.401
ウリジル酸	19.2	35.1	14.6	30.7	0.402
2-ヒドロキシグルタル酸	828.2	965.5	963.4	971.7	0.404
コリン	379.4	760.3	505.8	1042.8	0.406
ムチン酸	7.5	28.8	14.3	64.2	0.410
N1,N8-ジアセチルスペル ミジン	64.8	76.4	56.3	44.6	0.414
ヒポタウリン	4.5	19.5	7.6	25.6	0.415
グルタミン	824.5	1082.1	984.9	1281.8	0.418
5-ヒドロキシリシン	350.2	974.1	250.9	412.8	0.429
2 アミノベンズアミド	972.4	1325.9	1210.4	2203.3	0.432

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
サルコシン	80.7	134.7	101.8	184.2	0.433
ラウリン酸	106.4	386.3	63.9	246.3	0.435
ヒスチジン	719.9	1533.8	974.7	2310.8	0.436
キサンチン	706.6	1143.8	566.1	1014.7	0.437
γ -グルタミン酸-2 アミノ ベンズアミド	4.3	13.4	2.7	10.3	0.447
マンノサミン	5.3	24.0	9.7	43.4	0.452
フェネチルアミン	41.5	102.7	30.3	73.8	0.455
3-ウレイドプロピオン酸	46.7	150.7	30.2	112.5	0.460
アセチルコリン	1.8	10.5	3.9	22.0	0.464
2-イソプロピルリンゴ酸	21.9	45.8	17.5	21.9	0.465
クエン酸	166.0	236.3	138.9	207.1	0.465
イソロイシン	2632.8	3260.0	3109.9	4516.0	0.468
トリメチルアミン	395.9	618.5	331.6	455.9	0.480
イタコン酸	0.8	4.6	1.6	8.8	0.482
アデノシン	24.9	27.3	22.1	21.8	0.493
セロトニン	8.6	19.8	6.0	27.4	0.500
乳酸	4576.2	10776.9	6293.7	19022.4	0.505
1-メチルニコチンアミド	4.0	12.6	3.0	5.8	0.510
酒石酸	4.0	21.4	6.1	16.0	0.510
α -メチルセリン	22.7	53.2	17.9	31.5	0.512
アデノシン二リン酸	3.2	9.9	4.3	10.4	0.514

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
ベトニシン	1.8	7.3	1.1	5.3	0.521
ベタイン	56.5	117.1	70.7	146.5	0.522
アデニン	19.1	20.5	22.2	36.4	0.524
1,3-ジアミノプロパン	8.1	18.3	10.4	25.0	0.527
アスパラギン	101.1	134.9	85.6	161.8	0.532
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸	83.7	275.6	60.1	161.7	0.533
N-アセチルフェニルアラニン	7.8	24.8	5.6	16.6	0.537
シスタチオニン	0.4	3.8	1.3	10.6	0.542
グリシン	7018.0	12501.9	8499.0	16343.0	0.542
α -メチルセリン	22.7	53.2	17.9	31.5	0.512
アデノシン二リン酸	3.2	9.9	4.3	10.4	0.514
ベトニシン	1.8	7.3	1.1	5.3	0.521
ベタイン	56.5	117.1	70.7	146.5	0.522
アデニン	19.1	20.5	22.2	36.4	0.524
1,3-ジアミノプロパン	8.1	18.3	10.4	25.0	0.527
アスパラギン	101.1	134.9	85.6	161.8	0.532
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸	83.7	275.6	60.1	161.7	0.533
N-アセチルフェニルアラニン	7.8	24.8	5.6	16.6	0.537

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
シスタチオニン	0.4	3.8	1.3	10.6	0.542
グリシン	7018.0	12501.9	8499.0	16343.0	0.542
メトホルミン	477.8	2866.2	931.4	5680.4	0.545
プロリンベタイン	57.6	107.5	70.2	139.6	0.545
ヒドロキシプロリン	167.1	570.9	223.5	560.6	0.551
2-ヒドロキシ-4-吉草酸メ チル	372.0	587.7	314.8	572.4	0.556
糖酸	1.3	11.3	3.5	29.6	0.557
グルタチオン	0.1	1.1	0.3	2.7	0.559
4-(β -アセチルアミノエ チル)イミダゾール	247.4	579.1	199.5	390.2	0.562
タウロコール酸	117.1	598.5	75.3	155.0	0.570
グリセロリン酸	18.8	61.8	13.7	46.0	0.573
グルクロン酸	133.1	530.6	89.9	391.3	0.581
N6,N6,N6-トリメチルリ シン	228.8	480.0	190.1	360.7	0.586
ヒスタミン	371.8	1026.7	296.3	610.1	0.594
マロン酸	440.2	743.4	506.7	761.4	0.596
インドール-3-酢酸	42.0	94.6	33.7	97.3	0.603
グアニジノ酢酸	11.5	49.3	7.8	37.9	0.611
ピメリン酸	140.1	124.1	129.0	143.8	0.621
5-オキソプロリン	646.8	1656.7	527.2	1193.3	0.621

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
2-ヒドロキシ酪酸	92.3	227.6	73.9	218.2	0.621
3-ホスホグリセリン酸	6.4	19.7	4.9	16.8	0.633
チアミン	97.7	291.0	75.4	272.7	0.637
クレアチニン	387.2	837.2	446.0	759.6	0.660
アンセリン	71.9	113.6	64.7	82.1	0.665
1-アミノシクロプロパン- 1-カルボン酸	13.5	33.0	11.4	21.6	0.666
2'-デオキシシチジン	0.6	2.4	0.4	2.5	0.668
尿素	9.2	78.2	4.7	39.6	0.668
ウリジン二リン酸	0.3	2.8	0.5	3.3	0.669
シスチン	16.5	89.2	21.8	59.6	0.679
アジピン酸	581.3	1002.0	753.9	3495.2	0.686
プロリン	3001.3	6713.2	3552.4	9752.7	0.693
3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸	1130.0	1417.9	1034.4	1480.2	0.693
シトルリン	1031.6	1736.3	1155.1	2058.2	0.698
O-アセチルセリン	31.8	60.4	35.4	58.6	0.715
パントテン酸	194.8	327.4	178.5	203.2	0.720
S-アデノシルメチオニン	16.6	14.6	15.8	12.5	0.737
γ-グアニジノ酪酸	21.1	29.6	19.7	21.1	0.742
ヒスチジノール	2.3	9.4	2.7	4.4	0.749
チミジル酸	3.5	13.6	2.9	12.4	0.760

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
ベンズアミド	664.8	731.2	700.6	673.2	0.761
N-メチルグルタミン酸	8.0	12.3	7.4	12.0	0.765
4-アセチル酪酸	10.1	58.1	7.9	18.6	0.767
メタンスルホン酸	6.5	55.6	4.4	36.9	0.789
シチジン	5.9	12.5	5.2	16.0	0.789
サッカロピン	101.7	438.0	116.7	197.1	0.792
アミノレブリン酸	439.9	483.0	461.1	488.4	0.794
メチオニン	903.3	1302.7	851.5	1203.8	0.805
2-アミノエチルホスホン 酸	24.2	138.4	19.6	70.8	0.806
尿酸	120.7	359.5	109.1	253.1	0.823
N-アセチルノイラミン酸	299.8	520.6	321.4	635.6	0.823
グルコース-1-リン酸	2.1	12.4	2.6	16.5	0.831
ヒポキサンチン	427.7	643.1	400.5	887.2	0.833
デカン酸	9.5	45.6	8.2	39.5	0.847
ジメチルアルギニン	21.4	37.5	20.6	18.2	0.863
グルタミン酸	15164.8	9025.4	15499.1	13881.8	0.864
3-フェニル乳酸	153.7	371.7	163.7	322.8	0.864
S-メチルメチオニン	4.9	22.6	4.3	13.1	0.867
ドーパ	2.2	7.9	2.0	9.4	0.868
グルタミルグルタミン酸	21.7	62.1	20.2	52.4	0.871
メチオニンスルホキシド	184.8	236.8	190.8	242.5	0.880

表 2. 続き

	Non-UC 群 (n=72)		UC 群 (n=71)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トリプタミン	43.4	78.1	41.2	110.1	0.888
β -アミノレブリン酸	1286.3	1654.0	1330.4	2089.8	0.888
システイン酸	12.9	46.2	13.8	34.2	0.901
N- α ,N- α -ジメチルヒスチジン	1.4	8.5	1.3	7.2	0.919
N-アセチルムラマート	49.7	74.3	48.0	125.5	0.922
N-アセチルヒスチジン	24.4	34.0	23.6	65.6	0.924
ウラシル	559.4	874.9	547.0	815.3	0.930
アルギニン	539.7	384.5	551.7	1149.4	0.933
2'-デオキシグアノシン	16.5	41.2	15.9	58.1	0.937
3-ヒドロキシプロピオン酸	69.6	531.4	63.6	364.5	0.938
オクトピン	1096.6	4853.1	1154.6	4822.5	0.943
トリメチルアミン-N-オキシド	1.8	12.2	1.9	12.2	0.946
4-メチル-5-チアゾールエタノール	0.8	2.7	0.8	3.3	0.949
デオキシグアノシン 5'-二リン酸	2.3	11.5	2.4	12.2	0.953
アグマチン	14.3	19.0	14.6	46.1	0.968
ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸	12.9	64.3	12.6	106.1	0.984

値は平均値、標準偏差で示した。*P*値の算出にはスチューデントの *t* 検定を用いた。

表 2 に示した代謝物質のうち、UC 群と non-UC 群で有意差があった代謝物質を UC 群における UC 治療薬（5-アミノサリチル酸（5-ASA）薬、ステロイド薬、整腸薬、免疫調整薬、tumor necrosis factor alpha（TNF- α ）阻害薬、ベドリズマブ）の有無で濃度を比較した。UC 群で 5-ASA 薬を使用していた群（n=60）は、5-ASA 薬を使用していた群が使用していない群（n=11）に比して増加していた代謝物質は 3-ヒドロキシアントラニル酸、イソプロパノールアミン、キノリン酸であり、5-ASA 薬を使用していた群で減少していた代謝物質はジクロロ酢酸であった（表 3）。UC 群でステロイド薬を使用していた群（n=13）は、ステロイド薬を使用していた群が使用していない群（n=58）に比して増加していた代謝物質は N-アセチルプトレッシンであった（表 4）。UC 群で整腸薬を使用していた群（n=29）は、整腸薬を使用していた群が使用していない群（n=42）に比して増加していた代謝物質は N-アセチルロイシン、プトレッシン、ホモバニリン酸、インドール乳酸であり、整腸薬を使用していた群が使用していない群（n=42）に比して減少していた代謝物質はトレハロース 6 リン酸、ピリドキサミン、ジクロロ酢酸であった（表 5）。UC 群で免疫調整薬を使用していた群（n=22）は、免疫調整薬を使用していた群は使用していない群（n=49）と比較して、有意差を認めた代謝物質はなかった（表 6）。UC 群で TNF- α 阻害薬を使用していた群（n=5）は、TNF- α 阻害薬を使用していた群で使用していない群（n=66）に比して増加していた代謝物質は 5-メチルシトシンであった（表 7）。UC 群でベドリズマブを使用していた群（n=2）は 2 人、ベドリズマブを使用していた群で使用していない群（n=69）に比して増加していた代謝物質はタウリン、プトレッシン、ホモバニリン酸であった（表 8）。

表 3. UC 群における 5-ASA 薬の有無における便中代謝物質濃度

	5-ASA 薬あり (n=60)		5-ASA 薬なし (n=11)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	559.0	579.3	320.1	608.6	0.216
3-ヒドロキシアントラニル酸	177540.9	192542.3	7152.5	18329.3	0.005
イソプロパノールアミン	776.8	790.8	203.5	220.0	0.020
キノリン酸	37.2	59.3	0.0	0.0	0.042
ピリドキサミン	8.4	11.8	14.1	9.8	0.138
ジクロロ酢酸	779.3	955.7	1743.2	1359.2	0.005
p-アミノ安息香酸	0.5	3.8	2.2	5.0	0.191
ニコチンアミド	8.1	14.9	17.7	23.7	0.079
N-アセチルロイシン	16.2	26.6	17.4	23.0	0.887
チラミン	1494.1	2792.7	678.8	1177.8	0.346
トリプトファン	1112.7	1876.5	293.9	595.9	0.158
ベタインアルデヒド	18.7	42.7	42.0	50.7	0.110
ピリドキサール	5.5	10.4	2.8	9.3	0.427
酪酸	12941.3	14618.1	19149.7	16607.2	0.209
N-アセチルバリン	18.2	25.7	12.9	23.7	0.528
吉草酸+3-メチルブタン酸	4474.5	5371.3	6676.8	3022.0	0.192
グアニン	61.6	55.7	76.3	44.7	0.411
タウリン	9008.0	5748.8	5380.0	6959.9	0.067
プトレッシン	4918.3	4531.8	4180.5	6066.2	0.640
ホモバニリン酸	280.1	695.1	457.8	887.3	0.458
プロピオン酸	28485.5	26559.8	39500.7	22826.3	0.202

表 3. 続き

	5-ASA 薬あり (n=60)		5-ASA 薬なし (n=11)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	4548.7	5798.8	1597.7	3167.2	0.106
ピルビン酸	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
4-メチル-2-オキソ吉草酸	79.2	162.9	47.4	117.7	0.540
インドール乳酸	59.8	150.4	60.1	160.0	0.995
N-アセチルプトレッシン	1731.2	1459.2	2544.4	3726.0	0.210
5-メチルシトシン	3.8	7.7	1.5	5.0	0.355
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	2.9	10.2	3.4	11.3	0.891
シトシン	42.9	89.4	25.5	32.2	0.527
ピペコリン酸	332.2	233.6	482.2	188.3	0.048
シネフリン	11.2	30.1	23.2	63.4	0.327
アスパラギン酸	4370.2	3915.1	2894.2	2553.9	0.234
ピリドキシン	1.5	4.0	1.5	5.0	0.995
7,8-ジヒドロビオプテリン	0.6	4.4	0.0	0.0	0.672
N1-アセチルスペルミジン	126.7	76.4	123.5	82.6	0.902
アゼライン酸	60.9	58.6	71.4	36.6	0.569
スペルミン	0.2	0.9	0.0	0.0	0.549
N1-アセチルスペルミン	0.6	1.6	0.5	1.2	0.803
1-メチルヒスタミン	4.2	10.0	7.8	22.9	0.393
ウリジン二リン酸グルコース	3.0	11.7	2.5	8.2	0.893

表 4. UC 群におけるステロイド薬の有無における便中代謝物質濃度

	ステロイド薬あり (n=13)		ステロイド薬なし (n=58)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	561.0	671.9	513.2	571.2	0.792
3-ヒドロキシアントラニル酸	124398.5	143591.9	157137.1	196536.3	0.573
イソプロパノールアミン	862.2	966.7	648.9	710.0	0.364
キノリン酸	17.4	42.9	34.5	58.5	0.323
ピリドキサミン	9.8	11.9	9.2	11.6	0.874
ジクロロ酢酸	821.8	1126.0	952.6	1072.9	0.695
p-アミノ安息香酸	1.0	3.6	0.7	4.2	0.817
ニコチンアミド	7.4	14.6	10.1	17.2	0.608
N-アセチルロイシン	12.0	17.1	17.3	27.5	0.508
チラミン	1708.2	2874.6	1291.5	2579.3	0.608
トリプトファン	530.8	929.7	1087.8	1891.2	0.307
ベタインアルデヒド	17.7	33.7	23.4	46.7	0.679
ピリドキサル	3.3	8.1	5.5	10.7	0.495
酪酸	11465.7	9381.9	14449.4	15989.7	0.520
N-アセチルバリン	13.0	19.1	18.4	26.6	0.487
吉草酸+3-メチルブタン酸	14.8	29.2	87.6	170.0	0.130
グアニン	73.2	59.6	61.8	53.1	0.496
タウリン	7801.0	5174.6	8590.5	6253.0	0.673
プトレッシン	6981.2	6369.1	4316.0	4235.5	0.068
ホモバニリン酸	245.2	611.8	321.6	750.7	0.733
プロピオン酸	22286.2	13768.6	31964.1	28000.2	0.231

表 4. 続き

	ステロイド薬あり (n=13)		ステロイド薬なし (n=58)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	3237.9	4133.4	4282.8	5846.8	0.544
ピルビン酸	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
4-メチル-2-オキソ吉草酸	17.8	29.2	87.6	170.0	0.130
インドール乳酸	19.8	71.5	68.9	162.4	0.293
N-アセチルプトレッシン	3099.5	2709.5	1578.8	1664.7	0.011
5-メチルシトシン	4.9	7.8	3.1	7.3	0.438
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	4.0	14.5	2.8	9.3	0.704
シトシン	66.8	173.9	34.3	44.1	0.205
ピペコリン酸	328.7	192.5	361.4	241.6	0.650
シネフリン	11.8	31.7	13.4	38.1	0.889
アスパラギン酸	3631.5	3043.8	4255.9	3916.9	0.592
ピリドキシン	0.8	2.7	1.7	4.4	0.462
7,8-ジヒドロビオプテリン	0.0	0.0	0.6	4.5	0.639
N1-アセチルスペルミジン	134.0	74.9	124.4	77.7	0.689
アゼライン酸	45.9	23.0	66.3	60.1	0.237
スペルミン	0.4	1.5	0.1	0.6	0.167
N1-アセチルスペルミン	0.5	1.3	0.6	1.6	0.757
1-メチルヒスタミン	7.0	10.9	4.2	13.1	0.482
ウリジン二リン酸グルコース	0.0	0.0	3.5	12.2	0.306

表 5. UC 群における整腸薬の有無における便中代謝物質濃度

	整腸薬あり (n=29)		整腸薬なし (n=42)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	323.5	290.2	659.0	694.0	0.017
3-ヒドロキシアントラニル酸	192741.7	209906.4	122418.9	166892.6	0.121
イソプロパノールアミン	863.6	815.7	566.7	703.6	0.106
キノリン酸	37.7	59.5	27.1	54.0	0.439
ピリドキサミン	5.7	6.6	11.8	13.6	0.029
ジクロロ酢酸	559.5	622.8	1183.5	1244.2	0.015
p-アミノ安息香酸	0.0	0.0	1.3	5.2	0.187
ニコチンアミド	7.8	16.3	10.8	17.1	0.462
N-アセチルロイシン	23.8	31.7	11.2	19.8	0.043
チラミン	1913.9	2881.3	990.7	2384.6	0.146
トリプトファン	1425.1	2114.1	682.5	1422.1	0.081
ベタインアルデヒド	14.4	33.6	37.8	50.3	0.213
ピリドキサール	5.6	10.4	4.8	10.3	0.745
酪酸	9949.0	9565.6	16633.4	17387.6	0.064
N-アセチルバリン	19.1	26.5	16.2	24.7	0.646
吉草酸+3-メチルブタン酸	3417.0	3144.6	5781.4	5979.3	0.055
グアニン	60.0	62.6	66.5	48.0	0.621
タウリン	9653.2	5569.0	7624.8	6283.8	0.170
プトレッシン	6201.8	5192.8	3838.9	4231.0	0.039
ホモバニリン酸	523.6	946.3	158.5	476.7	0.036
プロピオン酸	27697.7	24516.6	31914.4	27418.8	0.509

表 5. 続き

	整腸薬あり (n=29)		整腸薬なし (n=42)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	5564.3	6792.7	3074.5	4324.3	0.063
ピルビン酸	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
4-メチル-2-オキソ吉草酸	116.1	205.8	45.3	103.7	0.060
インドール乳酸	104.3	194.7	29.2	102.7	0.038
N-アセチルプトレッシン	2123.5	1821.0	1673.3	2061.8	0.347
5-メチルシトシン	4.2	7.8	2.9	7.1	0.489
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	2.3	8.6	3.5	11.4	0.615
シトシン	45.2	57.4	36.8	97.7	0.676
ピペコリン酸	304.6	208.3	390.5	244.1	0.127
シネフリン	8.7	27.9	16.1	42.0	0.408
アスパラギン酸	4621.7	4128.7	3810.0	3496.4	0.375
ピリドキシン	2.1	4.5	1.2	3.9	0.370
7,8-ジヒドロビオプテリン	1.2	6.3	0.0	0.0	0.231
N1-アセチルスペルミジン	131.3	73.3	122.7	79.7	0.643
アゼライン酸	48.9	23.3	72.0	68.5	0.086
スペルミン	0.3	1.3	0.0	0.0	0.089
N1-アセチルスペルミン	0.9	1.8	0.4	1.3	0.118
1-メチルヒスタミン	2.2	6.0	6.5	15.6	0.167
ウリジン二リン酸グルコース	2.8	11.0	3.0	11.4	0.950

表 6. UC 群における免疫調整薬の有無における便中代謝物質濃度

	免疫調整薬あり (n=22)		免疫調整薬なし (n=49)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	393.0	376.6	579.9	654.0	0.216
3-ヒドロキシアントラニル酸	178533.2	200789.3	138844.9	182000.3	0.413
イソプロパノールアミン	894.2	899.3	595.4	678.3	0.126
キノリン酸	29.8	58.2	32.2	55.8	0.873
ピリドキサミン	9.2	11.3	9.4	11.9	0.960
ジクロロ酢酸	720.0	1199.1	1022.3	1014.7	0.277
p-アミノ安息香酸	0.0	0.0	1.1	4.9	0.289
ニコチンアミド	8.1	17.1	10.3	16.7	0.605
N-アセチルロイシン	16.2	24.9	16.4	26.6	0.978
チラミン	1580.6	2982.1	1272.2	2466.5	0.650
トリプトファン	771.9	1158.4	1081.9	1978.5	0.497
ベタインアルデヒド	10.2	26.3	27.8	49.8	0.124
ピリドキサール	4.3	9.4	5.5	10.7	0.648
酪酸	14294.5	15870.1	13727.4	14740.9	0.884
N-アセチルバリン	22.3	27.1	15.1	24.4	0.264
吉草酸+3-メチルブタン酸	5108.8	5959.7	4684.0	4765.4	0.749
グアニン	65.4	57.1	63.2	53.3	0.874
タウリン	8409.0	5726.2	8462.5	6238.4	0.973
プトレッシン	5492.0	5157.0	4495.1	4589.8	0.418
ホモバニリン酸	132.4	354.3	386.3	829.9	0.173
プロピオン酸	23097.3	16672.9	33377.5	29053.1	0.127

表 6. 続き

	免疫調整薬あり (n=22)		免疫調整薬なし (n=49)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	4543.9	5250.1	3888.4	5737.0	0.649
ピルビン酸	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
4-メチル-2-オキソ吉草酸	85.3	191.5	69.3	139.7	0.692
インドール乳酸	30.8	107.4	72.9	166.0	0.279
N-アセチルプトレッシン	2127.7	1788.5	1735.8	2046.9	0.441
5-メチルシトシン	3.9	6.9	3.2	7.7	0.730
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	3.6	12.3	2.7	9.4	0.741
シトシン	30.1	35.6	44.8	97.4	0.497
ピペコリン酸	340.9	219.5	362.0	240.0	0.726
シネフリン	8.2	25.0	15.3	41.1	0.460
アスパラギン酸	4430.7	4475.4	4011.8	3435.5	0.667
ピリドキシン	0.4	1.6	2.1	4.8	0.107
7,8-ジヒドロビオプテリン	0.0	0.0	0.7	4.9	0.507
N1-アセチルスペルミジン	118.1	71.8	129.8	79.3	0.555
アゼライン酸	51.6	26.3	67.4	64.3	0.270
スペルミン	0.3	1.2	0.1	0.6	0.443
N1-アセチルスペルミン	0.9	1.7	0.5	1.4	0.307
1-メチルヒスタミン	3.7	7.5	5.2	14.5	0.652
ウリジン二リン酸グルコース	4.7	15.1	2.1	8.9	0.371

表 7. UC 群における TNF- α 阻害薬の有無における便中代謝物質濃度

	TNF- α 阻害薬あり (n=5)		TNF- α 阻害薬なし (n=66)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	456.8	510.5	526.9	510.5	0.799
3-ヒドロキシアントラニル酸	184695.8	207730.0	148600.8	187364.5	0.681
イソプロパノールアミン	1175.6	1333.3	651.0	702.1	0.138
キノリン酸	25.6	57.2	31.9	56.5	0.811
ピリドキサミン	5.7	9.5	9.6	11.8	0.476
ジクロロ酢酸	700.2	1066.1	945.9	1082.6	0.626
p-アミノ安息香酸	0.0	0.0	0.8	4.2	0.664
ニコチンアミド	19.7	29.0	8.8	15.5	0.161
N-アセチルロイシン	4.6	10.2	17.3	26.6	0.293
チラミン	493.6	634.9	1434.0	2701.8	0.443
トリプトファン	706.5	1037.9	1007.0	1809.4	0.716
ベタインアルデヒド	39.3	55.6	21.0	43.7	0.379
ピリドキサール	0.0	0.0	5.5	10.5	0.252
酪酸	10785.3	8037.2	14139.3	15399.0	0.633
N-アセチルバリン	5.8	13.0	18.3	25.9	0.292
吉草酸+3-メチルブタン酸	3764.7	3051.2	4895.3	5255.7	0.638
グアニン	52.5	60.7	64.7	54.0	0.629
タウリン	6612.6	4848.5	8584.8	6132.5	0.486
プトレッシン	6319.1	7512.4	4689.2	4551.7	0.464
ホモバニリン酸	191.8	428.9	316.4	742.8	0.713
プロピオン酸	25789.8	22423.3	30525.6	26557.0	0.699

表 7. 続き

	TNF- α 阻害薬あり (n=5)		TNF- α 阻害薬なし (n=66)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	2770.4	3394.4	4191.6	5697.1	0.585
ピルビン酸	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
4-メチル-2-オキソ吉草酸	26.5	36.7	77.9	161.5	0.483
インドール乳酸	71.3	159.5	59.0	151.3	0.862
N-アセチルプトレッシン	1612.1	1652.6	1875.8	1997.5	0.775
5-メチルシトシン	12.6	13.2	2.7	6.4	0.003
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	5.5	12.4	2.8	10.2	0.575
シトシン	56.6	77.0	39.0	84.1	0.651
ピペコリン酸	279.5	195.2	361.2	235.4	0.453
シネフリン	8.8	19.6	13.4	37.9	0.788
アスパラギン酸	2965.3	2183.0	4230.7	3849.7	0.472
ピリドキシン	0.0	0.0	1.7	4.3	0.395
7,8-ジヒドロビオプテリン	0.0	0.0	0.5	4.2	0.785
N1-アセチルスペルミジン	121.1	106.8	126.6	75.1	0.880
アゼライン酸	64.4	53.2	62.4	56.2	0.937
スペルミン	0.0	0.0	0.15	0.84	0.700
N1-アセチルスペルミン	0.4	0.9	0.6	1.5	0.778
1-メチルヒスタミン	11.0	10.4	4.2	12.8	0.252
ウリジン二リン酸グルコース	0.0	0.0	3.1	11.5	0.552

表 8. UC 群におけるベドリズマブの有無における便中代謝物質濃度

	ベドリズマブあり (n=2)		ベドリズマブなし (n=69)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
トレハロース 6 リン酸	0.0	0.0	537.1	587.6	0.204
3-ヒドロキシアントラニル酸	0.0	0.0	155523.6	188395.1	0.250
イソプロパノールアミン	308.3	126.1	699.0	768.1	0.478
キノリン酸	0.0	0.0	32.3	56.7	0.426
ピリドキサミン	12.4	1.6	9.2	11.8	0.702
ジクロロ酢酸	1014.4	909.5	926.1	1085.8	0.910
p-アミノ安息香酸	0.0	0.0	0.8	4.1	0.788
ニコチンアミド	21.2	29.9	9.3	16.4	0.325
N-アセチルロイシン	48.4	22.1	15.4	25.5	0.076
チラミン	2269.8	1888.5	1341.6	2642.9	0.625
トリプトファン	1069.3	1421.3	983.4	1780.2	0.946
ベタインアルデヒド	0.0	0.0	23.0	44.9	0.475
ピリドキサール	0.0	0.0	5.2	10.3	0.480
酪酸	24762.8	18231.8	13588.4	14925.8	0.302
N-アセチルバリン	23.8	33.6	17.2	25.3	0.721
吉草酸+3-メチルブタン酸	5197.4	526.1	4804.6	5199.1	0.916
グアニン	59.3	30.2	64.0	54.8	0.904
タウリン	17319.4	260.9	8188.7	5934.1	0.034
プトレッシン	12836.9	7954.7	4571.2	4519.1	0.014
ホモバニリン酸	2188.9	403.2	253.1	655.6	<0.001
プロピオン酸	51365.0	27162.5	29578.4	26093.1	0.249

表 8. 続き

	ベドリズマブあり (n=2)		ベドリズマブなし (n=69)		<i>P</i> - values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
フェニルアラニン	5558.8	7381.2	4049.0	5565.5	0.708
ピルビン酸	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
4-メチル-2-オキソ吉草酸	196.2	277.5	70.7	153.7	0.266
インドール乳酸	67.3	95.1	59.7	152.5	0.945
N-アセチルプトレッシン	5471.4	5347.6	1752.5	1778.7	0.007
5-メチルシトシン	0.0	0.0	3.5	7.5	0.510
N-アセチルグルコサミン 6 リン酸	0.0	0.0	3.1	10.4	0.677
シトシン	54.2	76.7	39.8	83.9	0.811
ピペコリン酸	234.6	200.5	358.9	233.7	0.460
シネフリン	6.9	9.7	13.3	37.4	0.811
アスパラギン酸	7211.6	1609.4	4052.6	3772.6	0.244
ピリドキシン	0.0	0.0	1.6	4.2	0.600
7,8-ジヒドロビオプテリ ン	0.0	0.0	0.5	4.1	0.866
N1-アセチルスペルミジ ン	192.5	34.8	124.3	76.9	0.218
アゼライン酸	41.5	12.5	63.1	56.3	0.591
スペルミン	0.0	0.0	0.1	0.8	0.812
N1-アセチルスペルミン	192.5	34.8	124.3	76.9	0.218
1-メチルヒスタミン	0.0	0.0	4.9	12.9	0.597
ウリジン二リン酸グルコ ース	0.0	0.0	3.0	11.3	0.713

値は平均値、標準偏差で示した。 P 値の算出にはスチューデントの t 検定を用いた。

3. 腸内細菌叢の比較 (図 5)

analysis of composition of microbiomes (ANCOM) を用いて、non-UC 群と UC 群の間に相対存在量に統計学的に有意差のある腸内細菌叢の細菌属を網羅的に同定した。UC 群では、non-UC 群と比較して、*Sellimonas* 属 (log fold-change [LFC] = 1.37)、*Fournierella* 属 (LFC = 1.09)、*Oscillospira* 属 (LFC = 0.88) の 3 つの細菌属が有意に濃縮され、*Treponema* 属 (LFC = -0.52)、UCG-002 属 (LFC = -1.16)、*Fusicatenibacter* 属 (LFC = -2.56) の 3 つの細菌属が有意に減少した。

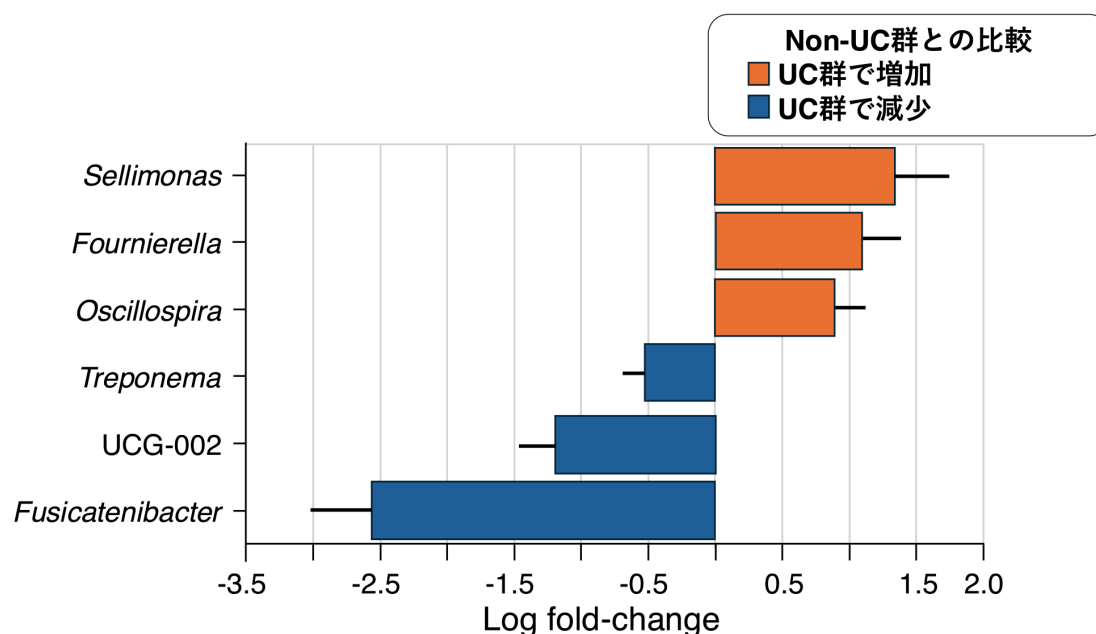


図 5. Non-UC 群と UC 群の間に相対的存在量に差がある細菌属

さらに、腸内細菌叢の α 多様性を示す Shannon index は、non-UC 群と比較して UC 群で有意に低かった (表 9)。

表 9. Non-UC 群と UC 群間の 6 つの腸内細菌属の相対的存在量と腸内細菌叢の α 多様性指数

	Non-UC 群		UC 群		<i>P</i> -values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
<i>Sellimonas</i> (%)	0.34	0.61	0.78	0.97	0.001
<i>Fournierella</i> (%)	0.02	0.06	0.22	0.67	0.011
<i>Oscillospira</i> (%)	0.01	0.01	0.07	0.17	0.001
<i>Treponema</i> (%)	0.01	0.01	0.00	0.00	< 0.001
UCG-002 (%)	0.23	0.50	0.04	0.15	0.004
<i>Fusicatenibacter</i> (%)	1.58	1.75	0.81	2.05	0.010
Shannon index	2.74	0.32	2.60	0.31	0.010

値は平均値、標準偏差で示した。*P* 値の算出にはスチューデントの *t* 検定を用いた。

次に Shannon index を UC 群における UC 治療薬（5-ASA 薬、ステロイド薬、整腸薬、免疫調整薬、TNF- α 阻害薬、ベドリズマブ）の有無で比較した（表 10）。UC 治療薬の有無で Shannon index に有意差はなかった。

表 10. UC 群における UC 治療薬の有無における Shannon index

	治療薬あり			治療薬なし			<i>P</i> -values
	n	Mean	S.D.	n	Mean	S.D.	
5-ASA 薬	60	2.57	0.31	11	2.75	0.27	0.079
ステロイド薬	13	2.57	0.22	58	2.61	0.33	0.566
整腸薬	29	2.54	0.33	42	2.64	0.29	0.228
免疫調整薬	22	2.57	0.28	49	2.60	0.33	0.797
TNF- α 阻害薬	5	2.69	0.15	66	2.59	0.32	0.631
ベドリズマブ	2	2.69	0.13	69	2.57	0.32	0.678

4. 摂取栄養素の比較（表 11）

UC 群は non-UC 群と比較して 1 日あたりの摂取量がアルコールは少なく、クリプトキサンチンは多かった。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、ミネラル、水溶性・脂溶性ビタミンの摂取量に差はなかった。

表 11. Non-UC 群と UC 群の摂取栄養素

	Non-UC 群		UC 群		<i>P</i> -values
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
エネルギー	1769.76	726.67	1599.46	452.93	0.189
たんぱく質	64.23	28.89	59.86	19.42	0.519
動物性たんぱく質	37.87	20.87	34.39	16.01	0.318
植物性たんぱく質	26.36	10.77	25.47	7.55	0.942
脂質	53.69	21.60	49.23	15.40	0.155
動物性脂質	24.99	12.50	22.58	9.61	0.291
植物性脂質	28.70	11.30	26.65	9.01	0.294
炭水化物	221.01	98.73	207.94	68.36	0.697
ナトリウム	3843.07	1604.09	3728.68	1220.11	0.795
カリウム	2214.38	958.69	2195.07	788.27	0.892
カルシウム	466.56	224.76	464.03	198.43	0.817
マグネシウム	222.95	92.25	213.43	74.92	0.612
リン	952.60	419.14	889.28	306.04	0.493
鉄	6.96	3.01	6.81	2.47	0.783
亜鉛	7.38	3.01	6.88	2.06	0.370
銅	0.98	0.39	0.94	0.30	0.796
マンガン	2.59	1.27	2.59	0.99	0.714
ビタミン A1	417.97	382.62	331.36	246.05	0.414
β カロテン	3111.00	2014.11	3268.49	2000.16	0.692
ビタミン D	11.15	9.22	10.11	7.95	0.632
ビタミン E	6.80	2.90	6.55	2.47	0.468
ビタミン K	285.15	148.33	285.18	155.93	0.815
ビタミン B1	0.69	0.30	0.67	0.21	0.700
ビタミン B2	1.21	0.52	1.14	0.38	0.492
ビタミン B3	16.44	8.26	14.72	5.99	0.227
ビタミン B6	1.16	0.58	1.07	0.39	0.542
ビタミン B12	8.17	5.87	7.31	5.35	0.438
葉酸	291.66	130.09	293.25	127.22	0.996

表 11. 続き

パントテン酸	5.99	2.48	5.61	1.64	0.522
ビタミンC	85.33	46.02	95.72	47.15	0.162
飽和脂肪酸	14.69	6.38	13.71	4.74	0.368
一価不飽和脂肪酸	19.55	7.92	17.67	5.64	0.097
多価不飽和脂肪酸	12.57	4.93	11.44	3.97	0.368
コレステロール	379.76	192.66	354.93	151.31	0.455
水溶性食物繊維	2.66	1.12	2.69	0.99	0.817
不溶性食物繊維	7.23	2.69	7.23	2.69	0.862
総食物繊維	10.17	4.13	10.28	3.74	0.945
食塩相当量	9.72	4.05	9.42	3.07	0.788
ショ糖	14.24	10.47	14.04	9.59	0.845
アルコール	17.23	29.88	9.44	19.49	0.014
α カロテン	326.83	264.67	294.54	217.26	0.690
β カロテン	2856.14	1872.59	2979.88	1888.15	0.697
クリプトキサンチン	177.11	161.20	279.41	294.83	0.014
β トコフェロール	0.36	0.13	0.34	0.12	0.259
γ トコフェロール	12.29	4.78	11.18	4.12	0.105
δ トコフェロール	2.93	1.15	2.71	1.07	0.134

値は平均値、標準偏差で示した。 P 値の算出にはスチューデントの t 検定を用いた。

考 察

本研究で我々は 278 種の便中の代謝物質濃度を測定し、その内 UC 群と non-UC 群で差を認めた 40 種の代謝物質を明らかにした。そのうち、抗炎症作用が報告されている物質に焦点を当てて、年齢、性別をマッチさせた日本人 UC 患者と non-UC 患者の間で、便中代謝物質と腸内細菌叢および摂取栄養素の包括的な比較を行った。

まず、最初に水溶性ビタミンについて考察する。B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12 などの水溶性ビタミンは、腸内生態系に生息する特定の細菌群によって合成または代謝される。腸内細菌叢の持つ無数の機能の中でも、ヒトの健康に不可欠な必須ビタミンの合成における腸内細菌叢の役割は特に顕著であり、これらの腸内細菌叢由来ビタミンは、生理的恒常性の維持のみならず、IBD を含む様々な疾患の病因や進行に影響を及ぼすという重要性が強調されている (Pham *et al*, 2021)。

これらのうち、ニコチンアミドとニコチン酸の総称であるビタミン B3 は、食事からの摂取と内因性合成という 2 つの主要な供給源に由来する。後者については、肝臓と様々な腸内微生物がトリプトファンから合成する。これまでの研究では、腸内細菌叢によるビタミン B3 産生が、エネルギー代謝、DNA 合成、酸化還元バランスなど、宿主の生理機能や免疫機能に重要な役割を果たし、胃腸の健康に多大な影響を及ぼすことが強調されてきた (Barker, 2023; Spradley *et al*, 2012)。特に、ある研究では、ビタミン B3 がマクロファージや単球による炎症性サイトカイン IL-1、IL-6、TNF- α の産生を抑制することが明らかにされている (Lipszyc *et al*, 2013)。さらに、ニコチンアミドは腸内細菌叢の多様性を増加させ、吉草酸などの短鎖脂肪酸の便中濃度を上昇させた (Kang *et al*, 2021)。別の研究では、デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎マウスに、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼによってニコチンアミドから代謝されるニコチンアミドモノヌクレオチドを経口投与すると、炎症が抑制されることが示された (Sinclair and Ear, 2016)。この研究では、ニコチンアミドモノヌクレオチドが、クラウディン-1 やオクルディンといったタイトジャンクションタンパク質の発現を増加させることによって腸管透過性を低下させることが、その基礎メカニズムとして示された。さらに、動物実験においてニコチンアミドモノヌクレオチドの経口投与は腸内細菌叢の多様性を増加させ、酪酸を含む短鎖脂肪酸を産生する腸内細菌を増加させた (Huang *et al*, 2022)。これらの結果から、ニコチンアミドとニコチンアミドモノヌクレオチドの投与は炎症を抑制することがわかった。

本研究で UC 群では便中のニコチンアミド濃度が低下していることが明らかになったことから、ニコチンアミドの補給が UC の新たな治療法となる可能性が示唆された。

また、食事からのビタミン B3 摂取量は UC 群と non-UC 群で差がなかったことから、便中ニコチンアミド濃度の差は腸内細菌叢の違いに由来すると考えた。本研究では、過去の報告 (Imhann *et al*, 2018; Sepehri *et al*, 2007) と同様に、Shannon index は UC 群で低かった。ニコチンアミドの補充は α 多様性の増加に寄与することが示されており (Wätzig and Seegert, 2021)、便中ニコチンアミド濃度の減少は α 多様性の減少に関与していると推測する。

さらに、Takeshita らなど様々な報告において UC では *Fusicatenibacter* 属が低下することが報告されているが (Takeshita *et al*, 2016)、本研究においても同様に UC 群において *Fournierella* 属が減少していた他に、*Treponema* 属と UCG-002 属の減少、ならびに *Sellimonas* 属、*Fournierella* 属、および *Oscillospira* 属が増加していた。この細菌属の変動は、便中ニコチンアミド濃度の減少に起因する dysbiosis の結果である可能性がある。しかし、これまでの研究で腸内細菌叢の変化が代謝能力に影響を及ぼし、IBD 発症の一因となることが明らかにされており (Zheng *et al*, 2024)、これらの細菌の変動がビタミン B3 代謝に影響を及ぼしている可能性も示唆される。

既報では Vich Vila らがクローン病や UC といった IBD 患者と non-IBD 患者の便中代謝物質の比較研究を報告しており、UC 患者は non-IBD 患者を比較して本研究と同様に便中ニコチンアミド濃度が低下していた (Vich Vila *et al*, 2023)。Arnau Vich Vila らの報告において UC 群は軽症から重症までの症例が含まれており、便中ニコチンアミドの低下は UC の重症度に関わらず、UC の病態により低下した、ないしは本研究において認めた細菌属の変動が寄与した可能性が示唆される。

次にピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン、それぞれのリン酸化体の 6 物質を総称したビタミン B6 に着目した。ビタミン B6 の主な供給源は 2 つあり、食事による摂取と腸内細菌叢による産生がある (Said *et al*, 2008)。ビタミン B6 が抗炎症作用を示すことがいくつか報告されているが、その機序は十分には解明されていない。過去の報告では、ピリドキサル 5 リン酸がトリプトファンの代謝経路であるキヌレニン経路において補酵素として作用しており、キヌレニン関連代謝物が抗炎症的に作用することや (Wang *et al*, 2015; Ueland *et al*, 2017)、ピリドキサル 5 リン酸による sphingosine-1-phosphate の減少が炎症抑制につながるとされている (Aoki *et al*, 2016)。また、IBD 患者においては血清ピリドキシン濃度が低下しているという報告がある (Kim *et al*, 2019)。ビタミン B6 の 6 物質は様々な酵素により、それぞれが

相互変換されており、前述のように複数の抗炎症作用が報告されているピリドキサール5リン酸の主な原料となる物質はピリドキシンとピリドキサミンであることが明らかになっている(谷, 緒方, 1969)。本研究においてピリドキサール5リン酸は測定できていないが、その主な原料となるピリドキシンとピリドキサミンがUC群において便中濃度が低下していた。抗炎症作用が報告されているピリドキシンとピリドキサール5リン酸の増加を目的としたピリドキシンとピリドキサミンの補充療法がUC治療の新たな選択肢となる可能性が示唆された。

また食事からのビタミンB6摂取量はUC群とnon-UC群で差がなかったことから、便中ビタミンB6濃度は腸内細菌叢と関連していると考えた。ピリドキシンの摂取が腸内細菌叢の多様性を増加させるという報告があることから(Said *et al*, 2008)、ビタミンB3と同様に便中ピリドキシン濃度の減少がUC病態に関連した dysbiosis に加えて、 α 多様性の減少にも寄与している可能性がある。ビタミンB6は *Bacteroides fragilis* や *Prevotella copri*、*Bifidobacterium longum*、*Collinsella aerofaciens*、*Helicobacter pylori* といった細菌属が産生能力を持つことが報告されている(Magnúsdóttir *et al*, 2015)。本研究でUC群において変動を認めた細菌群とビタミンB6産生についてはこれまで報告されていないが、これらの細菌属の変動がビタミンB6代謝に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

本研究においてUC群においてピリドキシンとピリドキサミンの便中濃度が低下し、ピリドキサール濃度が上昇していた。一方で、Vich Vila らの報告ではnon-IBD患者と比較してUC患者において便中ピリドキサミン濃度は低下しており、便中ピリドキシン、ピリドキサール濃度は差がなく(Vich Vila *et al*, 2023)、この違いはニコチンアミドと同様にUCの重症度や本研究で変動を認めた細菌属が寄与していると推測する。

次にポリアミンに着目した。ポリアミンは、細胞の成長や分化、遺伝子発現、タンパク質合成、細胞膜の安定化など、さまざまな生理的機能に関与する低分子量の有機カチオン化合物である(Igarashi and Kashiwagi, 2010)。代表的なポリアミンには、プトレシン、スペルミジン、およびスペルミンがあり、これらは細胞の基本的な生命活動を支える重要な分子である。ポリアミンはオルニチン脱炭酸酵素によってL-オルニチンから生成され、消化管粘膜の上皮の維持と創傷治癒に深く関与している(Wang and Johnson, 1991)。炎症の産物としてポリアミンが増加し、さらに細胞内ポリアミン自体が炎症を抑制する作用を持つなど(Wang *et al*, 1991)、ポリアミンは炎症性疾患と関連している。具体的には、スペルミンがヒト単核細胞における炎症誘発性サイトカインの合成を阻害するとともに、一酸化窒素を介した腸管損傷を阻害することや(Ter

Steege *et al*, 1999)、クローン病患者の炎症がある領域では炎症がない領域と比較してプレキシシンからプトレッシンを生成する際に酵素として働くオルニチンデカルボキシラーゼ発現が低下していることが報告されており (Ricci *et al*, 1999; Krzystek-Korpacka *et al*, 2020)、ポリアミンの減少は IBD の病態に関与している。本研究では UC 群で抗炎症作用や腸管粘膜上皮の維持と創傷治癒に寄与する作用をもつスペルミンの便中濃度が低下していた。デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎モデルマウスでは結腸のスペルミジン濃度が低下により炎症が増悪することが明らかになっており (Gobert *et al*, 2018)、ポリアミン代謝は UC の新規治療のターゲットとなり得ると考える。

また、ポリアミンと腸内細菌叢の関連についても注目されている。経口摂取された大部分のポリアミンは小腸で吸収されてしまうため (Milovic, 2001; Uda *et al*, 2003)、大腸内のポリアミンは経口摂取由来ではなく腸内細菌叢に由来する。*Escherichia coli* などの共生細菌は、アルギニンとオルニチンを基質として使用してプトレッシンを生成する (Michael, 2015)。本研究で UC 群において変動を認めた細菌群がポリアミン代謝に関連していることはこれまで報告されていないが、これらの細菌群の変動や α 多様性の低下がポリアミン代謝に影響を与えた可能性がある。

本研究においてチラミン、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-アセチルスペルミジン、スペルミン、N1-アセチルスペルミンが UC 群で便中濃度が低かった。Vich Vila らの報告では non-IBD 患者と比較して UC 患者で前述のポリアミン全ての濃度が上昇しており (Vich Vila *et al*, 2023)、この違いは UC の重症度の違いや細菌群の変動が本研究の UC 群ではスペルミジンからスペルミンへの変換およびアセチル化を阻害している可能性がある。

最後にトリプトファン代謝物質に着目した。トリプトファンは必須アミノ酸であり、体内で様々な重要な機能を果たす。その代謝物によって生成される物質が、免疫調整 (Moffett and Namboodiri, 2003) や腸内細菌叢の維持 (Roager and Licht, 2018)、精神的健康 (Young, 2013) に関連していることが報告されている。トリプトファンは、キヌレニン経路、セロトニン経路、およびインドール経路など、さまざまな代謝経路を通じて腸内で変換され、これらの経路が腸内環境および全身性の免疫応答に影響を与えることが報告されている。例えば、インドール誘導体がアリール炭化水素受容体を介して IL-22 産生を誘導することで、腸管免疫を調節し、IBD においては炎症を抑制する (Gao *et al*, 2018) といったように、腸の恒常性を維持する上で重要な役割を果たすことや (Gao *et al*, 2018)、キヌレニン誘導体が免疫抑制に関与し、炎症性疾患や自己免疫疾患の進行を防ぐ (Moffett and Namboodiri, 2003) ことが明らかになっ

ている。本研究においては UC 群で、抗炎症効果が報告されているキヌレニン経路の代謝物質である 3-ヒドロキシアントラニル酸とキヌレニン酸、インドール経路のインドール乳酸、およびそれらの原料となるトリプトファンの便中濃度が高かった。Vich Vila らの報告でも non-IBD 患者と比較して UC 患者で前述のトリプトファン代謝物質全ての濃度が上昇しており (Vich Vila *et al*, 2023)、疾患活動性に関わらず、UC の病態そのものがトリプトファン代謝に影響を及ぼしていると推測する。

また、IBD では、腸内細菌叢の多様性が低下したことにより、トリプトファン代謝が異常になることが報告されている (Lamas *et al*, 2016)。本研究において UC 群において α 多様性の低下や non-UC 群と比較して細菌属の変動があったことから、それがトリプトファン代謝に影響した可能性がある。

これらの仮説を検討するためには、追加実験として UC 群で減少していた代謝物質の補充や UC 群で減少していた細菌属を多く含む糞便微生物叢の移植といった動物実験を行うことが必要である。

本研究にはいくつかの limitation がある。

第一に、横断的デザインであるため、腸内細菌叢と UC の発症や重症度との因果関係を推論することには限界があった。第二に、本研究は日本の 1 病院の 143 人の患者を対象としたものであり、結果を一般化するには注意が必要である。最後に、UC 患者の治療レジメンは標準化されておらず、15 種類の治療薬 (5-ASA 薬 4 剤、ステロイド薬 3 剤、整腸薬 2 剤、免疫調節薬 2 剤、生物学的製剤 4 剤) が単独または併用されていた。注目すべきは、5-ASA が IBD における微生物の多様性を減少させることが報告されていることである (Wada *et al*, 2023)。本研究においては、腸内細菌叢の α 多様性は UC 治療薬の有無で有意差を認めなかったが、いくつかの代謝物質の便中濃度は UC 治療薬の有無で有意差を認めており、便中代謝物質は UC 治療薬の影響を受けていた。そのため、今後は UC 治療薬を使用していない UC 群を追加した検討が必要である。

これらの limitation にもかかわらず、この研究には大きな長所もある。例えば、UC 患者と non-UC 患者を相当数含み、年齢、性別を両群間で一致させたことである。加えて、この調査を行った 2019 年の国民健康・栄養調査 (Office of Nutrition Health Service Division Health Service Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan) に基づき、non-UC 群の生活習慣の分布を同性・同年齢の日本人全体と比較したところ、週に 1 回以上の飲酒習慣を有するものが有意に多かったが、BMI、喫煙習慣、摂取栄養素に差はなかった。したがって、本研究は 1 病院の結果に基づいているが、日本の一般人口と比較して、適切な対照群が選択されていると考えられる。また、糞便の採取、ライブラリーの調製、配列決定、バイオインフォマティクス解析には厳密な方法論を

採用した。加えて、本研究は日本の 1 病院の 143 人の患者を対象としたものであるため、患者の食生活や腸内細菌叢に影響を与える地域差は最小限に抑えられており、より統一的かつ厳密な調査が可能であった。さらに、limitation として本研究の UC 患者のほとんどは寛解期または軽症のみであり、重症度による変化がみられなかった点が挙げられるが、逆に、疾患活動性の影響が最小限のデータが得られたことで、UC そのものによる変化を見出せた可能性も考えられる。

したがって、いくつかの限界はあるものの、本研究は UC における代謝異常および腸内細菌叢の複雑な役割について貴重な知見を提供するものである。

結論として、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。

総括および結論

本研究において、以下の知見が得られた。

- UC 群と non-UC 群と比較して 40 種の便中代謝物質において有意差を認めた。
- 抗炎症作用が報告されている物質では、UC 群において、糞便中のビタミン B3（ニコチンアミド）、ビタミン B6（ピリドキサール、ピリドキシン）、およびポリアミン（スペルミン）の濃度が減少し、トリプトファン代謝産物（3-ヒドロキシアントラニル酸、キヌレニン酸、インドール乳酸）の濃度が上昇していた。
- UC 群の腸内細菌叢の多様性は低下しており、*Treponema* 属、UCG-002 属、*Fusicatenibacter* 属の減少、*Sellimonas* 属、*Fournierella* 属、*Oscillospira* 属の増加が観察された。
- UC 群の便中ビタミン B3、ビタミン B6、ポリアミン、トリプトファン濃度の変化は、 α 多様性の減少や UC 群で変動を認めた細菌属と相関している可能性がある。

上記は全て、本研究により新たに発見された知見である。

ビタミン B3（ニコチンアミド）、ビタミン B6（ピリドキサール、ピリドキシン）およびポリアミン（スペルミン）といった抗炎症作用がある物質の糞便中濃度の低下が明らかになったことから、これらのビタミンやポリアミンの補充が新たな治療戦略となりうることが示された。またビタミン B3、ビタミン B6、ポリアミン、トリプトファン代謝障害が UC の病態に関わる腸内細菌叢の変化と相関する可能性が示された。

今後は本研究にて 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、新たな治療戦略を検証する方針である。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、有益な御指導・御助言を頂きました、北海道大学大学院医学研究院内科学分野消化器内科学教室 坂本直哉教授に深く感謝いたします。

同教室：桂田武彦助教には、臨床研究における心構え、信念、データ解析、論文作成そして学会での発表方法など、あらゆる面において御指導・御支援を頂きました、厚く御礼申し上げます。

同教室：桜井健介先生、福島新弥先生、野村朝子先生、田中翔先生には、臨床における技術指導や、論文作成、学会発表などの指導にご尽力頂きました、深謝いたします。

北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野：園下将大先生、山村凌大先生にはデータの作成、集積、解析、論文作成、学会発表などにおいて多大なる指導・ご支援を頂きました。深謝いたします。

北海道大学病院整形外科：岩崎倫政先生、高橋大介先生、清水智弘先生には、データの作成、集積、論文作成において、多大なるご指導・ご支援を頂きました。深謝いたします。

北海道大学病院スポーツ医学診療センター：近藤英司先生には、データの作成、集積、論文作成において、多大なるご指導・ご支援を頂きました。深謝いたします。

北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学教室：玉腰暁子先生には、データの作成、集積、解析、論文作成において、多大なるご指導・ご支援を頂きました。深謝いたします。

慶應義塾大学先端生命科学研究所：福田真嗣先生、曾我朋義先生には、データの作成、解析、論文作成において、多大なるご指導・ご支援を頂きました。深謝いたします。

北海道大学

最後に、本研究において診療情報・検体を提供して頂いた患者様に深く感謝いたします。

2025 年 3 月
青山 慶哉

利 益 相 反

開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

Aoki M, Aoki H, Ramanathan R, Hait NC and Takabe K (2016) Sphingosine-1-phosphate signaling in immune cells and inflammation: Roles and therapeutic potential. *Mediators Inflamm* 2016, 8606878

Barker T (2023) Vitamins and Human Health: Systematic Reviews and Original Research. *Nutrients* 15

Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI and Sun J (2020) Vitamin D modulates intestinal Microbiota in inflammatory bowel diseases. *Int J Mol Sci* 22, 362

Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, Svrcek M, Beaugerie L and Cosnes J (2010) Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 105, 2405-2411

Binder HJ (2010) Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annu Rev Physiol* 72, 297-313

Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, Alexander H, Alm EJ, Arumugam M, Asnicar F, *et al* (2019) Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol* 37, 852-857

Chai JT, Digby JE and Choudhury RP (2013) GPR109A and vascular inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 15, 325

Eaden JA, Abrams KR and Mayberry JF (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48, 526-535

Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, Li T and Yin Y (2018) Impact of the gut Microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* 8, 13

Gobert AP, Al-Greene NT, Singh K, Coburn LA, Sierra JC, Verriere TG, Luis PB, Schneider C, Asim M, Allaman MM, et al (2018) Distinct immunomodulatory effects of spermine oxidase in colitis induced by epithelial injury or infection. *Front Immunol* 9, 1242

Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ and Brummer R-J (2008) Review article: the role of butyrate on colonic function: REVIEW: ROLE OF BUTYRATE ON COLONIC FUNCTION. *Aliment Pharmacol Ther* 27, 104-119

Huang P, Wang X, Wang S, Wu Z, Zhou Z, Shao G, Ren C, Kuang M, Zhou Y, Jiang A, et al (2022) Treatment of inflammatory bowel disease: Potential effect of NMN on intestinal barrier and gut microbiota. *Curr Res Food Sci* 5, 1403-1411

Igarashi K and Kashiwagi K (2010) Modulation of cellular function by polyamines. *Int J Biochem Cell Biol* 42, 39-51

Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, Spekhorst LM, Alberts R, Franke L, van Dullemen HM, et al (2018) Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut* 67, 108-119

Kang K, Sun Y, Pan D, Chang B and Sang L-X (2021) Nicotinamide Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Chronic Colitis in Mice through Its Anti-Inflammatory Properties and Modulates the Gut Microbiota. *J Immunol Res* 2021, 5084713

Kim SY, Mun EC, Chung J-W, Ha M, Ahn S-M, Han M-D, Han S-H, Yun S-C, Kim JH, Kim KO, et al (2019) Increased genomic damage and vitamin B status in inflammatory bowel disease patients: A case-control, prospective, pilot study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 837, 42-47

Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M and Date C (2011) Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* 14, 1200-1211

Kornbluth A, Sachar DB and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2010) Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 105, 501-23; quiz 524

Krzystek-Korpacka M, Fleszar MG, Bednarz-Misa I, Lewandowski Ł, Szczuka I, Kempieński R and Neubauer K (2020) Transcriptional and metabolomic analysis of L-arginine/nitric oxide pathway in inflammatory bowel disease and its association with local inflammatory and angiogenic response: Preliminary findings. *Int J Mol Sci* 21, 1641

Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham H-P, Michel M-L, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, et al (2016) CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 22, 598-605

Lipszyc PS, Cremaschi GA, Zorrilla-Zubilete M, Bertolino MLA, Capani F, Genaro AM and Wald MR (2013) Niacin modulates pro-inflammatory cytokine secretion. A potential mechanism involved in its anti-atherosclerotic effect. *Open Cardiovasc Med J* 7, 90-98

Louis P, Scott KP, Duncan SH and Flint HJ (2007) Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol* 102, 1197-1208

Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V and Thiele I (2015) Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet* 6, 148

Michael AJ (2015) Biosynthesis of Polyamines in Eukaryotes, Archaea, and Bacteria. In *Polyamines* pp 3-14. Tokyo: Springer Japan

Milovic V (2001) Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13, 1021-1025

Moffett JR and Namboodiri MA (2003) Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol* 81, 247-265

Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Suzuki Y and Nakamura Y (2020) Correction to: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2015: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 55, 131

Office of Nutrition Health Service Division Health Service Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2019.

Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK and Steinert RE (2021) Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutr Res* 95, 35-53

Pratt M, Forbes JD, Knox NC, Bernstein CN and Van Domselaar G (2021) Microbiome-mediated immune signaling in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Support from meta-omics data. *Front Cell Dev Biol* 9, 716604

Ricci G, Stabellini G, Bersani G, Marangoni G, Fabbri P, Gentili G and Alvisi V (1999) Ornithine decarboxylase in colonic mucosa from patients with moderate or severe Crohn' s disease and ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11, 903-904

Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG and Salazar N (2016) Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol* 7, 185

Roager HM and Licht TR (2018) Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature Communications* 9, 1-10

Rogler G, Singh A, Kavanaugh A and Rubin DT (2021) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 161, 1118-1132

Rothfuss KS, Stange EF and Herrlinger KR (2006) Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 12, 4819-4831

Said ZM, Subramanian VS, Vaziri ND and Said HM (2008) Pyridoxine uptake by colonocytes: a specific and regulated carrier-mediated process. *Am J Physiol Cell Physiol* 294, C1192-7

Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN and Krause DO (2007) Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13, 675-683

Sinclair DA and Ear PH (2016) Biological production of nad precursors and analogs. US Patent

Spradley BD, Crowley KR, Tai C-Y, Kendall KL, Fukuda DH, Esposito EN, Moon SE and Moon JR (2012) Ingesting a pre-workout supplement containing caffeine, B-vitamins, amino acids, creatine, and beta-alanine before exercise delays fatigue while improving reaction time and muscular endurance. *Nutr Metab* 9, 28

Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T and Tomita M (2010) Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics* 6, 78-95

Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, Naganuma M, Sato T, Takada T, Tsuji H, *et al* (2016) A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis* 22: 2802-2810

谷吉樹, 緒方浩一 (1969) 微生物によるビタミン B6 の代謝. *化学と生物* 7, 662-668

Ter Steege JC, Forget PP and Buurman WA (1999) Oral spermine administration inhibits nitric oxide-mediated intestinal damage and levels of systemic inflammatory mediators in a mouse endotoxin model. *Shock* 11, 115-119

Topping DL and Clifton PM (2001) Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 81, 1031-1064

Uda K, Tsujikawa T, Fujiyama Y and Bamba T (2003) Rapid absorption of luminal polyamines in a rat small intestine ex vivo model. *J Gastroenterol Hepatol* 18, 554-559

- Ueland PM, McCann A, Midttun Ø and Ulvik A (2017) Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med* 53, 10-27
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L and Colombel J-F (2017) Ulcerative colitis. *Lancet* 389, 1756-1770
- Vich Vila A, Hu S, Andreu-Sánchez S, Collij V, Jansen BH, Augustijn HE, Bolte LA, Ruigrok RAAA, Abu-Ali G, Giallourakis C, *et al* (2023) Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease. *Gut* 72: 1472-1485
- Wada H, Miyoshi J, Kuronuma S, Nishinarita Y, Oguri N, Hibi N, Takeuchi O, Akimoto Y, Lee STM, Matsuura M, *et al* (2023) 5-Aminosalicylic acid alters the gut microbiota and altered microbiota transmitted vertically to offspring have protective effects against colitis. *Sci Rep* 13, 12241
- Wang JY and Johnson LR (1991) Polyamines and ornithine decarboxylase during repair of duodenal mucosa after stress in rats. *Gastroenterology* 100, 333-343
- Wang JY, Johnson LR, Tsai YH and Castro GA (1991) Mucosal ornithine decarboxylase, polyamines, and hyperplasia in infected intestine. *Am J Physiol* 260, G45-51
- Wang Q, Liu D, Song P and Zou M-H (2015) Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 20, 1116-1143
- Wätzig G and Seegert D (2021) A Composition Containing Nicotinic Acid and/or Nicotinamide and/or Tryptophan for Positively Influencing the Intestinal Microbiota. *European Patent* 3831379 A1
- Young SN (2013) The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368, 20110375

Zheng J, Sun Q, Zhang M, Liu C, Su Q, Zhang L, Xu Z, Lu W, Ching J, Tang W, et al (2024) Noninvasive, microbiome-based diagnosis of inflammatory bowel disease. Nat Med, 1-13