

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	山下 真未
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
<p>論文題目 Alteration of gut microbiota by a Westernized lifestyle and its correlation with insulin resistance in non-diabetic Japanese men （非糖尿病日本人男性における欧米化した生活習慣による腸内細菌叢の変化とインスリン抵抗性の関連）</p>			
論文審査担当者			
主 査	教授	志馬 伸朗	印
審査委員	教授	坂口 剛正	
審査委員	教授	久保 達彦	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>近年、腸内細菌は食物の消化や栄養吸収だけでなく、宿主の免疫や代謝に関与し、腸内細菌叢の変化はインスリン抵抗性の病態にも関係していると考えられている。</p> <p>著者が所属する分子内科学（旧 内科学第二）講座では、「ハワイ-ロサンゼルス-広島スタディ」と称する、広島から米国に移住した日系移民とその子孫を対象とした医学調査を 1970 年より開始し継続してきた。これは、遺伝素因は同じ日本人でありながら、米国式の生活環境で暮らすハワイやロサンゼルス在住の日系米人と、日本式の生活環境で暮らす広島在住の日本人を比較し、生活習慣の欧米化という環境要因の変化が疾病構造に与える影響を検討する疫学研究であり、これまでに、日系米人は日本人よりもインスリン抵抗性が増大し、糖尿病の有病率が高いことを報告している。</p> <p>腸内細菌叢は人種や食生活の違いで異なり、また環境要因により様々に変化することが報告されているが、日本人において生活習慣の異なる 2 群で腸内細菌組成の違いとインスリン抵抗性との関係性を明確にした報告はこれまでになかった。</p> <p>以上より、著者らは日系米人と日本人の腸内細菌組成を比較し、生活習慣の欧米化が腸内細菌叢に与える影響を評価し、インスリン抵抗性との関係を明らかにするため本研究を行った。</p> <p>対象は、2015 年の医学調査を受診した 45 歳以上 75 歳以下の男性で、75g 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)で正常耐糖能であった広島在住の日本人 14 人とロサンゼルス在住の日系米人 14 人とした。ただし、炎症性腸疾患の既往歴、3 ヶ月以内に腸内細菌に影響を与える抗生物質の服用歴がある者は除外した。</p> <p>便サンプルは、排便後、指定の容器に採便し、24 時間以内に-80℃で冷凍保存した。専用キットを用いて DNA を抽出し、次世代シーケンサーMiseq を用いてシーケンスを行い、両群間の腸内細菌組成を比較し、身体所見や血液サンプルより得られた代謝パラメーターおよび栄養摂取状況との関連を検討した。</p> <p>正常耐糖能の男性において、日系米人は日本人と比較し、年齢が高く、多価不飽和脂肪酸の割合が低かった。両群において、BMI および便中短鎖脂肪酸濃度に差は認めなかった。糖代謝に関しては、日系米人は日本人と比較し、OGTT 負荷後 60 分の血中インスリン濃度が高く、OGTT 中の血中インスリン濃度の総和（曲線下面積）が大きく、インスリン感受性の指標である Matsuda Index (MI)が低値であり、インスリン抵抗性が高いことを示した。腸内細菌叢に関しては、主座標分析の結果、日系米人と日本人は腸内細菌組成が異なることを認めた。腸内細菌の門レベルにおいては、日系米人は日本人に比し、Firmicutes 門の割合が高い傾向を認め、Bacteroidetes 門の割合が有意に低かった。さらに属レベルにおいても、日系米人は日本人に比し、<i>Collinsella</i>、<i>Parabacteroides</i>、<i>Odoribacter</i> の割合が有意に低く、<i>Faecalibacterium</i> の割合が有意に高いという違いを認めた。</p> <p>次に、著者らは腸内細菌叢とインスリン抵抗性の関係について検討した。両群において、属レベルの腸内細菌のうち、<i>Odoribacter</i> の割合と MI に正の相関を認めたが、<i>Odoribacter</i> と年齢、BMI には相関を認めなかった。年齢と BMI を調整した重回帰分析において、日本人では <i>Odoribacter</i> の割合が MI に関連する因子であったが、日系米人ではこの関連が消失した。この結果は、<i>Odoribacter</i> の割合が低いほど MI が低い、すなわちインス</p>			

リン抵抗性が高いことを意味している。

*Odoribacter* とインスリン抵抗性に関連するメカニズムとして、著者らは *Odoribacter* が産生する酪酸およびスルホバシン B が関与している可能性を指摘した。非肥満男性において、酪酸の経口投与によりインスリン抵抗性が改善したという報告がある。また、スルホバシン B はリポポリサッカライド誘導性の炎症を抑制すると報告されており、*Odoribacter* により産生されるスルホバシン B の抗炎症作用が、日本人のインスリン抵抗性改善に部分的に寄与している可能性が考えられた。

これより、著者らは、遺伝素因は同じで生活習慣の異なる非糖尿病の日本人と日系米人とは腸内細菌組成が異なり、その中でも、Bacteroidetes 門の *Odoribacter* の減少がインスリン抵抗性の増大に関与している可能性がある」と結論付けた。

以上の結果から、本論文は日本人における生活習慣の欧米化による腸内細菌叢の変化とインスリン抵抗性の関係を明らかにし、糖尿病の早期診断や予防につながる重要な情報であり高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。