

論文内容要旨

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)

Journal of Diabetes Investigation, 10(6):1463–1470, 2019.

主指導教員：服部 登 教授

(医系科学研究科 分子内科学)

副指導教員：田中 純子 教授

(医系科学研究科 疫学・疾病制御学)

副指導教員：浅野 知一郎 教授

(医系科学研究科 医化学)

山下 真未

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

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、2型糖尿病を含む多くの疾患に関係があると考えられており、腸内細菌叢の変化がインスリン抵抗性の病態にも寄与していることが示唆されている。

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。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る。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、糖尿病やメタボリックシンドロームの有病率が高いことを報告してきた。

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い。

【目的】

非糖尿病男性の日系米人と日本人の腸内細菌組成を比較し、食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。

【対象と方法】

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。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。

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を使用して、腸内細菌組成を解析した。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。

【結果】

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、総エネルギーに対する飽和脂肪酸の割合が高い傾向がある一方、多価不飽和脂肪酸の割合は低かった。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、インスリン抵抗性の指標である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、*Collinsella*、*Parabacteroides*、*Odoribacter* の割合が有意に低く、*Faecalibacterium* の割合が有意に高いという違いを認めた。次に、腸内細菌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、*Odoribacter* の割合と MI に正の相関を認めたが、*Odoribacter* 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 *Odoribacter* 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、*Odoribacter* の割合が低いほど MI が低い、すなわちインスリン抵抗性が高いことを意味しており、米国の食生活を送る日系米人では、*Odoribacter* の割合が減少し、インスリン抵抗性が増大している可能性を示唆している。

Odoribacter とインスリン抵抗性に関連するメカニズムとして、*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がある。ただし、本研究では両群間で便中酪酸濃度に有意差を認めないため、酪酸がインスリン抵抗性に中心的な役割をしているとは考えにくい。一方、スルホバシン B 投与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。

【結論】

食生活の異なる日本人と日系米人とでは腸内細菌組成の違いを認めた。日本人において、生活習慣の欧米化により腸内細菌叢が変化し、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。