

令和 2 年 4 月 25 日現在

機関番号：32669

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08112

研究課題名(和文)猫の肥満や糖尿病が糞便マイクロバイオーームに与える影響についての研究

研究課題名(英文)Effect of feline obesity and diabetes mellitus on fecal microbiome

研究代表者

左向 敏紀(Toshinori, Sako)

日本獣医生命科学大学・獣医学部・教授

研究者番号：70153971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：最初に健常な猫において、構成の異なる成分の市販フードを用いて給与後の糞便マイクロバイオーームを調査した。結果として、高脂肪食および高繊維食で特徴的な糞便マイクロバイオーームになることが分かった。また、高繊維食はやせ型の腸内細菌叢になることが分かった。また軟便、下痢の猫に対し、可溶性繊維やプレバイオティクス繊維を含有したフードを与え、臨床症状や糞便マイクロバイオーームに変化があるかを検討した。その結果、臨床症状は大きく改善し、糞便マイクロバイオーームにも変化が認められることが分かった。これらの結果は、肥満や糖尿病および消化器疾患の猫の管理に有用な知見になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は実際に健常猫や疾患を持つ猫に対して、市販のフードを与え、糞便マイクロバイオーームや糞便の性状にどのような影響があるかを検討した。結果として、成分の違いにより、糞便マイクロバイオーームの組成が異なることや、繊維の添加によって下痢などの症状が改善することが分かった。市販のドライフードを使用しているため、これらの結果はすぐに獣医臨床の現場に還元できるような有用な研究になったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Healthy feline fecal microbiomes were investigated using commercial foods of different composition. High-fat and high-fiber diet resulted in specific composition of microbiome. It was also found that a high fiber diet results in a lean intestinal flora. We also investigated whether food containing soluble fiber and prebiotic fiber affect cats with loose stools and diarrhea. The clinical symptoms were significantly improved and the fecal microbiome was also changed. These results are considered to be useful findings for the management of cats with obesity, diabetes mellitus and digestive disorders.

研究分野：獣医内分泌学

キーワード：マイクロバイオーーム 猫 糞便 下痢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在ヒト医学領域でもかなり注目されているのが糞便のマイクロバイームである。糞便のマイクロバイームとは腸内細菌叢のことであり、腸管内に存在する常在細菌のことである。従来は消化管内に存在する細菌を特定する方法は糞便細菌の培養が主な物であった。しかしながら、腸管内は嫌気性であり、ほとんどの腸内細菌が培養法では検出されない。一方、近年遺伝子解析技術の向上により、大量の遺伝子情報が正確にかつ安価に測定を行うことが可能となった。現在では次世代シーエンサーを用いて、ほとんどすべての腸内細菌の解析ができる。細菌の組成は門構成、科構成、属構成および種構成など様々なレベルで比較されるが、糞便のマイクロバイームでは門構成で議論されることが多い。ヒトにおいて門構成の中で主要なものは、Firmicutes 門、Bacteroidetes 門、Actinobacteria 門、Proteobacteria 門および Fusobacteria 門である。また猫においても、ヒトと同様の門構成であると報告されている。

一般的に Firmicutes 門および Bacteroidetes 門は日和見菌が多く含まれ、Actinobacteria 門には善玉菌が多く含まれ、Proteobacteria 門および Fusobacteria 門は悪玉菌が多く含まれるとされている。例えば過敏性腸症候群のヒトの患者において Bacteroidetes 門および Actinobacteria 門が減少し、Firmicutes 門および Proteobacteria 門が増加することが知られている。また潰瘍性大腸炎の患者では Fusobacteria 門が上昇することも報告されている。医学領域では肥満患者においてもすでに検討がされていて、糞便中の Bacteroidetes 門が低下し、Firmicutes 門が増加することが知られている。そのため、Bacteroidetes 門が増加し、Firmicutes 門が低下している腸内細菌叢は瘦せ形のタイプといわれている。ヒトの肥満患者でのマイクロバイームの不均衡を是正するために、食事療法による減量が行われ、実際に細菌の構成が瘦せ形のタイプに近づいたという報告がある。また、ヒトの二型糖尿病患者においても検討が行われ、糖尿病患者の腸内では *Lactobacillus* 属の細菌や大腸菌が多く認められ、また酪酸を産生する細菌が減少していることが明らかとされている。このような場合に他人の腸内細菌を便微生物移植術により移植すると、二型糖尿病患者のインスリン抵抗性が改善されたという報告もある。猫において肥満や運動不足は、ヒトと同様に二型糖尿病の発症リスクを増大することが報告されている。健康猫において様々な種類の繊維を給与後に糞便のマイクロバイームが変化したというような報告はあるものの、肥満や二型糖尿病の猫で糞便マイクロバイームを検討した報告はない。そのため、それらの治療により糞便マイクロバイームがどのように変化するのも猫においては明らかでない。

2. 研究の目的

研究 1

まず最初の研究として、獣医療法食である市販のフードの中で、構成の異なるフードとして、高タンパク質、高繊維、低脂肪、低炭水化物食である糖コントロール(ROYAL CANIN 日本、東京)、高繊維、高蛋白質、低脂肪、低炭水化物食である満腹感サポート(ROYAL CANIN 日本、東京)、低脂肪、高炭水化物、高蛋白質食である消化器サポート可溶性繊維(ROYAL CANIN 日本、東京)、低タンパク質、高脂肪、高炭水化物食である腎臓サポートスペシャル(ROYAL CANIN 日本、東京)を用いて、これらのフードが健康猫の腸内マイクロバイームに与える影響について検討することを目的とした。

研究 2

また、上記のデータをもとに 2 つ目の研究として、可溶性食物繊維やプレバイオティクス

繊維が含まれている食事が、軟便や下痢などの消化器症状を起こす猫にどのような影響があるのかを検討することを目的とした。特に臨床症状の変化や給与前後の糞便マイクロバイオームに着目した。

3. 研究の方法

研究 1

試験前にあらかじめ一般身体検査、血液一般検査、血液生化学検査にて健康だと判断された健康猫 5 頭を無作為に 4 群に分けた。糖コシ食、満腹感食、消化器食、腎臓食の各試験食を Latin square design で 21 日間ずつ、1 日 2 回、朝夕に給与した。試験食は、各供試動物のそれぞれの維持エネルギーに合わせ、体重変動がないように体重変動に合わせてフード量を随時変更した。各試験食の切り替えは 3 日間で行った。各試験期間の最後の 3 日間で排泄直後の新鮮な糞便を採取し、糞便スコアをウォルサム研究所の糞便スコアに基づき、記入した。その際、それぞれの糞便採取の 2 日前に採血し、CBC 検査、生化学検査で異常がないことを確認した。採取した糞便は外部の菌の混在を防ぐために糞便の内部を専用の容器に入れ、残りの便はジップロックに入れ - 80 で保存した。専用の容器を冷凍でアニコム先進医療研究所に輸送し、腸内細菌解析を行った。

研究 2

また、軟便や下痢の猫の症例に対し、可溶性食物繊維やプレバイオティクス繊維が含まれている食事を給与し、給与前および給与後 2 か月の糞便を採取し、同様にサンプルを処理し、アニコム先進医療研究所に輸送し、腸内細菌解析を行った。同時に臨床症状の変化についても検討を行った。

4 . 研究成果

研究 1

結果として、高脂肪食である、腎臓サポートおよび高繊維食である消化器サポート可溶性繊維で特徴的な糞便マイクロバイオームになることが分かった。猫では脂肪と繊維の量が糞便マイクロバイオームに大きな影響を与えると考えられた。特に繊維源を与えるとやせ型の腸内細菌叢である、糞便中の Bacteroidetes 門が低下し、Firmicutes 門が上昇した。一方これら 4 種のフードにおいて、菌の種類豊富さを表す多様性指数も異なっていた。やはり、繊維を与える方が多様性指数は高い傾向があった。本研究結果は研究論文を現在執筆中である。

研究 2

結果として、臨床症状は大きく改善し、それに伴い糞便マイクロバイオームにも変化が認められることが分かった。しかしながら、ほぼすべての症例で臨床症状は改善したものの、症例全体の傾向として同じ腸内マイクロバイオームの型になることはなく、症例により様々であった。さらに多様性指数はフードを給与する前と後で大きく変化はせず、臨床症状の改善には腸内細菌叢の変化がかかわっている可能性が示唆された。これらの結果は現在更なる統計解析を行っていて、論文の執筆、投稿を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 SAWADA Harumi, MORI Akihiro, MICHISHITA Masaki, ODA Hitomi, SAKO Toshinori	4. 巻 81
2. 論文標題 Long-term management and postmortem examination in a diabetic cat with acromegaly treated with two courses of radiation therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 71～76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.17-0289	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----