

令和元年5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13216

研究課題名(和文)身体不活動及び座位行動による腸内細菌叢構成の変容が生活習慣病に及ぼす影響

研究課題名(英文)The impact of physical inactivity- and sedentary behavior-induced changes in intestinal bacteria composition on lifestyle-related diseases

研究代表者

黄 聡 (Huang, Cong)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：70734440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：仙台卸商センター組合員研究協力者の口腔・糞便微生物検体微生物叢プロフィールのうち身体不活動・座位時間とメタリックシンドロームなど生活習慣病との関連を横断および1年間の追跡研究で明らかにすることを企図した。研究参加者は女性67人、男性155人、平均年齢(SD)は44.5歳(11.2)範囲は20-69歳であった。横断研究において握力、喫煙習慣と飲酒習慣との関連がみられたが、身体不活動、座位時間の三分位とアウトカムとの関連はみられなかった。平成30年度は新たに12名の高齢女性に対して運動実施の有無による微生物叢の変化を観察する介入試験を実施したが有意な変化は得られていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内の微生物叢の重要性は指摘されているが、それが特定の菌群と生体との直接的あるいは直接的な影響なのかは不明である。身体不活動や座位時間など疫学的に確立された危険因子と関連がある微生物叢の特定ができれば、それを目安に効果的な身体活動介入や座位時間の削減が可能になると考えられる。しかし微生物叢から得られる情報はゲノム情報以上に多く、この研究をもってしてもまだ健康的な微生物叢を提案するにはいたっていない。しかし今回のデータにより、喫煙や飲酒などの関連がみられた菌群がみられたので今後、微生物叢と健康的・不健康的生活習慣との関連に関わる新しい仮説を検証していく基盤になる。

研究成果の概要(英文)：A cross-sectional study, and a one-year follow up study to investigate the relationship between the microbiome profile and the prevalence of metabolic syndrome, obesity and other CVD related risk factors and sedentary behaviour was examined. The study participants were 222 workers (67 women and 155 men aged 44.5(SD: 11.2, age ranged from 20 to 69) years old. A cross sectional analysis revealed that the prevalence of periodontitis associated species in oral microbiome was associated with smokers and drinkers, but not sedentary behaviour. In the last year, in an attempt to detect any change in the microbiotic profile after 2 months of physical activity intervention we performed a controlled pilot study targeting elderly women in which the exercise group underwent 8 weeks of a moderate intensity exercise program. There was no common trait in the microbiotic profiles associated with physical activity intervention.

研究分野：疫学

キーワード：身体活動 座位行動 腸内細菌 生活習慣病 媒介効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動習慣を続けることで、生活習慣病に良い効果をもたらされるだけでなく、腸内微生物構成のバランスを改善する可能性もあることが示唆されている。Human Microbiome ProjectにおいてはVerdamら(Obesity 2013)が糞便から得られたメタゲノム解析から得られたバクテロイデス属/フィルミクテス属比が高い方がBMIが低いことを報告している。これは従来バクテロイデスが臨床的には日和見感染の原因菌の一つとして「悪玉」と認識されていたことからこれまでこの概念をくつがえすパラダイムシフトのきっかけとして注目された。Ridauraら(Science 2013)は無菌マウスにBMIに解離のある双生児の糞便を移植するとBMIが高い方から移植されたマウスは脂肪量が増加すること、BMIが低い方から移植されたマウスに脂肪量の変化がないことを、さらに低BMI糞便移植されたマウスの糞便を糞食により摂取した高BMI者から糞便を移植されたマウスは脂肪量が減少することを明らかにした。このとき低BMI糞便を移植されたマウス糞便のバクテロイデスが脂肪量抑制に働いている可能性が示された。このように腸内細菌叢のバランスはメタボリックシンドロームや肥満などの心血管疾患の危険因子と関連することが示されてきた。一方近年、座位行動や身体不活動が同様に心血管危険因子として確立されてきている。そこで申請者は、座位時間が長いこと、身体活動時間が少ないことが消化管内細菌叢のバランスと関連していると仮説をたてた。

2. 研究の目的

消化管細菌叢の構成が身体不活動及び座位行動と肥満や糖尿病などの生活習慣病の媒介因子である可能性を検証するために、本研究では成人勤労者を対象に、身体不活動や座位行動によって腸内細菌叢の構成が変容し、その結果生活習慣病リスクが増大することを明らかにすることとした。当初は糞便検体のメタゲノム解析の結果を中心に利用する計画であったが、同時に採取した口腔内検体のメタゲノム解析結果を利用し、腸内にとどまらず消化管の入り口である口腔内の微生物叢にも着目した。平成29年度はメタボリックシンドローム等のアウトカムと身体不活動・座位時間との関連に口腔内微生物叢のプロフィールが媒介因子として着よしているかどうかの解析を行うことを目的とした。平成30年度は、前年度解析を行うも仮説が支持されなかったことから急遽、パイロットスタディーとして、身体活動量を増加させる8週間の介入研究により糞便中の微生物プロフィールが変化するか否かを検討した。

3. 研究の方法

本研究は平成27-28年度年に行われた仙台卸商コホート研究(体内の微生物構成と加齢性筋肉減少症との関連を明らかにする研究)のデータを利用して1年間の縦断的解析および検体の追加解析を行ったものである。研究対象者は20-80歳の協同組合仙台卸商センター組合員で職場検診(随時受診)を受診時にインフォームドコンセントが得られかつ平成27および平成28年の両年度に渡ってデータに欠損がない研究参加者とした。同意が得られていても、メタゲノム解析が終了していない研究参加者は除外した。平成29年度は生活習慣に関する質問紙のうち身体活動三分位(低(身体不活動)、中、高)、座位時間三分位(低、中、高)血糖、中性脂肪、腹囲、BMIおよびメタゲノム解析得られた微生物叢(マイクロビオーム)データの関連解析を行った。当初の予定では糞便メタゲノム解析結果を用いる予定だったが、解析が完了していなかったこと、また先行研究において口腔検体採取方法のうち、歯ブラシ液の解析が有用であることが明らかになった

ために、同じ消化管でも糞便ではなく口腔内のメタゲノム解析結果との関連分析を行った。

【曝露因子】身体活動量三分位（低，中，高）、座位時間（低，中，高）（国際標準化身体活動質問票IPAQにより評価）。

【アウトカム】メタボリックシンドローム（国際糖尿病連合基準IDF基準により評価）、肥満（BMIまたは腹囲）、糖尿病（血糖）、高血圧（血圧）、脂質異常症（コレステロールや中性脂肪）、高尿酸血症（尿酸）。

【媒介因子】口腔内歯ブラシ液の微生物叢次世代シーケンサー(HiSeq2000, Illumina)のリボゾーム16sRNAのメタゲノム解析結果から得た多様性指標（OSI, CI, AI, Shannon Index, Simpson index）、歯周病Redcomplex、バクテロイデス/フィルミクテス属比など）。

【交絡因子】社会人口動態学的特性（年齢、性別、教育歴、職業、婚姻状況、独居）、生活習慣（喫煙習慣、飲酒頻度、睡眠時間）、栄養状態（血清プレアルブミン）、抑うつ傾向（Self-rating Depression scale得点）。

平成30年度は、上記解析により仮説の検証に至らなかった(研究成果参照)ため、新たに小規模の8週間の身体活動量を増加させる介入研究を実施した。具体的には12名のインフォームドコンセントが得られた60歳以上75歳未満の健常者を運動実施群と未実施群（統制群）に分け、実施群に対して有酸素運動と抵抗性運動を組み合わせた運動プログラムを8週間実施した。

4．研究成果

平成29年度には2126名のうち研究参加に同意が得られた578名の対象者（参加同意率約27.2%）のうち、採択条件を満たす生活習慣と口腔内細菌に関する項目に欠損がある4人を除外した129名を解析対象者とした。研究対象者の年齢の平均（SD）は44.5歳（11.2）範囲は20歳から69歳、女性67人（30.2%）、男性は155人（69.8%）であった。生活習慣や健康状態との関連性を検討した結果、口腔内細菌叢と喫煙習慣、飲酒習慣等に関連がみられた。喫煙者では歯周病関連細菌であるRed complex群が多いこと、しかし身体活動レベルと関連があるメタゲノムプロファイルは喫煙との関連がみられたRed Complexとの関連は認められなかった。また解析対象者のうちメタボリックシンドロームおよび他のアウトカムに関連する参加者、あるいは1年間でアウトカムの発生がみられた参加者は少なく、当初の仮説を検証するにはサンプルサイズが十分ではな第二種の統計的過誤の可能性を否定できなかった。これらの研究成果がスポーツ医学の国際学会で発表された。

平成30年度の12名の60-75歳の女性高齢者を対象に運動を実施しない対象群と運動実施群に割り付けを行った。介入開始時点において年齢、身長、体重およびBMIには有意な差はなかった。8週間の有酸素性運動と抵抗性運動を組み合わせた運動プログラムに対して脱落例はなかった8週間後、運動群において空腹時血糖と血清コルチゾールに有意な変化がみられた。糞便サンプルについてはバクテロイデス・フィルミクテス比を指標としたが、介入前後、群間における違いは認められなかった。サンプルサイズが小さいための第二種の統計的過誤である可能性がある。

以上2年間の研究を振り返ってみると、本研究のデザインにおいてサンプルサイズの根拠となる微生物叢の先行研究データはほとんどなく、今回得られた口腔内微生物叢のデータは今後の介入研究等の設計に有用であると考えられた。またメタゲノム解析結果には、変数化できる要素が残されており、細菌種に着目した分類等、今後引き続き解析を行う予定である。一方、糞便サンプルの取り扱いについて標準的な方法を用いているが、処理方法についても検討の余地があると考えられた。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6．研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：永富 良一

ローマ字氏名：Ryoichi NAGATOMI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。