

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17394

研究課題名（和文）腸内細菌・ウイルス叢の変化と糖尿病・高血圧・NASH改善との関連性の経時的評価

研究課題名（英文）Evaluation of the association between changes in intestinal bacterial and viral flora and improvement in diabetes, hypertension, and NASH

研究代表者

林 智之（HAYASHI, Tomoyuki）

金沢大学・附属病院・特任助教

研究者番号：30782065

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：肥満との関連性が指摘されている腸内細菌叢に注目し、肥満外科治療（内視鏡下胃内バルーン留置術とスリーブ状胃切除術）前と6ヶ月後で腸内細菌叢の変化を経時的に評価し検討した結果、肥満治療後に腸内細菌叢は大きく変化することが分かり、22の細菌分類の割合が有意に変化していた。特に、肥満治療前の細菌に着目すると、治療後に比べて *Escherichia coli* (*E. coli*) が多く、治療後には15例中全例で明らかに減少したことが分かった。以上の結果から、肥満者のもつ病的な腸内細菌がNASHにおける肝線維化や炎症を増悪させていることが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満外科治療前後で腸内細菌叢の変化を経時的に評価・検討した結果、肥満者のもつ病的な腸内細菌がNASHにおける肝線維化や炎症を増悪させていると考えられ、今回我々は、*E. coli* とNASHとの関連性に注目することができた。肥満者の便のシーケンシングにて肥満患者から分離した *E. coli* の遺伝子を解析し、NASHにおける肝の炎症、線維化を起こしうる病原性遺伝子を同定する。本研究により、腸内細菌・腸内環境の整備に照準を合わせたNASHの治療法を開発し、将来的に腸内細菌叢を調整する創薬につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We focused on the intestinal microflora, which has been pointed out to be related to obesity, and evaluated changes in the intestinal microflora over time before and 6 months after bariatric surgical treatment (endoscopic intragastric balloon implantation and sleeve gastrectomy). The results showed that the intestinal microbiota changed significantly after obesity treatment. In particular, *Escherichia coli* (*E. coli*) was more abundant before bariatric surgery than after, and all of the 15 cases of *Escherichia coli* were more abundant after the surgery than after, and clearly decreased in all 15 cases after treatment. These results suggest that pathological intestinal bacteria in obese patients exacerbate liver fibrosis and inflammation in NASH.

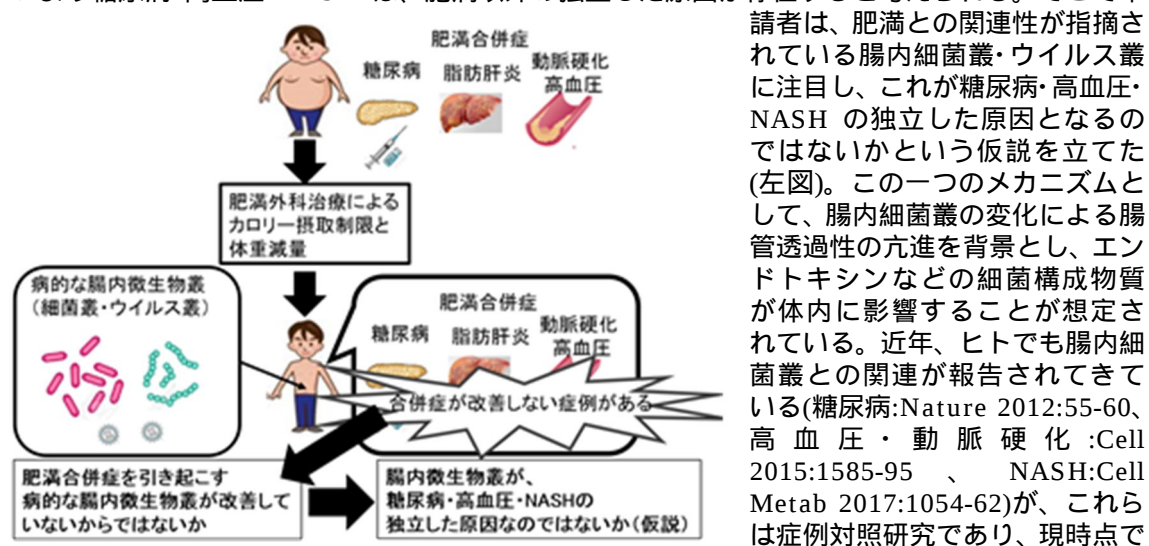
研究分野：消化器内科学

キーワード：肥満外科治療 内視鏡下胃内バルーン留置術 スリーブ状胃切除術 腸内細菌叢 *Escherichia coli* 非アルコール性脂肪性肝炎

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化を背景とし、わが国の肥満人口は増加の一途をたどる。肥満の健康障害への影響として、糖尿病・高血圧・非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis:NASH)などが挙げられる。これらは Body Mass Index(BMI)が高いことが危険因子であり、減量によりリスクは低下する。しかし個人差が大きく、減量のみでは病態改善が乏しい症例も多く存在することがわかっている。例えば NASH では、アジア人は欧米人より低い BMI で NASH に進展すること(Hepatology Res 2005;83-86)が知られており、減量によって大幅に NASH が改善する症例、改善が乏しい症例が存在する。

つまり糖尿病・高血圧・NASH は、肥満以外の独立した原因が存在すると考えられる。そこで申



請者は、肥満との関連性が指摘されている腸内細菌叢・ウイルス叢に注目し、これが糖尿病・高血圧・NASH の独立した原因となるのではないかと仮説を立てた(左図)。この一つのメカニズムとして、腸内細菌叢の変化による腸管透過性の亢進を背景とし、エンドトキシンなどの細菌構成物質が体内に影響することが想定されている。近年、ヒトでも腸内細菌叢との関連が報告されてきている(糖尿病:Nature 2012;55-60、高血圧・動脈硬化:Cell 2015;1585-95、NASH:Cell Metab 2017;1054-62)が、これらは症例対照研究であり、現時点で

のエビデンスは乏しい。

申請者の予備解析にて、肥満者(BMI 25 以上)と非肥満者(BMI 22 未満)の便 DNA を用いて全ゲノムショットガンシーケンシングを行ったところ、肥満者は細菌叢解析で近くにクラスタリングされた(右図)。つまり特定の肥満者集団が非肥満者と異なる微生物叢を有すること、細菌叢とウイルス叢の組成に相関があることが推測された。

以上の背景より、減量によって肥満が改善しない症例が存在する原因は、糖尿病・高血圧・NASH を引き起こす病的な腸内細菌叢が改善していないからではないか、が本研究の核心をなす学術的「問い」である。

2. 研究の目的

内視鏡下胃内バルーン留置術	スリーブ状胃切除術
	
胃内にシリコン製のバルーンを入れ、内部を生理食塩水で満たし、留置する。	胃を部分的に切除し、胃内容量を減らす。

腸内細菌叢の経時的な観察のため、ほぼ確実な減量効果が見込める肥満外科治療に注目した。当施設では内視鏡下胃内バルーン留置術とスリーブ状胃切除術が施行可能である(左図)。この治療前後で経時的に糖尿病(耐糖能異常)・高血圧(動脈硬化)・NASH 各サブタイプの定量的な評価と、腸内細菌叢・ウイルス叢のメタゲノム解析を行い、サブタイプ毎に特徴的な細菌・ウイルスの変化を明らかに

し、改善効果との相関を解析することが本研究の目的である。

本研究では、肥満治療効果の高い肥満外科治療を行う前後での、患者の腸内細菌叢を同一のヒトにおいて経時的に(症例対照研究ではなく)評価できる。ここから、糖尿病・高血圧・NASH の改善と、それぞれの腸内細菌叢の変化との関連性を示すことができるという点で、独自性、科学的価値が非常に高い。

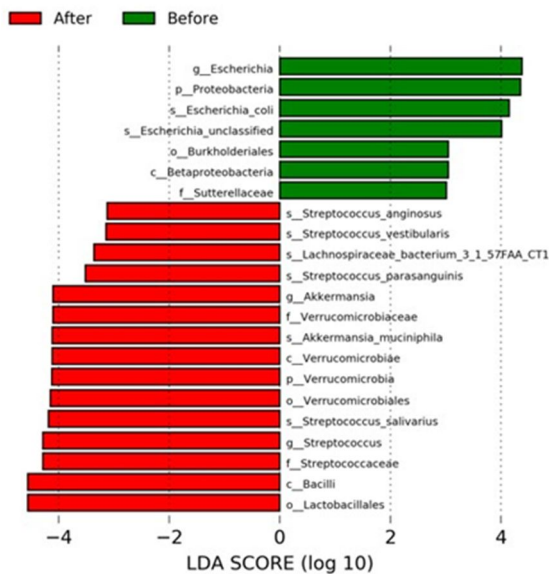
この関連性を示すことができれば、仮説のエビデンスが得られるとともに、肥満外科治療による糖尿病・高血圧・NASH それぞれの改善効果の予測法、およびこの腸内細菌への介入による治療法の確立が期待でき、大変意義のある研究である。

3. 研究の方法

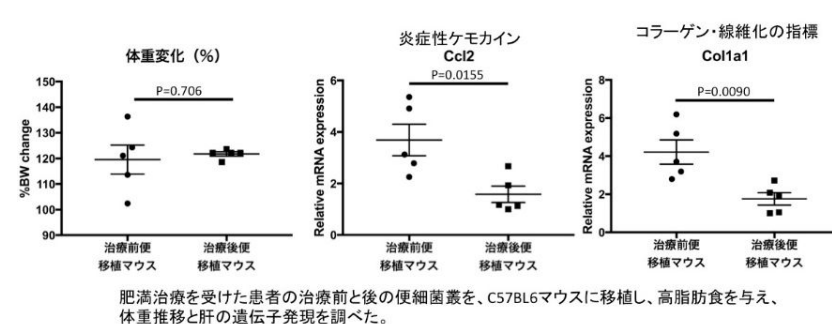
肥満外科治療(内視鏡下胃内バルーン留置術とスリーブ状胃切除術)前と 6 ヶ月後で腸内細菌叢の変化を経時的に評価し検討した。

肥満外科治療術前と、治療 1 か月後、3 ヶ月後、6 か月後の便からまず 2 タイムポイントを選び便 DNA を用いた全ゲノムショットガンシーケンシングを行う。得られたシーケンスから細菌叢の組成を明確にし、遺伝子パスウェイを同定する。これらの経時的な変化を確認し、各サブタイプで治療効果との相関を解析する。

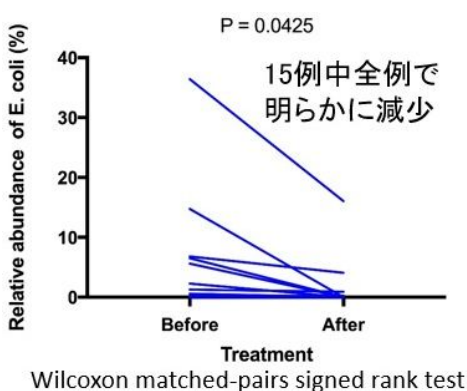
4. 研究成果



しかし、この結果からは、肥満治療の結果として細菌が変化しただけなのか、細菌が悪影響を及ぼす原因なのかについては解釈できない。そこでマウスに肥満治療前便を移植した A 群と、治療後便を移植した B 群を作成し高脂肪食を与えて比較した。体重増加に有意差はなかったものの、



化を悪化させる役割を担っている可能性があるという仮説が立てられた。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 里村 康輔
2 . 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎を合併した肥満症に胃内バルーン留置術を施行した1例
3 . 学会等名 日本消化器内視鏡学会
4 . 発表年 2020年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------