

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10523

研究課題名(和文) 一般住民の腸内細菌叢の長期的変動と健康との関係解明

研究課題名(英文) Unravelling the relationship between Long-Term Fluctuations in Gut Microbiota and Health Condition

研究代表者

村下 公一 (Murashita, Koichi)

弘前大学・健康未来イノベーション研究機構・教授

研究者番号：80794601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果として、年度間で肥満群、非肥満群それぞれで共通して有意に相対豊富度高かった菌種は、2015-2019年の4年間でBMI値に変化があった群でも、同様に相対豊富度が有意に高いという結果となった。BMI値に変化がなかった肥満群-肥満群グループにおいても、年度間比較の際に検出されたFirmicutes門に属するRuminococcus2及びDialisterの相対豊富度が有意に高く、肥満との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多様な細菌から構成される複雑な微生物生態系は、宿主の健康に大きな影響を及ぼすことが数々の研究で示されており、また腸内細菌叢の適正化によって肥満、糖尿病、アレルギー、自閉症など様々な疾患の症状が改善するといった報告が複数されている。腸内細菌叢は人それぞれで多種多様であることが知られており、適正な腸内細菌叢は個人ごとに異なると考えられる。

従って、腸内細菌叢と健康との関連について明らかにするために「腸内細菌叢の変動」を検討することは非常に有意義であり、個人ごとの腸内細菌叢の変動を分析することが、各種疾患の発症との関係を明らかにするうえで重要である。

研究成果の概要(英文)：The primary focus of this research was to elucidate the correlation between long-term fluctuation in Gut microbiota and health condition through the Iwaki Health Promotion Project, conducted in the Iwaki district of Hirosaki city since 2005. The research focused on 545 individuals who participated in the project conducted in 2015, 2016, 2017 and 2019.

The research findings revealed that certain bacterial species consistently showed significantly higher relative abundance in both the obese and non-obese groups across different years. This pattern remained consistent even in groups where there were changes in BMI values over the four-year period (2015-2019). In the obese-obese group where there was no change in BMI values, the relative abundance of Ruminococcus2 and Dialister, which belong to the phylum Firmicutes, was significantly higher during interannual comparisons, suggesting an association with obesity.

研究分野：社会医学

キーワード：腸内細菌叢 予防医学 岩木健康増進プロジェクト(大規模合同健診) 疾患予兆

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人間の腸管内では約 500 種、約 100 兆の細菌が絶えず増殖を続け、「腸内細菌叢」と呼ばれる微生物群集を構築している。この多様な細菌から構成される複雑な微生物生態系は、宿主の健康に大きな影響を及ぼすことが数々の研究で示されており、また腸内細菌叢の適正化によって肥満、糖尿病、アレルギー、自閉症など様々な疾患の症状が改善するといった報告が複数されている。

腸内細菌叢の適正化に関して、健康な人を対象とした腸内細菌叢の研究についてはいくつか報告されている (Lloyd-Price et al, Genome Medicine 2016, Nishijima et al, DNA Research 2016)。しかしながら、腸内細菌叢は人それぞれで多種多様であることが知られており、また遺伝的特徴によって異なることも指摘されていることから (Turpin et al, Nature Genetics 2016)、適正な腸内細菌叢は個人ごとに異なると考えられる。

従って、腸内細菌叢と健康との関連について明らかにするために「腸内細菌叢の変動」を検討することは非常に有意義であると考えられる。すなわち、適正な腸内細菌叢が個人ごとに異なることから、個人ごとの腸内細菌叢の変動を分析することこそが、各種疾患の発症との関係について明らかにするうえで重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、2014 年度から測定している腸内細菌叢のデータを比較することで、腸内細菌叢の変動と全身健康との関係について明らかにすることである。

3. 研究の方法

2005 年より弘前市岩木地区 (旧岩木町) の一般住民に対して実施している「岩木健康増進プロジェクト」と題した大規模合同健診で、2015 年、2016 年、2017 年、2019 年のすべての健診に参加した 545 名のうち、欠損項目のある 38 名を除いた 507 名を対象に解析を実施した。2015 年調査時点での BMI を基準に、BMI < 25kg/m² を非肥満群 (407 名)、BMI ≥ 25kg/m² を肥満群 (100 名) に分類した。両グループの背景因子を均一化するため、腸内細菌叢に影響を与える性別、年齢を用いて Propensity score matching を実施した。(図 1)

図 1

Before propensity score matching

factor	Group	男性 (n = 216)	女性 (n = 291)	p.value
BMI (%)	非肥満群	155 (71.8)	252 (86.6)	<0.001
	肥満群	61 (28.2)	39 (13.4)	



After propensity score matching

factor	Group	男性 (n = 122)	女性 (n = 78)	p.value
BMI (%)	非肥満群	61 (50)	39 (50.0)	1
	肥満群	61 (50)	39 (50.0)	

Propensity score matching 後、200 名の対象者が選ばれ、非肥満群 100 名と肥満群 100 名に分けられた。2016 以降の被験者データについても、BMI 25kg/m² をカットオフ値として再分類した。上記の結果に基づき、腸内細菌叢の長期的変動として、2019 年度の被験者を、BMI 値の変化に応じて 4 つのグループ：非肥満群-非肥満群 (normal-normal, 95 名)、非肥満群-肥満群 (normal-obese, 5 名)、肥満群-肥満群 (obese-obese, 92 名)、肥満群-非肥満群 (obese-normal, 8 名) に分類し、解析を行った。

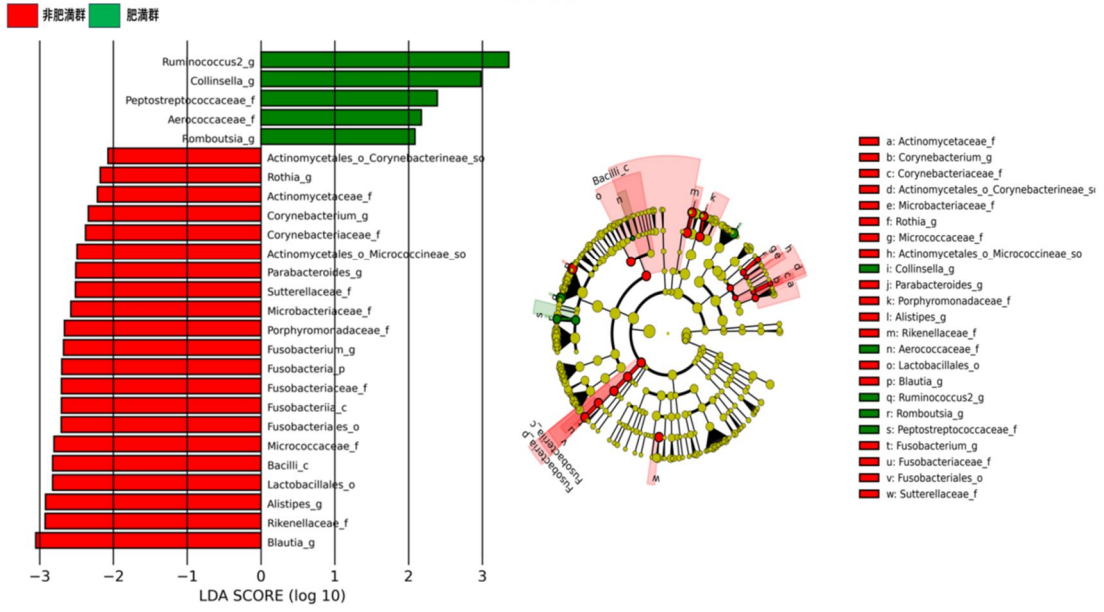
4. 研究成果

(1) 各年度における BMI と腸内細菌叢の比較

BMI と腸内細菌叢のデータを対象に非肥満群と肥満群で統計的に有意に異なる微生物分類群を明らかにするため、線形判別分析サイズ (LEfSe) を使用した。各年度での BMI と腸内細菌叢の LEfSe の結果は (a)2015、(b)2016、(c)2017、(d)2019 に示している。

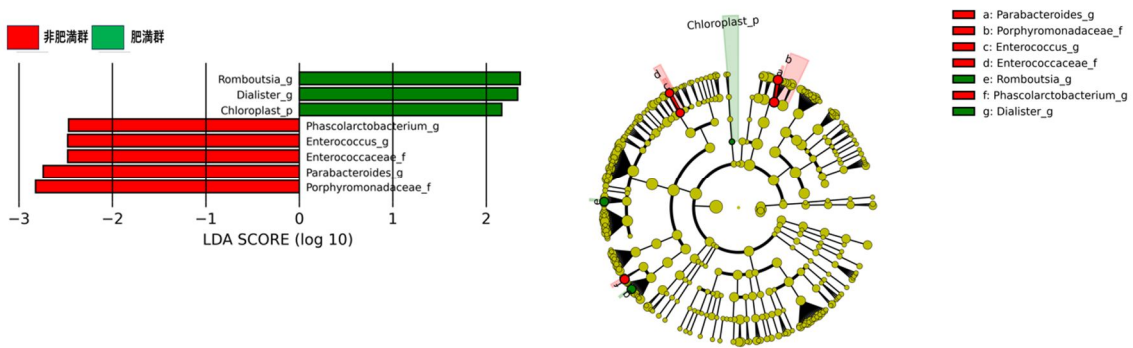
(a)

2015



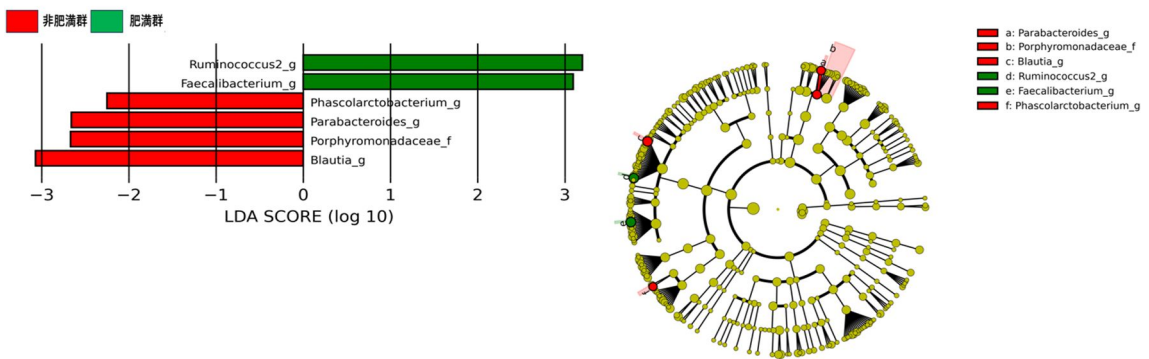
(b)

2016



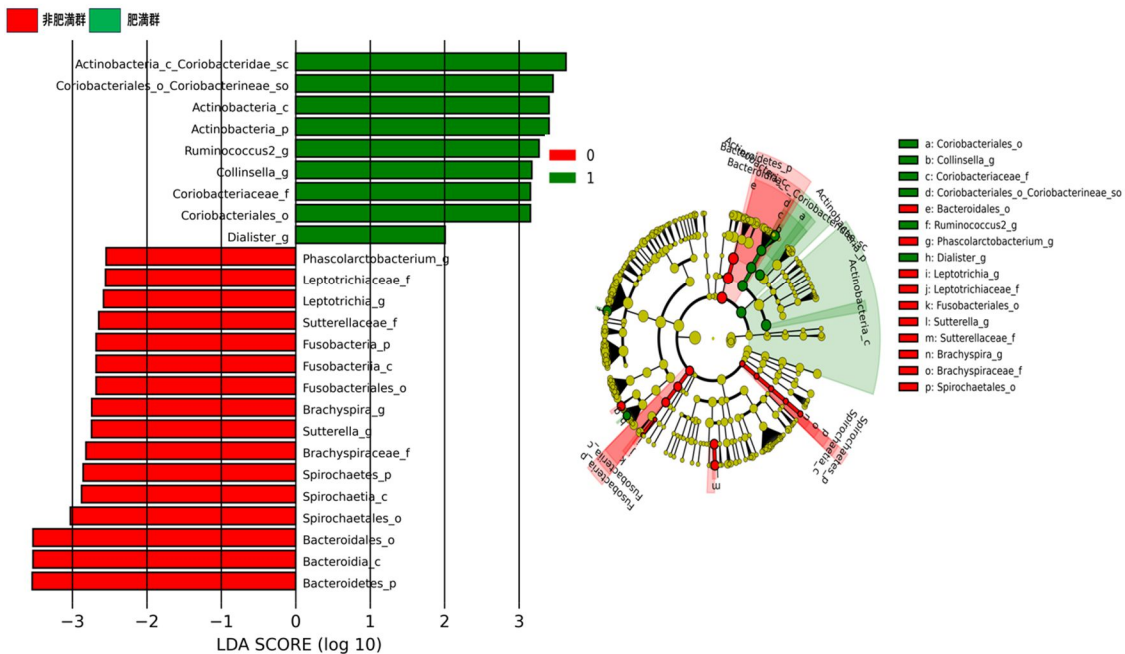
(c)

2017



(d)

2019



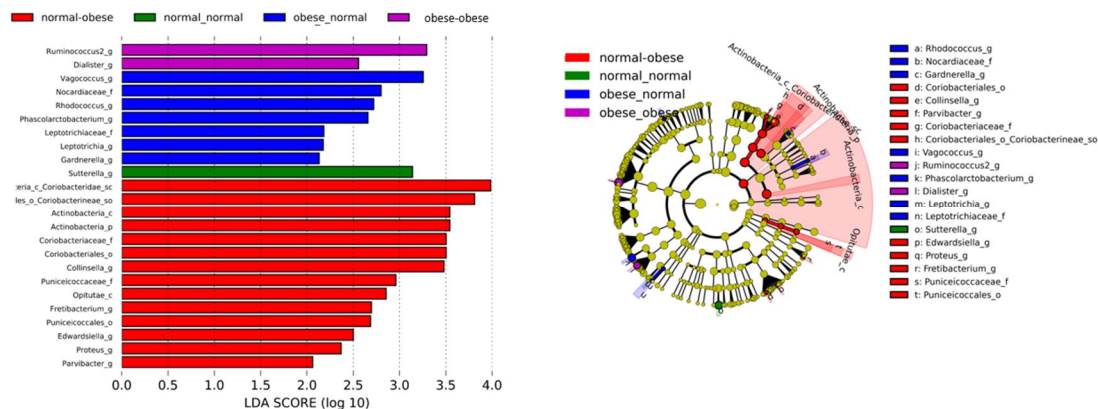
年度間で共通して検出された細菌として、非肥満群は、*Firmicutes* 門に属する *Acidaminococcaceae* 科の *Phascolarctobacterium* 及び *Lachnospiraceae* 科の *Blautia* や、*Bacteroides* 門に属する *Porphyromonadaceae* 科の *Parabacteroides* 等の相対豊富度が有意に高かった。一方、肥満群では、*Firmicutes* 門に属する *Lachnospiraceae* 科の *Ruminococcus2*、*Veillonellaceae* 科の *Dialister* 及び *Peptostreptococcaceae* 科の *Romboutsia*、*Actinobacteria* 門に属する *Coriobacteriaceae* 科の *Collinsella* の相対豊富度が有意に高い結果となった。(図 2)

図 2

2015-2019で非肥満者に共通して抽出された菌種					2015-2019で肥満者に共通して抽出された菌種				
	2015	2016	2017	2019		2015	2016	2017	2019
Phylum <i>Fusobacteria</i>	✓	-	-	✓	Phylum	-	-	-	-
Class <i>FusoBacteriia</i>	✓	-	-	✓	Class	-	-	-	-
Order <i>FusoBacteriales</i>	✓	-	-	✓	Order	-	-	-	-
Family <i>Sutterellaceae</i>	✓	-	-	✓	Family	-	-	-	-
<i>Porphyromonadaceae</i>	✓	✓	✓	-					
Genus <i>Parabacteroides</i>	✓	✓	✓	-	Genus <i>Ruminococcus2</i>	✓	-	✓	✓
<i>Blautia</i>	✓	-	✓	-	<i>Collinsella</i>	✓	-	-	✓
<i>Phascolarctobacterium</i>	-	✓	✓	✓	<i>Romboutsia</i>	✓	✓	-	-
					<i>Dialister</i>	-	✓	-	✓

(2) 腸内細菌叢の長期的変動と BMI の関係

2015 と 2019 の 4 年間で、BMI 値の変化に基づき 4 群に分けた被験者データで再度 LEfSe 解析を実施した。



結果として、肥満群-肥満群 (obese-obese) では、年度間で肥満群に共通して検出された *Firmicutes* 門に属する *Lachnospiraceae* 科の *Ruminococcus2* 及び *Veillonellaceae* 科の *Dialister* の相対豊富度が有意に高く、肥満との関連が示唆された。BMI 値に変化のあった 2 群について、非肥満群-肥満群 (normal-obese) では、年度間比較で肥満群に共通して検出された *Actinobacteria* 門に属する *Coriobacteriaceae* 科の *Collinsella* の相対豊富度が有意に高く、肥満群-非肥満群 (obese-normal) では、非肥満群で検出された *Firmicutes* 門に属する *Acidaminococcaceae* 科の *Phascolarctobacterium* の相対豊富度が有意に高いことが示された。先行研究において、*Phascolarctobacterium* や *Collinsella* は、体重減少と関連することや、*Dialister* は体重減少が見られなかった群と関連することが報告されており、本結果を支持するものである。ただし、種の豊富さを表す 多様性や検体間での菌叢の多様性を表す 多様性の影響を検討する等、今後も継続的な調査が必要である。

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〕

〔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
---------	---------