

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09099

研究課題名（和文）生活習慣病対策としての腸内細菌叢機能の解明

研究課題名（英文）Association between gut microbiota and lifestyle / lifestyle-related factors in a general population

研究代表者

徳田 系代（Tokuda, Itoyo）

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：90792391

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：一般住民を対象に、生活習慣関連因子と腸内細菌との関係を検討した。門レベルでは、腹腔内脂肪面積（VFA）が高い男性ではFirmicutes門（F門）が低く、Bacteroidetes門（B門）が高かった。VFAが高い女性では、F門が高く、B門とActinobacteria門が低かった。属レベルでは、VFAとBlautia属、Bifidobacterium属とで負相関がみられた。腸内細菌と動脈硬化関連項目、栄養素摂取量との関連では、F門とたんぱく質、総食物繊維摂取量との間に正相関、血糖、アルコール摂取量との間に負相関がみられ、B門とアルコール摂取量とに正相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Blautia属は腸内に多く存在する細菌であり、体内で肥満を解消するはたらきがある酪酸や酢酸をつくり出すほか、糖尿病、肝硬変、大腸がん、関節リウマチの患者で減少していることが報告されている。今回、Blautia属と腹腔内脂肪面積とに負相関がみられ、上記疾患改善や肥満、糖尿病の新たな指標となる可能性が示唆された。これまでの研究より、肥満症患者などでFirmicutes門の増加、Bacteroidetes門の減少が報告されているが、本研究では体重、BMIとの相関はみられなかった。しかし、Firmicutes門、Bacteroidetes門がアルコール摂取と関連し肥満に関与する可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：The association between lifestyle/lifestyle-related factors and gut microbiota were studied in a general population. The results were as follows. At the gate level, Firmicutes phylum was low and Bacteroidetes phylum was high in men with high visceral fat area (VFA). In women with high VFA, Firmicutes phylum was high, and Bacteroidetes phylum and Actinobacteria phylum were low. At the genus level, a negative correlation was found between VFA and Blautiagenus genus / Bifidobacterium genus. On the other hand, regarding gut microbiota, arteriosclerosis-related items, and nutrient intake, A positive correlation was found between Firmicutes phylum and protein intake and total dietary fiber intake, while a negative correlation was found between Firmicutes phylum and blood glucose and alcohol intake. A positive correlation was found between Bacteroidetes phylum and alcohol intake.

研究分野：公衆衛生

キーワード：岩木健康増進プロジェクト 腸内細菌叢 腹腔内脂肪 動脈硬化関連項目 食事習慣

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、腸内細菌叢と疾病、健康との関連性が注目され、腸内細菌が脂質や糖代謝に大きな影響を与え、肥満や糖尿病などの病態にも影響を及ぼしていることが明らかになってきた。その理由の一つに、分子生物学的解析法の進歩により腸内細菌叢の網羅的解析が可能となったことが挙げられる。しかし、本法は手技や費用の面で、多くの対象者での測定が難しく、そのことがこの種の研究の隘路となってきた。

2. 研究の目的

本研究では、一般住民を対象に、腸内細菌叢 (16S-rRNA×MiSeqb method) と食習慣や睡眠などのライフスタイル、身体組成、動脈硬化関連項目、糖代謝などとの関連性を検討する。

3. 研究の方法

岩木健康増進プロジェクトに参加した一般住民約 1,000 人を対象に以下の測定を行い、腸内細菌と多項目との関連性を検討した。

腸内細菌叢 (16S-rRNA×MiSeqb method)

身体組成、腹囲、腹腔内脂肪

ライフスタイル：食事習慣、睡眠、喫煙、飲酒、運動

脂質代謝

糖代謝

動脈硬化関連項目 (肥満、血圧、動脈硬化度など) など。

ただし、年によって対象者数と測定項目に多少の相違があった。

4. 研究成果

研究期間である 2017 年から 2019 年に 2015 年を加えて岩木健康増進プロジェクト健診を実施し、毎年 1,000 名以上を対象に腸内細菌叢をはじめ動脈硬化関連項目のほかの測定、生活習慣の聞き取りなどを実施し、腸内細菌叢と動脈硬化関連項目、糖、脂質代謝関連項目、食習慣との関連について解析を行った。以下に示す結果 (1) には 2015 年を、結果 (2) には 2017 年のデータを用いた。その理由は 2015 年には腹腔内脂肪を最も多くの対象者に測定しており、2017 年は関連項目を測定していた対象者数が最も多かったからである。

(1) 腸内細菌叢と内臓脂肪との関連

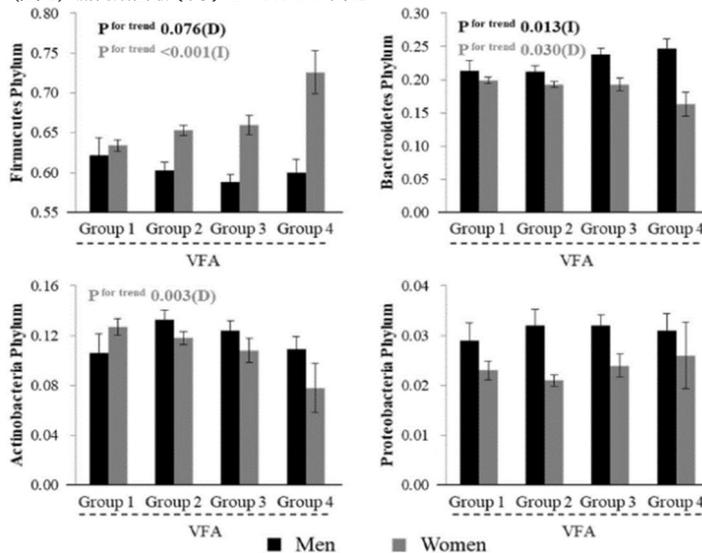
腸内細菌と肥満との関連は、これまでも報告されているが、本研究では、インピーダンス法により求められた腹腔内脂肪面積 (visceral fat area:VFA、単位:cm²) を用いて、2015 年に岩木健康増進プロジェクト健診に参加した一般住民 1,001 名 (男性 391 名、女性 610 名) を対象に、腸内細菌叢との関連を求めた。本対象者がもつ腸内細菌の約 98% を占める 4 門 (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria) のうち、VFA の高い男性では、Firmicutes 門の割合が有意に低く、Bacteroidetes 門の割合が有意に高かった。女性では、VFA の高い群では、Firmicutes 門の割合が有意に高く、Bacteroidetes 門と Actinobacteria 門の割合が有意に低かった (図 1)。

さらに、属レベルで解析をしたところ、Blautia 属と Bifidobacterium 属が VFA と負の相関がみられた (表 1)。この関連は調整項目を変えても、同様にみられた。Blautia 属は、人種に関わらず腸内に多く存在する細菌であり、体内で肥満を解消するはたらきがある酪酸や酢酸をつくり出すほか、糖尿病、肝硬変、大腸がん、関節リウマチの患者で減少していることが報告されてい

る。今後、Blautia 属が上記疾患を改善する可能性や、肥満や糖尿病の新たな指標となる可能性も考えられる。

尚、本結果は学会発表および、論文による発表を行った。

(図 1) 腸内細菌叢（門）と VFA との関連



Group1 : VFA < 50, Goup2 : 50 VFA < 100, Group3 : 100 VFA < 150, Group4 : 150 VFA

(表 1) Blautia 属、Bifidobacterium 属と VFA との関連

	Blautia and VFA		Bifidobacterium and VFA	
	Men P value ^a	Women P value ^a	Men P value ^a	Women P value ^a
Model 1				
Age	0.020(D)*	0.004(D)**	0.031(D)*	0.069(D)
Model 2				
Smoking habit				
Total dietary fibre intake	0.038(D)*	0.004(D)**	0.012(D)*	0.131(D)
Alcohol intake				
Habitual medicine use				
Model 3(1x2 + BMI + WC)				
Age				
BMI				
Waist circumference				
Smoking habit	0.038(D)*	0.004(D)**	0.012(D)*	0.127(D)
Total dietary fibre intake				
Alcohol intake				
Habitual medicine use				

(2) 腸内細菌叢と動脈硬化関連項目、栄養素摂取量との関連

2017 年に岩木健康増進プロジェクト健診に参加した一般住民のうち、欠損値などを除外した 902 名（男性 373 名、女性 529 名）を対象に、腸内細菌叢主要菌種 4 門（前述）について、動脈硬化関連項目、栄養素摂取量との関連を検討した。Firmicutes 門とたんぱく質摂取量、総食物繊維摂取量との間に正相関、血清血糖、アルコール摂取量との間に負相関がみられた。Bacteroidetes 門はアルコール摂取量と正相関がみられ、Actinobacteria 門は血清血糖、HbA1c と正相関がみられた。Proteobacteria 門は体重と正相関、グリコアルブミンと負相関がみられた（表 2）。

これまでの研究より、肥満症患者や肥満マウスで Firmicutes 門の増加、Bacteroidetes 門の減少が報告されているが、本研究では体重、BMI との相関はみられなかった。しかし、Firmicutes 門、Bacteroidetes 門がアルコール摂取と関連し、肥満に関与する可能性が考えられる。

(表 2) 腸内細菌叢(門)と動脈硬化関連、栄養素摂取との関連

	Firmicutes 門			Bacteroidetes 門			Actinobacteria 門			Proteobacteria 門		
	R ²	β	p	R ²	β	p	R ²	β	p	R ²	β	p
体重	0.041	0.000	0.223	0.035	0.000	0.379	0.044	7.860E-05	0.780	0.020	0.000	0.009 *
BMI	0.040	-0.001	0.500	0.035	0.001	0.519	0.044	0.001	0.572	0.014	0.000	0.191
収縮期血圧	0.040	0.000	0.373	0.034	-8.428E-05	0.691	0.046	0.000	0.205	0.015	7.876E-05	0.179
拡張期血圧	0.040	0.000	0.309	0.034	7.265E-05	0.811	0.044	0.000	0.567	0.015	0.000	0.113
baPWV	0.042	-2.465E-05	0.104	0.036	1.603E-05	0.218	0.045	1.085E-05	0.400	0.013	-1.398E-06	0.698
ABI	0.039	0.120	0.815	0.035	-0.033	0.467	0.045	0.049	0.282	0.013	-0.005	0.703
血清血糖	0.045	-0.001	0.019 *	0.034	4.239E-05	0.854	0.051	0.001	0.009 *	0.013	2.758E-05	0.666
HbA1c	0.042	-0.012	0.106	0.034	-0.002	0.706	0.053	0.017	0.004 *	0.013	-6.338E-05	0.970
グリコアルブミン	0.040	0.002	0.435	0.038	-0.004	0.073	0.047	0.003	0.113	0.017	-0.001	0.046 *
総Cho	0.039	2.806E-05	0.811	0.035	0.000	0.298	0.045	-8.466E-05	0.395	0.013	-4.979E-06	0.859
T G	0.043	0.000	0.071	0.035	3.621E-05	0.452	0.045	3.286E-05	0.491	0.015	2.060E-05	0.125
HDL-Cho	0.041	0.000	0.203	0.034	6.202E-07	0.998	0.048	0.000	0.053	0.014	-4.754E-05	0.386
LDL-Cho	0.039	1.917E-05	0.891	0.035	0.000	0.396	0.044	-3.717E-06	0.975	0.013	-7.199E-06	0.829
摂取量(BDHQ)												
エネルギー	0.040	4.524E-06	0.519	0.034	1.797E-06	0.765	0.046	-8.294E-06	0.163	0.015	2.158E-06	0.193
たんぱく質	0.044	0.000	0.038 *	0.035	0.000	0.388	0.046	0.000	0.135	0.012	1.891E-05	0.610
脂質	0.043	0.000	0.052	0.035	0.000	0.291	0.045	0.000	0.315	0.013	1.523E-05	0.757
炭水化物	0.040	5.334E-05	0.265	0.034	-1.610E-05	0.695	0.046	-4.870E-05	0.230	0.014	1.207E-05	0.290
総食物繊維	0.053	0.003	<0.001 *	0.038	-0.002	0.051	0.048	-0.001	0.070	0.012	-6.140E-05	0.783
食塩相当量	0.039	7.330E-05	0.947	0.035	0.001	0.537	0.046	-0.001	0.184	0.016	0.000	0.089
アルコール	0.059	-0.001	<0.001 *	0.055	0.001	<0.001 *	0.044	-9.051E-05	0.634	0.017	9.291E-05	0.056

重回帰分析 調整項目：年齢、喫煙、飲酒、運動習慣

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, Katashima M, Tokuda I, Sawada K, Katsuragi Y, Kakuta M, Imoto S, Ihara K, Nakaji S	4. 巻 5:28
2. 論文標題 Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NPJ Biofilms Microbiomes.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41522-019-0101-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Naoki Ozato, Shinichiro Saito, Tohru Yamaguchi, Mitsuhiro Katashima, Itoyo Tokuda, Kaori Sawada, Yoshihisa Katsuragi, Masanori Kakuta, Seiya Imoto, Kazushige Ihara, Shigeyuki Nakaji
2. 発表標題 A microbial genus in the human gut associated with visceral fat regardless of sex
3. 学会等名 26th European Congress on Obesity（国際学会）
4. 発表年 2019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
研究分担者	中路 重之 (Nakaji Shigeyuki) (10192220)	弘前大学・医学研究科・特任教授 (11101)	
研究分担者	倉内 静香 (Kurauchi Shizuka) (60455730)	青森県立保健大学・健康科学部・講師 (21102)	
研究分担者	沢田 かほり (Sawada Kaori) (50624889)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	相馬 優樹 (Soma Yuki) (60792372)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	2018年3月28日削除
研究分担者	村下 公一 (Murashita Koichi) (80794601)	弘前大学・C O I 研究推進機構・教授 (11101)	