

令和元年6月22日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16513

研究課題名(和文) 肥満外科手術後の腸内・口腔内細菌叢の変化と肥満関連健康障害の改善機序の解明

研究課題名(英文) Evaluation of the mechanism of change in intestinal and oral flora after bariatric surgery and the improvement mechanism of obesity-related health disorders

研究代表者

馬場 誠朗 (Baba, Shigeaki)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：90573064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：高度肥満症に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)における腸内細菌叢の変化について検討した。LSG群(12例、平均BMI 42.4 kg/m<sup>2</sup>)とコントロール群(14例、BMI 23.4 kg/m<sup>2</sup>)について腸内細菌叢を解析した。LSG後1年の超過体重減少率57%と良好であった。LSG前の腸内細菌叢は、Firmicutes門の割合が高く、Bacteroidetes門が低かった。LSG後には、Firmicutesの減少とBacteroidetesの増加を認めた。口腔内細菌叢も同様の傾向を示した。

LSG後は良好な減量効果が得られ、腸内細菌叢がコントロール群と同様な分布へ変化していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)により、食事制限や運動療法以上の減量効果が得られた。高度肥満症LSG前の腸内細菌叢は、非肥満者とは異なる分布を示していた。LSG後には非肥満者と同様の分布に変化した。また、2型糖尿病を有した10例では、HbA1cとHOMA-IRが低下し、術後3か月で全例が寛解した。そして、腸管バリア機能回復とインスリン抵抗性改善の関与が報告されているAkkermansia muciniphilaが増加していることも確認した。これらの結果から、今後は低侵襲で低コストな治療の提供、国の医療費削減という社会的貢献を兼ね備えた新たな治療に発展させられる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to evaluate changes in gut microbiota following laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) for the treatment of severe obesity in Japanese patients. Gut microbiota were analyzed in both the LSG group (12 cases; average BMI: 42.4 kg/m<sup>2</sup>) and the control group (14 cases; average BMI: 23.4 kg/m<sup>2</sup>). The mean postoperative excess body weight loss 1 year after LSG procedures were performed on the LSG group was 57%. Prior to the LSG operations, the gut microbiota of LSG patients contained a high proportion of Firmicutes and a low proportion of Bacteroidetes. After the LSG procedures, a decrease in the proportion of Firmicutes and an increase in the proportion of Bacteroidetes were observed in these patients, and their oral microbiota demonstrated the same tendency. Following the LSG procedures, a significant weight loss effect was observed, and the distribution of intestinal flora in LSG patients became the same as that of the control group.

研究分野：消化器外科

キーワード：肥満外科手術 高度肥満症 腸内・口腔内細菌叢 肥満関連健康障害

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

1. 研究開始当初の背景

肥満は世界的に増加が進んでおり、特に欧米諸国を中心として社会問題となっている(GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Lancet 2015)。それに伴う心疾患や代謝性疾患といった肥満関連障害が合併した状態である高度肥満症の増加により、内科的治療に抵抗性の患者に対して有効である肥満外科手術が欧米を中心に急速に普及してきた。1998年には世界で年間4万件であった肥満外科手術は、2003年には14.6万件、2014年には57.4万件にまで増加した(IFSO 2015 General Council Meeting)。わが国における肥満の定義は体格指数(BMI)が25kg/m<sup>2</sup>以上とされており、平成26年国民健康・栄養調査における本邦の肥満の割合は男性28.7%、女性21.3%であり、肥満人口の割合は、BMI 30kg/m<sup>2</sup>以上が3%、35 kg/m<sup>2</sup>以上では0.5%と一見少ないようだが、推定で100万人の肥満外科手術の対象者が存在することになる。さらには、アジア人では、欧米人に比べ高度肥満は少ないが、低い肥満度で肥満随伴健康障害が発生する割合が高いと報告されている(WHO expert consultation. THE LANCET 2004)。

我々は、2008年6月から高度肥満症に対して腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)を施行し、良好な減量成績と肥満関連健康障害の改善を報告している(Sasaki A, et al. Asian J Endosc Surg 2010)。また、日本人のT2DMに対するLSGは、胃バイパス術と同様に術後GLP-1値が上昇し、2型糖尿病(T2DM)が高率に寛解する知見も得ている(佐々木章. 糖尿病学の進歩2012)。これらのデータをもとに、本邦ではLSGが2014年4月よりBMI 35kg/m<sup>2</sup>で肥満関連健康障害を有する内科治療抵抗性の高度肥満患者に対して肥満外科手術として保険収載された。LSGは他の肥満外科手術と比較し、合併症の発現頻度が低く、また、高率な胃癌発生率を考慮すると術後においても胃内観察が可能であることから日本人に適した術式である。

近年、腸内細菌叢は心疾患や炎症性腸疾患との関連性が明らかになり、肥満、糖尿病、動脈硬化などといったさまざまな病態への関与が示唆されてきている。慢性腎臓病においても腸内細菌叢や腸内環境が変化することで、慢性炎症や尿毒素蓄積などの機序を介して病態に影響を及ぼす、腸腎連関の病態が報告されている。また、自閉症やうつなどの精神疾患やストレスへの応答、情動行動や学習などの脳機能に関連する現象に関わっているともいわれている。肥満マウスとそうでない組み合わせの一卵性双生児の腸内細菌叢を、細菌の持つ16SRNA遺伝子配列を解析、比較した研究では肥満によって腸内細菌叢の多様性が減少していることが明らかになっている。腸内細菌叢を持たない無菌マウスと細菌叢を持つ通常マウスとの比較では、通常マウスの方が飼料の摂取量が少ないにもかかわらず体脂肪量が多いことなど、肥満と腸内細菌叢との間に少なくとも食餌による影響を介さない何らかの直接の関連があることが示されている。胃バイパス術処置マウスでは腸内細菌叢の変化が認められ、その腸内細菌叢を無菌マウスに移植したレシピエントマウスにおいては体重減少と脂肪量の減少が確認されている(Liou AP, et al. Sci Transl Med 2013)。肥満者においては、腸内細菌叢のうちのFirmicutes門の比率が上昇し、入れ替わるようにBacteroidetes門の比率が低下することも報告されている。

2. 研究の目的

日本人の高度肥満症者に対するLSGは胃バイパス術と同様の治療効果が得られており、胃バイパス処置マウス同様に術後腸内細菌叢の変化が生じ、術後減量効果やT2DMの寛解への影響を与えていることが予想される。腸内細菌叢の術後変化の解析と、その結果を口腔内細菌叢の変化と比較することは重要であり、口腔内細菌叢の変化が高度肥満症の改善メカニズムの解明に新たな知見を加える可能性があると考えている。

LSGの術前後における減量効果と腸内細菌叢の変化のメカニズムは様々な報告がなされてきているがいまだ明らかではない。当院で施行したLSG後には有効な減量効果が得られている。(表1)(図1)。高度肥満患者のLSG前と非肥満健康人の比較では、腸内および口腔内細菌叢では同様の変化が認められた。また、高度肥満症患者のLSG前後では、腸内細菌叢と口腔内細菌叢に変化が認められており、減量及び肥満関連疾患の改善効果に関与しているのではないかと考えている。健康人(平均BMI 23.5 kg/m<sup>2</sup>)5名とLSG前の高度肥満症患者(平均BMI 41.1 kg/m<sup>2</sup>)6名との腸内細菌叢の比較した結果、LSG前の高度肥満患者群では腸内及び口腔内ともに細菌叢の割合がFirmicutes門が多く、Bacteroidetes門は少ない結果が得られた。

初診時の患者背景

	LSG (n=78)
年齢(歳)	43.3±12.6
男性/女性, (n)	43 / 35
体重(kg)	121.1±20.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	43.5±4.4
肥満関連健康障害	
2型糖尿病(T2DM), n(%)	48 (61.5)
脂質異常症, n(%)	56 (71.8)
高血圧症, n(%)	65 (83.3)
肝機能障害, n(%)	63 (80.8)
睡眠時無呼吸症候群, n(%)	75 (96.2)

Mean ± SD

表1 (LSG患者背景)

LSGの減量効果

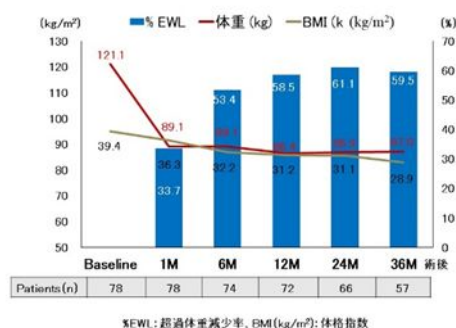


図1 (LSG後の減量効果)

LSG を施行した高度肥満症患者 10 名の腸内細菌叢の変化では、術後細菌叢の割合が Firmicutes 門で減少、Bacteroidetes 門で増加することが認められ、口腔内細菌叢の変化においても腸内細菌叢と同様の変化が認められた (図 2)。

日本人の高度肥満症患者に対する LSG による腸内・口腔内細菌叢の変化を検討し、肥満及び肥満関連健康障害の改善メカニズムとの関連性を明らかにする。

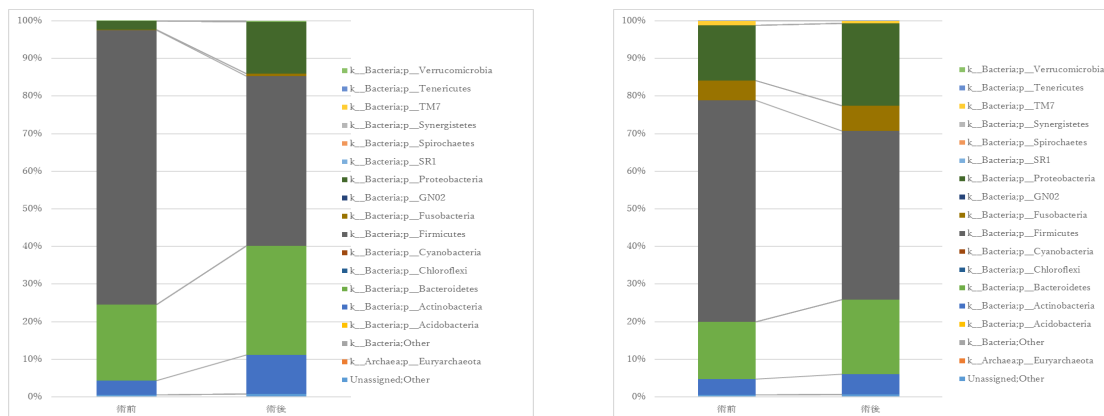


図 2 (LSG 前後の腸内細菌叢の変化)

(LSG 前後の口腔内細菌叢の変化)

### 3. 研究の方法

研究期間内には LSG の症例集積を行い、高度肥満症患者に対する LSG 症例に以下の研究を進め、LSG による腸内・口腔内細菌叢の変化を検討し、肥満及び肥満関連健康障害の改善メカニズムとの関連性を明らかにする。

- ・次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析による腸内・口腔内細菌叢の変化
- ・肥満 T2DM 患者の糖代謝改善機序の解明と口腔内と腸内の細菌叢変化の関連性の検討

### 4. 研究成果

本研究では高度肥満症患者 (BMI 35+ 肥満随伴疾患) を対象として (表 2)、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析で腹腔鏡下スリーブ状胃切除術前後の腸内・口腔内細菌叢の変化と、減量効果および肥満 T2DM 患者の糖代謝改善効果の関連性について検討した。術後 1 年の超過体重減少率 57% と良好であった。術前の腸内細菌叢は、コントロール群に比較して Firmicutes 門の割合が高く、Bacteroidetes 門が低かった (図 3)。

**患者背景**  
(LSG前 vs Control群)

	LSG前 (n=12)	C群 <sup>#</sup> (n=14)
年齢(歳)	44.3±11.8	41.5±11.1
男性 / 女性, (n)	7 / 5	11 / 3
体重(kg)	114.6±19.6	68.6±11.1
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	42.4±5.9	23.4±2.7
肥満関連健康障害		
2型糖尿病, n(%)	10(83.3)	0
脂質異常症, n(%)	9(75.0)	0
高血圧症, n(%)	11(91.7)	0
肝機能障害, n(%)	10(83.3)	0
睡眠時無呼吸症候群, n(%)	10(91.7)	0

\* 2015年10月~2019年3月  
# Control  
Mean ± SD

表 2 (患者背景)

LSG群術前とC群の腸細菌フローラの比較

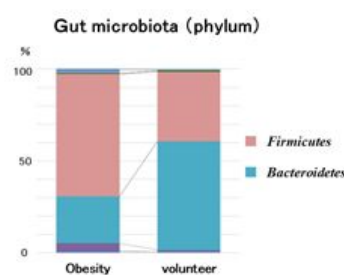


図 3 (術前腸内細菌叢の比較)

腹腔鏡下スリーブ状胃切除群 (術前 / 術後 1/6/12 か月) では、Firmicutes の減少 (72.2/50.4/53.9/64.2%) と Bacteroidetes の増加 (19.8/25.5/29.8/21.0%)、Firmicutes/Bacteroidetes 比 (3.64/1.98/1.81/3.06) の有意な低下を認めた (p=0.018) (図 4)。2 型糖尿病 (T2DM) 併存 10 例では、HbA1c (7.3/5.9/5.5/5.4%, p=0.023) と HOMA-1R (5.7/1.9/1.8/1.8, p<0.001) は有意に低下し、T2DM は術後 3 か月で全例寛解した (図 5)。T2DM 患者の細菌フローラを種レベルで解析すると、初回検査で検出された菌種は 242 種であった。そのうち腸管バリア機能回復とインスリン抵抗性改善の関与が報告されている Akkermansia muciniphila (0.01/1.08/0.33/0.02%) は術後早期に有意な増加を認めた (p=0.049) (図 6)。

## LSG術前後の細菌フローラの変化

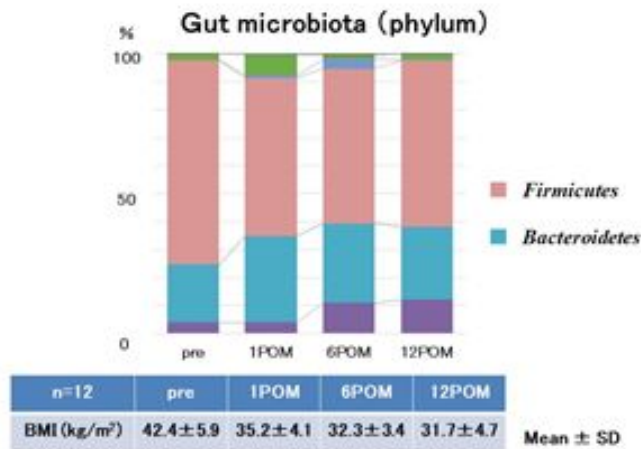


図4 (LSG 後の腸内細菌叢の変化)

## T2DM患者における細菌フローラの変化

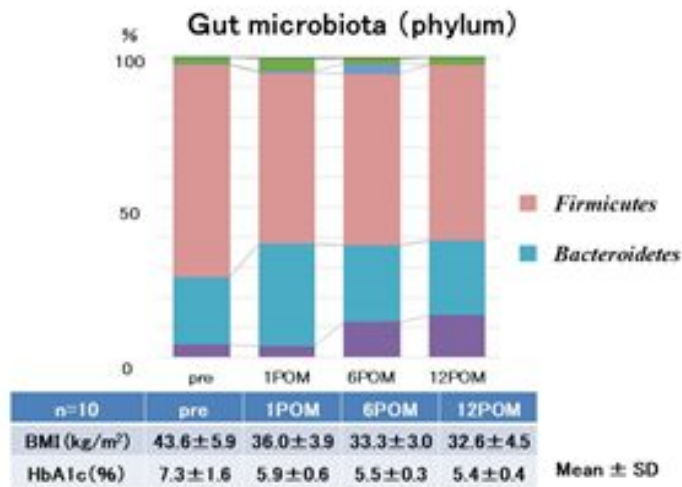


図5 (T2DM の LSG 後の腸内細菌叢の変化)

## T2DM患者における *Akkermansia muciniphila* と HOMA-IR

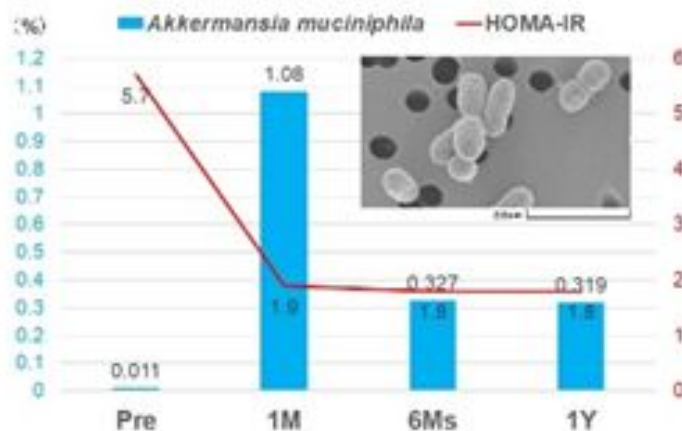


図6 (T2DM の *Akkermansia muciniphila* 変化)



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

Shigeaki Baba, Changes in serum levels of hepatokines in severely obese patients with nonalcoholic steatohepatitis or type 2 diabetes mellitus after laparoscopic sleeve gastrectomy、第 23 回 国際肥満外科・代謝異常学会 (ドバイ・アラブ首長国連邦)、2018 年

馬場 誠朗、第 26 回 日本消化器関連学会週間、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術における術前患者用ファイル活用の有用性、2018 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。