

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11796

研究課題名（和文）高度肥満症に対する肥満外科手術の骨格筋インスリン抵抗性改善のメカニズム

研究課題名（英文）Mechanisms of Improvement of Skeletal Muscle Insulin Resistance in Bariatric Surgery for Severe Obesity

研究代表者

馬場 誠朗（Baba, Shigeaki）

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：90573064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：腹腔鏡下スリーブ状胃切除術は、口腔内および腸内細菌叢の再構成に大きな影響を与えることがわかった。術後口腔内正常細菌叢の増加、腸内の *Akkermansia muciphilia* の増加を認めた 2 型糖尿病症例はインスリン抵抗性の改善や寛解率が良好であった。 *Yokenella regensburgei* や *Fusobacterium varium* は、総体重減少率と関連していることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満者の腸内細菌では、 *Bacteroidetes* 門が増加し、 *Firmicutes* 門が減少することが報告されている。高度肥満症に対する減量・代謝改善手術においても、 *Bacteroidetes* 門の増加、 *Firmicutes* 門の減少が減量成績や肥満関連疾患の改善に関与すると報告されている。しかし、口腔内細菌叢と減量・代謝改善手術との関連については、現在は一定の見解が得られていなかった。本研究では、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が口腔内および腸内細菌叢の再構成に大きな影響を与えることがわかった。本研究の結果から、新たな肥満症治療法の発展に飛躍する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Laparoscopic sleeve gastrectomy was found to have a significant impact on the reconstitution of the oral and intestinal microbiota. Patients with type 2 diabetes mellitus with increased normal oral flora and increased *Akkermansia muciphilia* in the gut after surgery had better improvement in insulin resistance and remission rates. *Yokenella regensburgei* and *Fusobacterium varium*, which were associated with total weight loss rates and associated with the rate of total weight loss.

研究分野：消化器外科（上部消化管）

キーワード：高度肥満症 肥満外科手術 骨格筋インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

肥満者の腸内細菌では、Bacteroidetes 門が増加し、Firmicutes 門が減少することが報告されている。高度肥満症に対する減量・代謝改善手術においても、Bacteroidetes 門の増加、Firmicutes 門の減少が減量成績や肥満関連疾患の改善に関与すると報告されている。しかし、口腔内細菌叢と減量・代謝改善手術との関連については、現在は一定の見解が得られていない。

2. 研究の目的

高度肥満症患者に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (LSG) において、LSG 前後の口腔内・腸管細菌叢の変化と術後の減量効果および代謝改善効果との関連を明らかにする研究を行った。

3. 研究の方法

2008 年 6 月～2020 年 7 月までの期間に当教室で LSG を施行した高度肥満症患者 98 名のうち、術前後に口腔内及び糞便検体を採取した患者 37 名を対象とした。(表 1)

術前および術後 12 か月時に以下について検討を行った。

口腔内・腸内細菌叢の分析には、16SrRNA を用いたメタゲノム解析を行った。

体重および総体重減少率 (%TWL)

型糖尿病 (T2D) と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の改善効果

口腔内および腸内細菌叢の構成 (メタゲノム解析)

口腔内および腸内細菌叢の変化と減量効果・代謝改善効果の関係

4. 研究成果

LSG の術後 12 か月では、%TWL が 29.0%と良好な減量効果が得られた。(グラフ 1)

腸内細菌叢で Firmicutes 門の減少・Bacteroides 門の増加、口腔内細菌叢で normal flora の増加した症例では T2D の 95%が改善した。同様に NASH の改善傾向がみられた。(表 2)

LSG の術後 12 か月では、口腔内および腸内細菌叢において有意に変化した細菌群を認めた。(表 3、4)

Firmicutes 門の細菌叢が変化することが、%TWL に関与することが示唆された。(グラフ 2)

LSG は、口腔内および腸内細菌叢の再構成に大きな影響を与えることがわかった。術後口腔内正常細菌叢の増加、腸内の Akkermansia municipiphilia の増加を認めた 2 型糖尿病症例はインスリン抵抗性の改善や寛解率が良好であった。Yokenella regensburgeri や Fusobacterium varium は、総体重減少率と関連していたが、代謝改善効果への寄与度については今後の検討が必要である。

表 1

患者背景

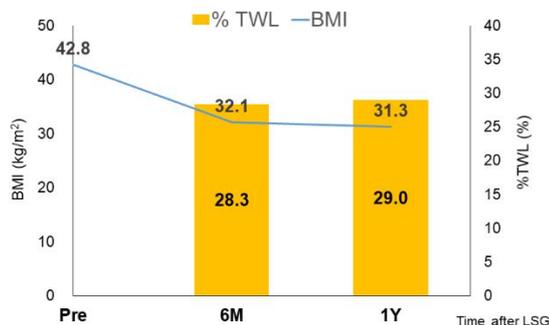
背景因子	LSG (n = 37)
年齢(歳)	43.7 ± 14.2
性別(男性/女性)	18/19
初診時体重(kg)	116.4 ± 22.5
初診時BMI(kg/m ²)	42.8 ± 6.0
肥満関連健康障害 n(%)	
T2D	25(67.6)
NASH	27(73.0)

Mean ± SD

T2D: type 2 diabetes, NASH: non-alcoholic steatohepatitis.

グラフ 1

術後減量効果



%TWL: percentage total weight loss.

表 2

細菌叢変化と減量・代謝改善効果

改善群: 腸内細菌叢でFirmicutes門の減少・Bacteroides門の増加、口腔内細菌叢でnormal floraの増加した症例
 非改善群: 上記のいずれかは満たさなかった症例

背景因子	改善群	非改善群	P value
症例数			
Total	26	11	
T2D	20	5	
NASH	20	7	
%TWL (%)	35.0	23.0	0.047
T2D寛解率(%)	95.0	40.0	0.010
NAFLD activity score(点)	3.2/0.9	3.5/1.1	0.760
肝線維化スコア(点)	1.6/1.0	1.5/1.1	0.681

表 3

LSG術後有意に変化した腸内細菌群

	初診時	12か月時		P value
<i>g_Slackia</i>	0.057 ± 0.172	0.126 ± 0.283	↑	0.039
<i>g_Bacillus</i>	0.015 ± 0.046	0.111 ± 0.349	↑	0.030
<i>o_Clostridiales;Other;Other</i>	0.121 ± 0.146	0.198 ± 0.136	↑	0.011
<i>f_Clostridiaceae;Other</i>	0.217 ± 0.674	0.463 ± 1.178	↑	0.023
<i>g_Roseburia</i>	0.685 ± 1.012	1.568 ± 2.047	↑	0.027
<i>g_Faecalibacterium</i>	7.492 ± 7.287	14.526 ± 9.566	↑	0.003
<i>g_Peptoniphilus</i>	0.249 ± 1.396	0.0002 ± 0.001	↓	0.043

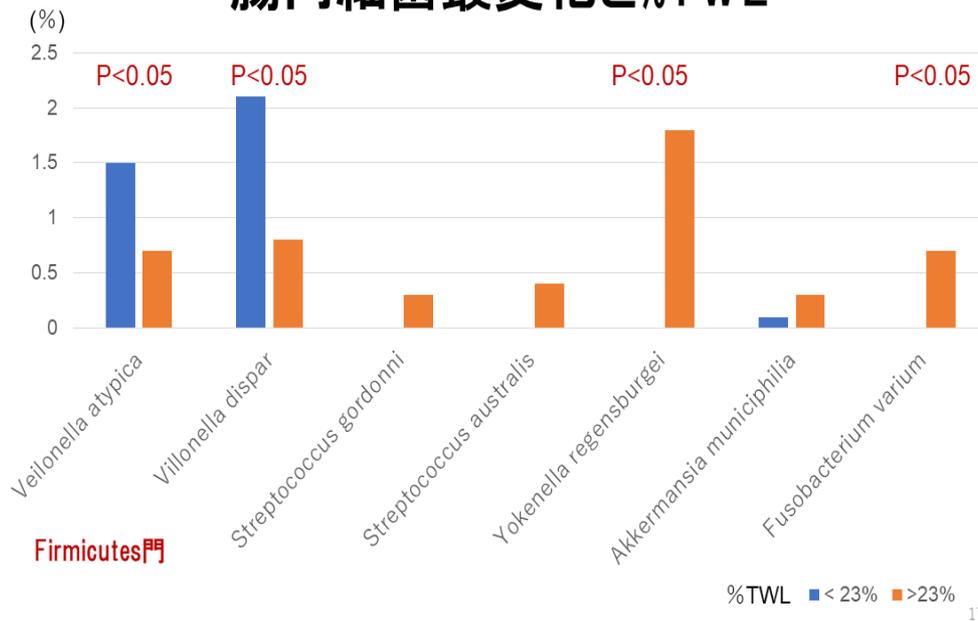
表 4

LSG術後有意に変化した口腔内細菌群

	初診時	12か月時		P value
<i>g__Actinomyces</i>	5.1 ± 4.1	9.7 ± 5.7	↑	0.003
<i>g__Corynebacterium</i>	3.5 ± 4.9	8.2 ± 6.4	↑	0.004
<i>g__Rothia</i>	0.9 ± 1.2	2.3 ± 4.0	↑	0.020
<i>g__Streptococcus</i>	9.8 ± 12.5	17.3 ± 11.6	↑	0.004
<i>g__Peptostreptococcus</i>	1.9 ± 2.6	0.2 ± 0.3	↓	0.001
<i>g__Dialister</i>	1.2 ± 1.4	0.8 ± 1.3	↓	0.040
<i>g__Veillonella</i>	3.4 ± 6.0	6.9 ± 6.3	↑	0.007
<i>o__Clostridiales</i>	2.8 ± 2.8	0.8 ± 0.9	↓	0.001
<i>g__Fusobacterium</i>	8.4 ± 5.2	4.6 ± 2.9	↓	0.005
<i>g__Campylobacter</i>	1.5 ± 1.1	0.9 ± 0.7	↓	0.040
<i>g__Treponema</i>	1.9 ± 2.2	0.3 ± 0.3	↓	0.001

グラフ 2

腸内細菌叢変化と%TWL



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
研究分担者	佐々木 章 (Sasaki Akira) (40275540)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	

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