

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17013

研究課題名（和文）大学における高度肥満学生の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) についての検討

研究課題名（英文）NAFLD in university students with obesity

研究代表者

齊藤 朋子 (Saito, Tomoko)

千葉大学・総合安全衛生管理機構・助教

研究者番号：80747436

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）：非アルコール性脂肪性肝疾患が、近年、若年者においても問題となっており、本研究では学生より得られた腸内細菌叢を含む情報を統合的に解析した。

87名（男性52名、女性35名）の若年成人について解析を行った。脂肪肝および肥満の有無により4群に分けて検討した。肥満を伴う脂肪肝（Ob/FL）の群のみ軽度の肝障害を認め、肥満も脂肪肝も無い健常群に比べ耐糖能や脂質代謝の変化を認めていることが判明した。健常群とOb/FL群の腸内細菌の菌叢構成について比較したところ、BMIや体脂肪量と負の相関を認める菌群が健常群で特徴的な菌として抽出され、脂質異常と正の相関を認める菌群がOb/FL群で特徴的な菌として抽出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、若年であっても既に肝機能障害を伴うNAFLDの症例があり、同年代の健常者に比べ生活習慣病に関連する検査所見の変化を伴っていることが判明した。また、特徴的な腸内細菌構成を認めていることが判明し、菌叢構成の評価がNAFLDの病前状態におけるリスク評価ツールや治療標的となる可能性があると考えられた。さらに、この結果は研究代表者らが大学保健管理業務に携わるにあたり、若年のうちから肥満や脂肪肝にならない習慣をつけるようより積極的に指導していく根拠となりうる結果であった。

研究成果の概要（英文）：With the recent increase in obesity among young people, the increase in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in young people has become a problem. In this study, we examined the characteristics of the intestinal microbiota among young adults who had not visited a medical institution. In this study, 87 young adults (52 males and 35 females) who agreed to participate in the study were analyzed. Of these, 35 (38%) had FL and 28 (32%) were Ob. When divided into four groups according to FL and Ob, only the group with FL and Ob (FL/Ob) was found to have mild liver damage, and showed changes in glucose tolerance and lipid metabolism compared to healthy subjects without either Ob or FL. In comparison to gut microbial composition in healthy subjects and FL/Ob group, such bacteria as negatively correlated with BMI and body fat mass, were found as characteristic in the healthy subjects. Moreover, those positively correlated with lipid abnormalities, were found in the Ob/FL group.

研究分野：大学保健管理

キーワード：糞便細菌叢 NAFLD 肥満 腸内細菌叢 耐糖能 脂質代謝 脂肪肝 体組成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は生活習慣病と深い関連のある疾患であり、NAFLD と肥満の頻度は一般的に強い関連を認めることから、肥満人口の急増と共に NAFLD の患者数も急増している。

本学では BMI25.0 以上の肥満学生は約 1000 人、BMI30.0 以上の高度肥満学生でも約 150 人と一定数の肥満者・高度肥満者が持続的に存在している。

症状や併存疾患のない若年者を対象とした詳細な検討は NAFLD の発症・進展の解明に寄与するが、そのような研究が多くないことから NAFLD 発症の実情は明らかになっていない。

2. 研究の目的

通常行う定期健康診断の範囲では明らかにされない脂肪肝の有無、糞便細菌叢や体組成、詳細な生活習慣に関するデータを統合的に解析し、医療機関受診前の段階にある NAFLD の実情を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

18 歳以上 25 歳未満の本学学生で治療中の疾患がなく、本研究に対する同意を得られた者。

未成年は保護者の同意も取得した。なお、当初、BMI30 以上の学生と BMI22 以下の学生を 50 名ずつ募集し 2 群の比較を行う予定であったが、コロナ禍であり研究協力者のリクルートに非常に難渋したために、途中から BMI 問わず募集する方針に切り替えた。

(2) 調査項目

臨床情報：年齢、性別、身長、体重、体組成、腹部超音波検査、飲酒習慣、家族歴、生活習慣などの情報

なお、脂肪肝 (FL) は超音波検査を用い評価し、肥満 (Ob) は BMI25kg/m²以上とした。

臨床検査：AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、プロトロンビン時間、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビン A1c、フェリチン値、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、HBs 抗原、HCV 抗体、AFP、4 型コラーゲン 7s、アディポカイン (レプチン、アディポネクチン)、エンドトキシンなど。

腸内細菌叢解析：糞便から腸内細菌のゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて、細菌 16S rRNA を解析し、腸内細菌を同定する。

(3) 解析

学生健診の際に得られた血液・便を用いて以下の解析を行い、得られた検査結果および情報との関連性を検証し、脂肪肝あるいは肝障害のリスクとなる因子を解析する。

4. 研究成果

研究参加に同意した 87 名 (男性 52 名、女性 35 名)

の研究協力者のデータを用いて解析を行った。その

うち脂肪肝 35 名 (38%)、肥満 28 名 (32%) であった。

運動習慣をみると 40% で運動習慣が全くなく、毎週の運動習慣がある者は約半数であった。

まず、この 87 名について ALT30 以上の高値に影響する因子を、多変量解析を用いて調べた所、従来言われている通り性別の影響が非常に強く、また体脂肪率も有意に影響する因子であった。

一方で脂肪肝については、BMI や体脂肪率ではな

く毎週の運動習慣が脂肪肝に影響する独立した因子であり、BMI が高く

とも一定の運動習慣があれば脂肪肝の頻度が低いことが分かった。

さらに、脂肪肝および肥満の有無により 4 群に分けて検討を行った。肥満を伴う脂肪肝

(Ob/FL) の群のみ軽度の肝障害を認め (Figure 1)、肥満・脂肪肝のいずれも認めない健常者

に比べ耐糖能や脂質代謝の変化を認めていることが判明した (Figure 2、Figure 3)。一方で、肥満を伴わない脂肪肝の群はいずれの検査値も健常群者と有意差を認めず、肝機能異常も認めな

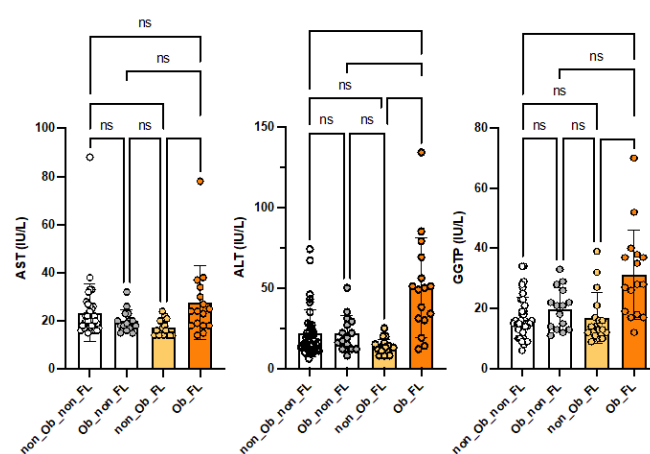


Figure 1

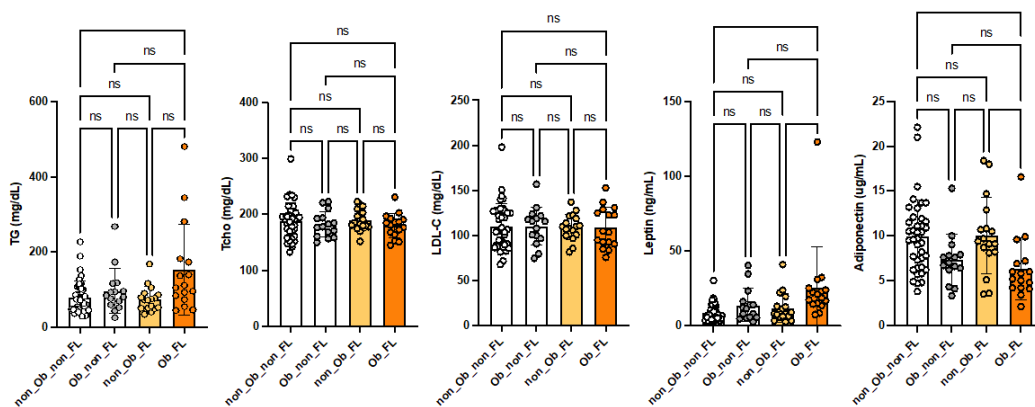


Figure 2

かった。

健常者と Ob/FL 群の腸内細菌の菌叢構成について比較したところ、BMI や体脂肪量と負の相関を認める Ruminococcaceae や Oscillospiraceae は LEfSe にて健常者で特徴的な菌として抽出され、脂質異常と正の相関を認める Bacilli や Veillonellaceae が Ob/FL 群で特徴的な菌として抽出された (Figure 4)。

若年であっても既に肝機能障害を伴う NAFLD の症例があり、同年代の健常者に比べ生活習慣病に関連する検査所見の変化を伴っていた。

また、特徴的な腸内細菌構成を認めていることが判明し、菌叢構成の評価が NAFLD の病前状態におけるリスク評価ツールや治療標的となる可能性があると考えられた。

また我々のような大学保健管理に関わる施設が、若年者に対しても NAFLD を念頭に肥満の改善を促していく必要性があることを再認識する結果となった。

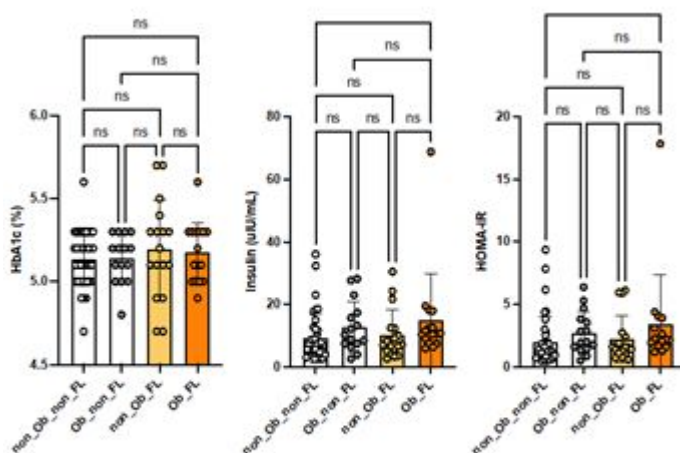


Figure 3

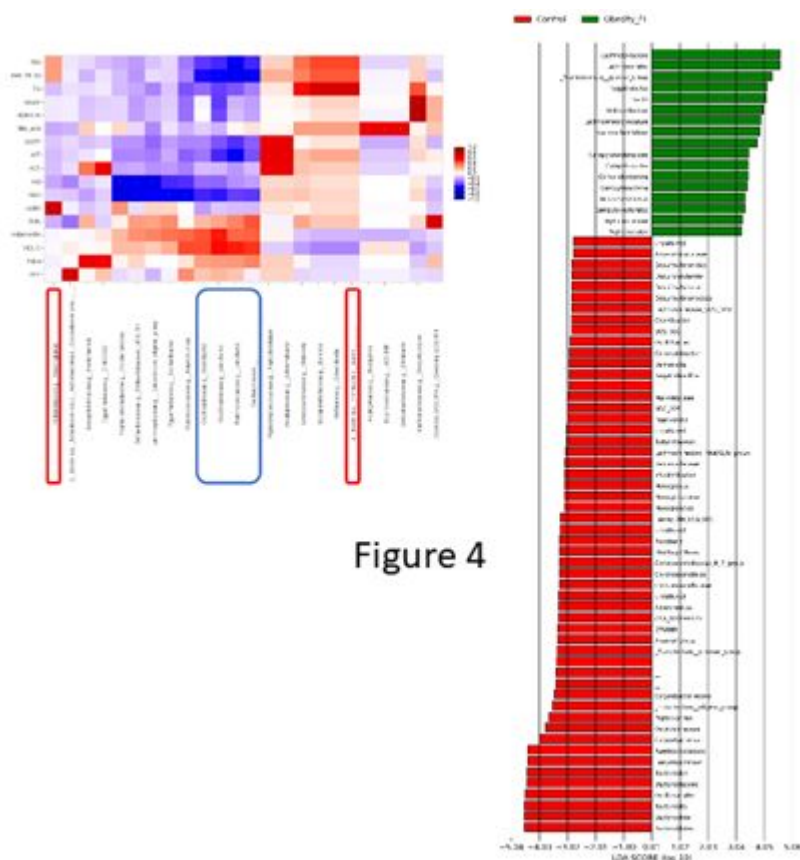


Figure 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 齊藤朋子
2. 発表標題 大学生・大学院生におけるNAFLDと肥満に関する調査
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 對田尚
2. 発表標題 The intestinal bacterial features associated with the development of non-alcoholic fatty liver disease in young adults.
3. 学会等名 International Human Microbiome Consortium 9th congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 對田尚
2. 発表標題 若年NAFLDにおける腸内細菌叢の特徴
3. 学会等名 第8回Gut Microbiota研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 對田尚
2. 発表標題 若年者を対象とした、非アルコール性脂肪性肝疾患に関連する腸内細菌叢signatureの検討
3. 学会等名 第44回 日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2022年

1．発表者名 齊藤 朋子
2．発表標題 本学における非アルコール性脂肪性肝疾患に着目した肥満に関する調査
3．学会等名 第60回全国大学保健管理研究集会
4．発表年 2022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
研究協力者	對田 尚 (Taida Takashi)	千葉大学大学院医学研究院・消化器内科学 (12501)	
	小笠原 定久 (Ogasawara Sadahisa)	千葉大学大学院医学研究院・消化器内科学 (12501)	

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
---------	---------