



Title	Gut Microbiota Enterotype as a Predictor of Sarcopenia in the Japanese Elderly Population
Author(s)	堀田, 沙矢香
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105700
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	堀田 沙矢香
論文題名 Title	Gut Microbiota Enterotype as a Predictor of Sarcopenia in the Japanese Elderly Population (腸内細菌エンテロタイプは日本人高齢者におけるサルコペニア判別因子となる)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 超高齢社会となった我が国では、介護・寝たきり患者は急増し、介護前段階を意味するフレイルの原因となるサルコペニアの予防・治療法の確立が求められている。近年、腸内細菌叢が宿主の筋肉量や筋機能に影響を及ぼす可能性が報告されているが、既存の研究ではサンプルサイズが小さく、確立されたフレイルやサルコペニアの診断基準で実施されていないなどの限界があり、その関連性は明確とはなっていない。本研究では、我々が実施した既存のコホートデータとメタゲノム解析を用いて、地域在住高齢者における腸内細菌叢組成とサルコペニアおよびフレイルの関連を検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2019年奈良県三郷町で実施したJapan Frailty Scaleのコホート研究実施者434名のうち、メタゲノム解析を行い、データ解析可能であった322名を対象とした(Study 1)。さらに、Study 1から約半年後に2回目の腸内細菌叢解析を実施した145名を対象とした縦断研究を行い、エンテロタイプの変化を評価した(Study 2)。メタゲノム解析は便サンプルから抽出したDNAを用いて16S rRNA遺伝子V1-V2領域のシーケンス解析を行い、QIIME2を用いてASVを同定した。arts-SILVAデータベースを参照して分類学的解析を実施した。エンテロタイプはDirichlet multinomial mixture (DMM)法に基づき、ラプラス近似の結果から、ET-B1、ET-B2、ET-R、ET-Pの4群に分類した。サルコペニアは日本サルコペニア学会の標準化された診断基準に基づき、握力、歩行速度、骨格筋量指数(SMI)を用いて評価した。サルコペニアとの関連は多変量ロジスティック回帰分析により検討し、判別能の評価にはROC曲線およびAUCを用いた。モデル間の性能比較にはDeLong検定を用いた。 Study 1の対象者の平均年齢は76.1±5.5歳、男性96名、女性226名、J-CHSによるフレイルの評価では、199名(61.8%)がロバスト、117名(36.9%)がプレフレイル、5名(1.6%)がフレイルであった。サルコペニアの評価では、285名(88.3%)がロバスト、32名(9.9%)がサルコペニア、5名(1.6%)が重度サルコペニアであった。エンテロタイプの分布は、ET-B1(n=79、24.8%)、ET-B2(n=82、25.5%)、ET-R(n=110、34.2%)、ET-P(n=51、15.8%)であり、腸内フローラの多様性を示すShannonの α 多様性はエンテロタイプ間で有意な群間差を認めた(p<0.01、1元配置分散分析)。特に、ET-B2群の参加者は最も低いシャノン指数を示した。エンテロタイプ間において、J-CHS、基本チェックリストのフレイル指標では、有意な群間差は認められなかった。一方、サルコペニアとエンテロタイプの間には統計的に有意な関連が認められた(p=0.014)。ET-B2群の15名(18.3%)がサルコペニア、2名(2.4%)が重度サルコペニアと分類された。2ステップ値、歩行速度ではエンテロタイプ間で有意な変化はみられなかったが、握力はエンテロタイプ間で有意に群間差を認め(p=0.034、Kruskal-Wallis検定)、post-hoc解析では、ET-P群がET-B2群より有意に高い握力を示した(p=0.0498)。SMIもエンテロタイプ間で有意に群間差を認め(p=0.040、Kruskal-Wallis検定)。post-hoc解析では有意差は得られなかったが、ET-P群のSMIはET-B2群より高い傾向を示した(p=0.0625)。サルコペニアを判別する多変量ロジスティック回帰モデルでは、年齢のみを共変量とした単純モデルではAUCは0.686であったが、年齢とET-B2を組み込んだ完全モデルでは、AUCは0.795と有意に判別性能が向上した(p=0.045、DeLong検定)。属レベルでの解析では明確な関連は認めなかった。縦断研究(Study 2)では145例中37例(25.5%)においてET-B2群の10例(29.4%)はET-B1群7例(20.6%)、ET-R群1例(2.9%)、ET-P群2例(5.9%)に変化しており、腸内細菌叢が経時的に変化することが示唆された。	
〔総 括(Conclusion)〕 腸内細菌叢の構成、特にB2型は日本人高齢者におけるサルコペニアと有意に関連していることが明らかになった。本研究の結果は、フレイルに対する新たなバイオマーカーおよび治療標的となる可能性を示唆するものであり、今後はより大規模な症例を対象とした縦断研究や介入研究を通じて、腸内フローラとサルコペニアとの関連を明らかにしていく必要がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 堀田 沙矢香				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	保 山 通 毅	男 子
	副 査	大阪大学教授	岡 田 誠 司	男 子
	副 査	大阪大学教授	川 崎 仁	男 子

論文審査の結果の要旨

サルコペニアは、加齢に伴う筋量・筋力の低下を意味し、介護前段階を意味するフレイルの主要な要因の一つである。近年、腸内細菌叢が宿主の筋力維持に寄与する可能性が報告されているが、高齢者において腸内細菌叢とサルコペニアをはじめとする身体機能との関連を明確に検討した研究は少なく、その機序は未だ十分に解明されていない。

本研究は、地域在住の日本人高齢者を対象に網羅的なフレイル指標を収集し、腸内細菌叢のクラスタリング指標であるエンテロタイプとサルコペニアとの関連を検討し、B2型エンテロタイプがサルコペニアと有意に関連することを明らかにし、握力および骨格筋指数との関連も見出した点は明確な新規性である。また、腸内細菌叢のエンテロタイプを縦断的に解析し、時間的に変動し得ることを示した点も学術的意義が高い。

本研究は、サルコペニアの成因解明に新たな視点を提供し、腸内細菌叢を標的としたサルコペニア予防・治療戦略の確立に寄与するものであり学位論文に値する。