The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	日本人成人双生児を対象とした腸内細菌叢と栄養素
Author(s)	冨澤, 理恵
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87716
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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　冨澤理恵　）	
論文題名	日本人成人双生児を対象とした腸内細菌叢と栄養素

論文内容の要旨

ヒトの腸内細菌は、1000種以上の100兆を超える微生物で構成され、宿主であるヒトの免疫系や代謝機能の制御に関連しており、多くの病気との関連が報告されている。腸内細菌叢に影響を与える要因には食事、ストレス、身体活動、薬物摂取、飲酒、喫煙習慣など様々な変容可能な環境要因と、遺伝、遺伝的変異、出産（分娩）方法、地理的影響、年齢など調整しにくい要因が挙げられる。

単一遺伝疾患以外の病気の感受性、能力、性格などのすべての人間の表現型は遺伝と環境の双方が関与している。また、日本人腸内細菌叢の特徴には、生体に有益な機能が外国よりも多く含まれると示唆されていることから、遺伝の影響を統制して、日本人の腸内細菌叢と関連する環境要因の精度の高い解明のために、日本人双生児を対象に調査研究を行った。

成人一卵性双生児男性56名28ペアを対象に、ペア内差に着目して、環境因子の感受性を検討する分析法を考案した。ペア内差が小さい菌は環境因子による影響を受けにくいと考え、*Lactobacillus*の１属のみが抽出された。これは幼少期に定着する属と言われており、この結果の理由の一つと考えられる。また肥満やメタボリックシンドロームとの関係について複数報告があるが、その結果は一致しておらず、本分析対象者のBMIの平均が23.4であり、これらを検証する結果にはならなかった。一方、ペア内差が大きい菌は環境因子による影響を受けやすいと考え、12属が抽出され、さらに５大栄養素摂取量との相関分析を行った。12属中、環境因子との関連報告があったのは4属のみであった。例えば、 *Bacteroides*は哺乳類の腸内共生菌の優勢菌である一方、日和見感染症の原因菌として作用する可能性が指摘されているが、生理機能は分かっていない。これは、難消化性のオリゴ糖を栄養分として分解し、フラクトオリゴ糖を食料資源として増殖を活性化することができるが、今回の結果では糖類摂取との関連は示されなかったものの、マウスを使った実験研究で報告されている通り、ビタミンA（本研究ではレチノール当量を用いた）と正の相関を示した。Bacteroides plebeius種は日本人の保有率が高いと言われ、海藻摂取との関連を示唆する報告があり、日本人を対象とした本研究結果の特徴となるかもしれない。また、*Lachnospira属*はたんぱく質、ナトリウム、鉄、ビタミンD、ビタミンB12と優位な相関があり、栄養素の影響を受けやすいかもしれない。

また、高血圧不一致の成人一卵性双生児52名26ペアを対象に、高血圧関連菌を特定し、これらの細菌が摂取栄養素と関連があるのかを調べた。日本人一卵性双生児が対象であるため、年齢、性別が完全に一致する2群間比較のみならず、遺伝の影響を制御するためのペア内差に着目することで、日本人の高血圧関連細菌と考えられる15属を抽出した。例えば、先行研究と同様に高血圧群で優位な存在比であった*Eubacterium rectale* グループは、ナトリウムをはじめに複数の摂取栄養素との有意な相関が示され、本属は栄養素の影響を受ける可能性が示唆された。

日本人の一卵性双生児ペア内の差分に着目することで、遺伝的影響を考慮して、日本人のヒト腸内細菌やそれと生活環境の影響との関連が検討できた。この結果の再現性・メカニズムについては、コホート研究や実験研究で検討する必要がある。また、反対に、コホート研究や実験研究で得た結果を双生児コホートで確認する可能性も考えられた。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　冨澤理恵　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	神出　計
	副 査　教授	木原　進士
	副 査　教授	竹屋　泰

論文審査の結果の要旨

ヒトの腸内細菌は、1000種以上の100兆を超える微生物で構成され、宿主であるヒトの免疫系や代謝機能の制御に関連しており、多くの病気との関連が報告されている。腸内細菌叢に影響を与える要因には食事、ストレス、身体活動、薬物摂取、飲酒、喫煙習慣など様々な変容可能な環境要因と、遺伝、遺伝的変異、出産（分娩）方法、地理的影響、年齢など調整しにくい要因が挙げられる。

単一遺伝疾患以外の病気の感受性、能力、性格などのすべての人間の表現型は遺伝と環境の双方が関与している。また、日本人腸内細菌叢の特徴には、生体に有益な機能が外国よりも多く含まれると示唆されていることから、遺伝の影響を統制して、日本人の腸内細菌叢と関連する環境要因の精度の高い解明のために、日本人双生児を対象に調査研究を行った。

成人一卵性双生児男性56名28ペアを対象に、ペア内差に着目して、環境因子の感受性を検討する分析法を考案した。ペア内差が小さい菌は環境因子による影響を受けにくいと考え、*Lactobacillus*が抽出された。これは幼少期に定着する属と言われており、この結果の理由の一つと考えられる。また肥満やメタボリックシンドロームとの関係について複数報告があるが、その結果は一致しておらず、本分析対象者のBMIの平均が23.4であり、これらを検証する結果にはならなかった。一方、ペア内差が大きい菌は環境因子による影響を受けやすいと考え、12属が抽出され、さらに５大栄養素摂取量との相関分析を行った。12属中、環境因子との関連報告があったのは4属のみであった。例えば、 *Bacteroides*は哺乳類の腸内共生菌の優勢菌である一方、日和見感染症の原因菌として作用する可能性が指摘されているが、生理機能は分かっていない。これは、難消化性のオリゴ糖を栄養分として分解し、フラクトオリゴ糖を食料資源として増殖を活性化することができるが、今回の結果では糖類摂取との関連は示されなかったものの、ビタミン群のレチノール当量と正の相関を示した。摂取栄養素と腸内細菌の関連は２段階で検討した。例えば、*Lachnospiraceae* UCG-008グループとSFA摂取量は個人データ分析ではrs = -0.34であり、ペア内差に着目した分析ではrs = -0.45と個人の結果よりも遺伝の影響を排除した時に強い負の相関を示した。この結果より、一卵性双生児ペア内差に着目した分析方法により、環境因子の感受性を特定する可能性が示唆された。さらに、環境因子との関連を個人とペア内差との２段階で検討することで、より精度の高い相関関係を導き出せる可能性が考えられた。

高血圧不一致の成人一卵性双生児52名26ペアを対象に、高血圧関連菌を特定し、これらの細菌が摂取栄養素と関連があるのかを調べた。年齢、性別が完全に一致する2群間比較だけでなく、ペア内差に着目することで、さらに遺伝の影響を除外することで、高血圧関連細菌と考えられる15属を抽出した。例えば、*Actinomyces*は、高血圧群で有意に観察され、先行研究と同様の傾向を示した。さらに本研究では統

計的に有意な結果ではなかったものの、先行研究と同様に、繊維摂取量が多いほど、*Actinomyces*の割合は低く、また*Actinomyces*は対照群で少ないことから、遺伝因子を制御しても、*Actinomyces*と血圧の関係性が証明された。

本研究成果は、双生児研究の手法を用い、遺伝の影響を受けない状況で摂取栄養素や最も頻度の高い慢性疾患である高血圧と腸内細菌の関連や具体的な菌群を同定し、示した非常にオリジナリティが高い研究である。また、本研究は適切な数理学的統計手法を用いてデータ解析が行われており、本研究から得られた知見は大変意義深いため、看護学博士の学位授与に値すると判断される。