

Study on gut microbiome and metabolome of Indonesian people in relation to dietary habits and metabolic diseases

タッタータ, パタナポン

<https://hdl.handle.net/2324/4496114>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (農学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	タッタータ パタナポン		
論文名	Study on gut microbiome and metabolome of Indonesian people in relation to dietary habits and metabolic diseases (食習慣や代謝疾患に関連したインドネシア人の腸内マイクロバイオームおよびメタボロームについての研究)		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 中山二郎
	副査	九州大学	准教授 田代幸寛
	副査	九州大学	准教授 善藤威史

論文審査の結果の要旨

腸内細菌は、菌体成分や代謝物を介して、宿主免疫系や内分泌系に作用し、肥満や2型糖尿病をはじめとする代謝疾患に関与するとされている。しかし、西欧人種と異なるインスリン生産能や感受性を有するアジア人において、近年の食の西欧化や現代化が、腸内細菌叢の変化をもたらし、それが肥満や2型糖尿病の罹患率増加を助長しているという説がある。本研究では、この仮説検証の一環として、東南アジアの発展途上国インドネシアの都市ジョグジャカルタにて、腸内細菌叢と肥満および2型糖尿病との関連性についての横断研究を行ったものである。

本研究は、2型糖尿病の指標である HbA1c が 6.5%以上の糖尿病患者 25 名および BMI>30 kg/m²の肥満患者 21 名を含む成人男性計 75 名を対象に、食事調査、投薬や健康状態の調査、および糞便の細菌叢と代謝物解析を行っている。糞便の細菌叢は 16S rRNA 遺伝子のアンプリコン解析、代謝物は定量 NMR 法により短鎖脂肪酸を中心に各種代謝物の定量的解析を行い、また LC-MS/MS によりヒト腸内の代表的な各種胆汁酸分子の定量解析を糞便サンプルを用いて行っている。そして、得られた細菌属組成データを用いて主成分分析を行い、調査した 75 名の細菌叢が *Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Romboutsia* 属の 3 属の存在比で特徴づけられることを示している。*Romboutsia* 属の多い細菌叢保有者には肥満患者が多く、保有細菌種の多様性が乏しく、dysbiosis (腸内菌共生バランス失調) の特徴を明らかにしている。*Bacteroides* 属の多い細菌叢保有者には2型糖尿病患者が多くなっていた。特に、*Bacteroides fragilis* が多いことを特徴として見出している。

食事調査は7日間の食事記録をもとに、栄養素を計算している。BMI と 3 大栄養素エネルギー摂取比の重回帰分析より、これら 75 名においては脂質の摂取比が BMI と有意に相関していることを示している。特に肥満者群では脂質の摂取比は 32% と BMI<25 kg/m²の標準体重者のグループの 26% に比べて有意に高いことを示している。そして脂質の摂取比と、上記の肥満患者の便中に多く検出された *Romboutsia* 属が正の相関関係にあることを示している。一方、脂質の摂取比は有益代謝物である酪酸の生産菌として知られる *Ruminococcaceae* 科や *Coprococcus* 属、*Oscillibacter valericienes* と負の相関関係にあることも示しており、高脂質食が細菌叢の変化をもたらし、抗肥満効果の知られる有益代謝物である短鎖脂肪酸の生産菌の腸内定着を阻害していることを示唆している。

便中胆汁酸については、健常者、肥満患者、2型糖尿病患者のそれぞれにおいて特徴的な組成を見出している。健常者においてはデオキシコール酸やリトコール酸のような二次胆汁酸が主体であるのに対し、肥満患者においてコール酸やケノデオキシコール酸のような一次胆汁酸が有意に多いことを示している。これは前段落に示した高脂質摂取下で減少する *Ruminococcaceae* 科の細菌が二

次胆汁酸生産に関わっていることに起因すると考えている。また、2型糖尿病患者において、肝臓における胆汁酸代謝や全身の糖・脂質代謝の調節に働くファルネソイド X 受容体 (FXR) に対するアンタゴニスト活性を有するタウロウルソデオキシコール酸 (TUDCA) 量が極端に少なくなっていることを示している。この TUDCA の枯渇は、2型糖尿病患者で顕著に増加している *B. fragilis* と相関しており、*B. fragilis* の有する TUDCA の脱抱合作用に起因していると推定している。また、抗糖尿病薬のメトフォルミン摂取被験者においては、*B. fragilis* の減少とともに TUDCA が通常レベルに戻ることも見出しており、メトフォルミンの抗糖尿病作用の機序の一つを確認している。

以上要するに、本研究は、アジアの発展途上国であるインドネシアにおける食と腸内細菌叢そしてその機能と代謝疾患との関連性について詳細に解析を行い、肥満患者や2型糖尿病患者にて腸内細菌叢や胆汁酸代謝が偏倚していることを見出したもので、腸内細菌学および食科学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。