

論文内容要旨

論文題目

肥満を伴う大腸腺腫患者における腸内細菌叢の解析

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座
氏 名： 堺 貴之

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景】世界的な大腸癌の増加の主因に肥満の増加がある。しかし肥満が大腸癌を導く機序は不明な点が多い。大腸癌の多段階の発育進展過程ごとに腸内環境は異なると報告されている。生活習慣が発癌に重要な影響を及ぼす大腸癌の前癌病変である大腸腺腫の発育進展に腸内細菌がどのように関与するかを解明することは重要である。そこで肥満を伴う大腸腺腫患者の腸内細菌叢の特徴を解析した。

【方法】2019 年 6 月から 2020 年 1 月に人間ドックで全大腸内視鏡検査を受けた 197 名を対象とした。全大腸内視鏡不完遂例や大腸切除歴といった既往がある対象者、降圧薬や血糖降下薬、脂質改善薬、制酸薬、利胆薬を服用中の対象者を除いた 111 名のうち、内視鏡的切除歴がなく大腸腺腫が指摘できなかった 66 名を対照群、大腸腺腫を指摘できた 37 名を大腸腺腫群とした。腹囲が男性で 85 cm 以上、女性で 90 cm 以上の対象者を内臓脂肪蓄積型肥満（Visceral Ob : visceral obese individuals）、それら未満を非肥満（Non-Ob）とした。便 DNA を用い、次世代シーケンサーによる 16S メタゲノム解析、droplet digital PCR (ddPCR)、PCR を行い、対照群および大腸腺腫群の Non-Ob、Visceral Ob の 4 群で比較した。

【結果】両群とも Visceral Ob では男性が多く、脂質や糖代謝異常、インスリン抵抗性を認めたが、両群の Visceral Ob 間でこれらに有意な差はなかった。Bray Curtis、菌数、Chao1、Shannon 指数は 4 群間で差はなかったが、大腸腺腫群の Visceral Ob で α 多様性が最も低かった。属レベルの占有率を比較すると、有意に大腸腺腫群で 26 属が高く、17 属が低かった。このうち大腸腺腫群の Visceral Ob では *Slackia* 属が低下しており ($p < 0.01$)、これは ddPCR による評価でも再現された。対象者を *Slackia* の占有率で四分位に分け多変量解析を行うと、他の四分位群と比した *Slackia* の第 1 四分位群は独立した大腸腺腫のリスク因子であった (3.57、95%信頼区間 1.19–10.7)。*Slackia* はエストロゲン様作用を持つ equol を産生する細菌の一つである。便中で、その還元酵素 tdr、ddr、dzt のいずれかを PCR で検出できた還元酵素陽性者の割合は大腸腺腫群の Visceral Ob で最も低く ($p = 0.04$)、多変量解析による大腸腺腫のオッズ比は *Slackia* も equol 還元酵素も陰性の対象者で 5.46 (95%信頼区間 1.35–22.0) と高かった。

【結論】肥満を伴う大腸腺腫患者で便中の *Slackia* は減少していた。この減少と equol 還元酵素の存在は大腸腺腫の発育進展に重要な役割を果たす可能性があることを初めて示した。

令和 4 年 12 月 19 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 堺 貴之

論文題目： 肥満を伴う大腸腺腫患者における腸内細菌叢の解析

審査委員：主審査委員 吉岡 孝志

副審査委員 飯野 光喜

副審査委員 山口 浩明



審査終了日：令和 4 年 12 月 19 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

世界的な大腸癌の増加の主因に肥満の増加がある。しかし肥満が大腸癌を導く機序は不明な点が多い。大腸癌の多段階の発育進展過程ごとに腸内環境は異なると報告されている。生活習慣が発病に重要な影響を及ぼす大腸癌の前癌病変である大腸腺腫の発育進展に腸内細菌がどのように関与するかを解明することは重要である。そこで堺氏は肥満に伴う大腸腺腫患者の特徴を解析した。

2019年6月から2020年1月に人間ドックで全大腸内視鏡検査を受けた197名のうち、全大腸内視鏡不完遂例・大腸切除歴といった既往のある対象者、降圧薬や血糖降下薬、脂質改善薬、制酸薬、利胆薬を服用中の対象者を除いた111名で、内視鏡切除歴がなくかつ大腸腺腫が指摘できなかった66名を対照群、大腸腺腫を指摘できた37名を大腸腺腫群とした。囲が男性で85 cm以上、女性で90 cm以上の対象者を内臓脂肪蓄積型肥満 (Visceral Ob)、それら未満を非肥満(Non-Ob)とした。便DNAを用い、次世代シーケンサーによる16S メタゲノム解析、droplet digital PCR(ddPCR)、PCRを行い、対照群および大腸腺腫群をNon-Ob、Visceral Obの4群で比較した。

両群ともにVisceral Obでは男性が多く、脂質・糖代謝異常、インスリン抵抗性を認めたが、両群のVisceral Ob間でこれらに有意な差はなかった。Bray Curtis、菌数、Chao1、Shannon 指数は4群間で差はなかったが、大腸腺腫症の α 多様性が最も低かった。属レベルの占有率を比較すると、有意に大腸腺腫症群で26属が高く、17属が低かった。このうち大腸腺腫群のVisceral ObではSlackia属が低下しており($p<0.01$)、これはddPCRによる評価でも再現された。対象者をSlackiaの占有率で四分位に分け多変量解析を行うと、他の四分位群と比したSlackiaの第I四分位群は独立した大腸腺腫のリスク因子であった(3.57、95%信頼区間1.19-10.7)。Slackiaはエストロゲン様作用を持つequolを産生する細菌の一つである。便中で、還元酵素tdr、ddr、dztのいずれかをPCRで検出できた還元酵素陽性者の割合は大腸腺腫群のVisceral Obで最も低く($p=0.04$)、多変量解析による大腸腺腫のオッズ比はSlackiaもequol還元酵素も陰性の対象者で5.46(95%信頼区間1.35-22.0)と高かった。

以上堺氏は、肥満を伴う大腸腺腫患者で便中のSlackiaは減少して、この減少とequol還元酵素の存在は大腸腺腫の発育進展に重要な役割を果たす可能性があることを初めて示した。

審査では、Slackiaが低下するのは、原因か結果か聞かれた。また、この結果を臨床に活かせるかも聞かれた。ただし、審査は問題なく、合格と認められた。