

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 渡 辺 彩 子

論 文 題 目

Studies on the prebiotic effect of 1-kestose on the physiology

(1-ケストース摂取による腸内環境の調節を介した生理作用に関する研究)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学	講師	北 浦 靖 之
委 員	名古屋大学	教授	吉 村 徹
委 員	名古屋大学	教授	堀 尾 文 彦
委 員	中部大学	教授	下 村 吉 治
委 員	名古屋大学	助教	大 島 健 司

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

腸内細菌叢と健康や疾患との関連性が、これまでの研究で指摘されてきている。たとえば、腸内において、腸管バリアを保護するとされるビフィズス菌が減少し、エンドトキシンが増加すると、インスリン抵抗性が発症すると報告されている。また、腸内での酪酸産生菌の低下は、2型糖尿病モデル動物および糖尿病患者で確認されている。そこで、本博士論文では、1-ケストースのプレバイオティクス効果が、腸内環境を変化させることで、健康や疾患に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。そのために、まず、1-ケストースによるビフィズス菌の増殖作用の閾値について検討した。さらに、2型糖尿病における耐糖能やインスリン抵抗性の発症の緩和、また肥満におけるインスリン抵抗性の抑制作用が、1-ケストースにあるかどうかを調べた。ここで述べるプレバイオティクス効果とは、宿主にとって有益な腸内細菌叢を刺激・活性化し、宿主の健康上の利益をもたらすものと定義されている。また、インスリン抵抗性とは、血中インスリンに応答して、血中グルコースの細胞内取り込み、および、内因性グルコース産生の阻害の両方の能力の低下として定義される。

本博士論文では、1-ケストースの摂取による、ラット盲腸内のビフィズス菌量を増加させる閾値を決定し、また、1-ケストースが2型糖尿病モデルラットおよび食餌誘導性肥満ラットに与える影響を調べ、さらに、従来の治療法と腸内細菌への介入を併用した新しい治療法を提案している。まず、ラットに1-ケストースを0~0.3%含む食事を4週間与えた結果、0.3%の1-ケストース食を与えたラットの盲腸内容物において、ビフィズス菌属のレベルと総腸内細菌数が有意に増加した。2型糖尿病ラットに1-ケストース含有食餌を16週間与えた結果、インスリン抵抗性や高血糖の発症が遅延し、盲腸内で酪酸濃度が高く、酪酸産生菌、*Anererostipes* 属の占有率が高いことが示された。また、高脂肪食とともに1-ケストース含有水を19週間与えたラットにおいて、空腹時血漿インスリン濃度を低下させたことから、インスリン抵抗性の抑制が示唆され、脂肪組織での炎症性サイトカインの mRNA 発現、腸内細菌叢、短鎖脂肪酸濃度の変化を伴うことが示された。これらの結果から、1-ケストースのプレバイオティクス効果に関して、次のように示唆される；第一に、ラットにビフィズス菌活性を誘導する食餌中の1-ケストースの最小効用量は、おそらく食餌中の重量で0.3%と低い。第二に、短鎖脂肪酸、具体的には酪酸の変化は、2型糖尿病ラットにおける耐糖能の悪化の抑制に作用したと考えられる。第三に、1-ケストースは、肥満ラットの盲腸内の短鎖脂肪酸濃度を、対照群と同レベルにすることで、インスリン感受性を増加させた可能性がある。2型糖尿病と肥満の両方において、1-ケストース摂取が、腸内細菌叢の変化、すなわち酪酸産生菌の増加が深く関連していると考えられる。このことから、腸内細菌との関連が言われている疾患からの回復には、腸内細菌叢への介入を行うことが重要であると思われる。

論文審査の結果の要旨

そこで、本博士論文では、従来の治療法と腸内細菌への介入を併用した新しい治療法を提案している。腸内細菌叢の回復力（レジリエンス）は健康な腸内細菌叢の特徴である。ヒトの疾患と腸内細菌叢との関連性が認識されるようになってきたため、生活習慣の介入以外にも、プロバイオティクス、プレバイオティクス、糞便移植など、腸内細菌叢の回復力を高めるための腸内細菌叢介入が、臨床で行われるようになってきた。本博士論文では、まず、腸内細菌の介入が、腸内細菌叢の回復力を高め、宿主の健康に影響を与えることを示すエビデンスを概説し、そして、腸内細菌叢と宿主の回復力の両方が、健康には重要であることを強調する「共回復力（コレジリエンス）」の考え方が提言されている。さらに、疾病状態からの回復において、新しい考え方である「共回復力（コレジリエンス）」の重要性を提唱した点で、従来の治療の考え方からのパラダイムシフトに貢献するものである。「共回復力（コレジリエンス）」の臨床での応用は、私たちの身体と腸内細菌叢を共にケアすることで、私たちの健康を増進させるのに役立つ。宿主と腸内細菌の相互作用について、つまり、従来の医療と腸内細菌への介入の併用については、まだエビデンスは少ない。そのため、今後は、この「共回復力（コレジリエンス）」の提案に基づいて、医薬品と 1-ケストースの相互作用を、動物病理モデルや臨床試験で検討する必要がある。このような「共回復力（コレジリエンス）」という考え方は、私たちの健康維持に貢献するために必要なものとなると期待できる。世界的に疾患による負担が深刻化しているため、今後も生活習慣病の予防・治療の必要はますます伸びると考えられる。1-ケストースを、動物実験から臨床までに発展させることは、さまざまな疾患における負担を軽減することに影響を与える可能性がある。

以上のように、本博士論文は、1-ケストースのプレバイオティクス効果に新たな知見を加え、宿主と腸内細菌叢がどのように共生的に健康に影響を与えるのかという理解を深めることに貢献し、疾病状態からの回復において、新しい考え方である「共回復力（コレジリエンス）」の重要性が提案されている。2型糖尿病と食事誘導性肥満ラットを用いた実験から得られた知見は、腸内環境で得られる指標がインスリン抵抗性の発症の可能性および実際の発症を予測するために使用できる可能性を示している。本博士論文は、新規性、独自性が認められ、当該分野における高度な学術価値を有し、大きく貢献するものことから、審査委員会は、本論文が博士（農学）の学位授与に十分な価値があると判断し、合格と判定した。