

一般演題 B-11

Lactobacillus gasseri OLL2716 含有ドリンクヨーグルト摂取が
アスピリン起因性小腸粘膜傷害に及ぼす影響の検討The effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716
on aspirin-induced small bowel injuries○田村 明¹, 鈴木孝良², 浅見幸夫¹, 峯 徹哉², 高木敦司²¹株式会社明治 乳酸菌研究所, ²東海大学医学部内科

【目的】脳血管障害や心疾患発症の予防、関節痛の治療に使用される低用量アスピリンの服用者は増加傾向にあり、それに伴うアスピリン起因性消化管粘膜傷害が問題となっている。アスピリン起因性胃粘膜傷害に対してはプロトンポンプインヒビターの投与等治療法が確立している。一方、小腸粘膜傷害について粘膜保護剤やプロスタグランジン製剤の効果が検討されているが、有効性や副作用等の問題により治療法は未だ確立されていない。アスピリン起因性小腸粘膜傷害の発生因子の1つに小腸内の細菌、特にグラム陰性菌が影響していることが報告されている。*Lactobacillus gasseri* OLL2716 (OLL2716 乳酸菌) は耐酸性に優れた乳酸菌であることから、小腸に生きて到達し、細菌叢を改善することが期待される。そこで、OLL2716 乳酸菌がアスピリン起因性小腸粘膜傷害に及ぼす影響を明らかにするため、二重盲検法にて比較検討を行った。

【方法】何らかの理由でアスピリンを1か月以上服用している被験者61名を2群(プラセボ群, OLL2716 乳酸菌群)に分け、OLL2716 乳酸菌群にはOLL2716 乳酸菌を含むドリンクヨーグルトを、プラセボ群にはプラセボドリンクヨーグルトを1日2本6週間摂取させた。摂取前後でカプセル内視鏡による小腸粘膜傷害の診断、および消化器症状問診票(GSRS)を実施した。また、作用機序の検討として *in vitro* でOLL2716 乳酸菌の胆汁酸耐性を評価した。

【結果】OLL2716 乳酸菌を含むヨーグルト摂取後の小腸粘膜傷害病変数は摂取前と比較して有意に低下した。一方、プラセボ群の摂取前後に統計学的な有意差は見られなかった。GSRSにおいて、OLL2716 乳酸菌群で有意な改善が認められた。さらに、GSRSの下位尺度の解析にてOLL2716 乳酸菌を含むヨーグルトの摂取により、酸逆流・腹痛といった上部消化管症状に加え、消化不良・便秘といった下部消化管症状の改善が認められた。*in vitro* の検討では、他の乳酸菌と比較して、OLL2716 乳酸菌の胆汁酸耐性は高かった。

【考察】以上の結果から、OLL2716 乳酸菌を含むドリンクヨーグルトはアスピリン起因性小腸粘膜傷害を抑制すること、消化管の自覚症状を改善することが明らかとなった。その作用機序については、OLL2716 乳酸菌の高い胃酸耐性および胆汁酸耐性から下部消化管に生きて到達し、腸内細菌叢を改善した可能性が考えられた。

一般演題 B-12

腸内細菌叢の骨代謝や骨折リスクへの影響

Effect of gut microbiota on the bone metabolism and fracture risk

○尾崎大也¹, 久保田亮平¹, 前野卓也², 仁杉直子³¹ 武蔵浦和整形外科内科クリニック, ² ムサシ薬局,³ ミューズ皮膚科ペインクリニック

【目的】腸内細菌の一部がビタミン K を産生することが知られており, 骨代謝との関連が示唆されている. FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool) は WHO が開発した骨折リスク予測ツールであり, 年齢, 性別, 体重, 身長, 喫煙, 飲酒などの 12 項目により, 10 年以内の骨折発生リスクを算出する. 我が国の骨粗鬆症ガイドラインでは 15% 以上が治療開始基準として記載されている. 今回は腸内細菌叢の組成と FRAX[®] を中心に骨粗鬆症, 骨折のリスク等との関連性を調査した.

【方法】対象は平均 62.9 歳の閉経後女性 38 症例. 骨密度 (前腕 DEXA 法), 血中 (Ca, P, ビタミン D, ビタミン K 分画, ucOC), 腸内細菌叢検査 (次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA 解析), FRAX 値を測定し比較検討した.

【結果】FRAX 値は平均 8.46% であり, 38 症例中 11 例で骨折の既往を認めた. *Bacteroides* 属は平均 23.73% であった. 24% 以上を高率群, 24% 未満を低率群とすると, それぞれのビタミン K2 値は, 0.105, 0.051 ng/mL であり, *Bacteroides* 属高率群では有意に高かった ($p=0.007$). また, それぞれの骨折罹患率は 9.5%, 52.9% と, *Bacteroides* 属低率群では骨折罹患率は有意に高く, オッズ比は 10.89 で, 骨折既往のリスク比は 5.6 倍高かった.

Firmicutes 門 の *Lachnospiraceae* 科, *Blautia* 属, *Ruminococcaceae* 科, Actinobacteria 門 の *Bifidobacterium* 属の割合は, それぞれ平均 25.60%, 7.66%, 13.47%, 4.30% であった. それぞれの平均値より高値を高率群, 低値を低率群とすると, *Lachnospiraceae* 科, *Blautia* 属, *Bifidobacterium* 属では高率群において FRAX 値は有意に低かった ($p=0.048, 0.001, 0.047$). それに対して, *Ruminococcaceae* 科では高率群において, FRAX 値は有意に高かった ($p=0.026$).

【考察】*Bacteroides* 属などの一部の腸内細菌叢が骨折のリスクに関与していることが示唆された. 腸内細菌叢を利用した骨粗鬆症や骨折予防の新たな治療が期待される.

一般演題 B-13

腸内細菌叢の安定性 / 不安定性と生活習慣の関連

Stability/instability of human gut microbiota and lifestyle factor

○竹田 綾¹, 渡辺論史¹, 栗山 実¹, 宇野毅明², 沢井 悠¹¹株式会社サイキンソー, ²国立情報学研究所

【目的】 次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA メタゲノム解析手法が確立されて以来, 世界中でヒト腸内細菌叢の大規模コホート研究が行われている。日本国内においても報告例が増え, 腸内細菌組成の個人差が明らかにされつつある。一方, 腸内細菌組成の経時的変化については, まだ報告例が少なく, 特に様々な生活習慣の変化を伴う多様なコホートの腸内細菌叢を縦断的に分析した例は少ない。腸内細菌叢の個人内の変動は, 個人間の違いを超えない程度に安定しているとする報告が多い。腸内細菌叢の不安定性は炎症性腸疾患の診断バイオマーカーとしても注目されている。そこで本研究では, 日本人における腸内細菌叢の安定性 / 不安定性の分布を明らかにし, 特徴付けを行うことを目的とした。

【方法】 ウェブサービスを介して集めた日本人のオンラインコホートのうち, 複数回受検した 444 名の糞便試料と生活習慣アンケートを解析対象とした。複数時点間の菌叢の変化は, (1) マンハッタン距離および Jaccard 類似度を用いた評価方法と, (2) 各常在菌の存在割合の変化値による評価方法, を用いて分析した。菌叢の変化の各指標と生活習慣アンケートの回答値との相関を分析した。

【結果】 マンハッタン距離を指標とした分析の結果, 菌叢が検査時点間で一定距離以内の変化しか示さない群を特定でき, それ以外の群では距離の個人差が大きいことが分かった。そこで, 特徴のある菌種の Jaccard 類似度を指標として, 菌叢が検査時点間で類似している者を安定群, それ以外を不安定群として, それぞれの生活習慣を比較分析した結果, 不安定群は, 食事の嗜好性や排便習慣, メンタルストレスに特徴がみられた。各常在菌の存在割合の変化値を指標とした分析の結果, ベースの存在割合に比して変化率の大きな菌と, 変化率の小さな菌を特定できた。生活習慣アンケートの回答値との相関分析の結果, 変化しやすい菌と関連する生活習慣を見出すことができた。

【考察】 オンラインコホートを縦断的にサンプリングすることにより, 腸内細菌組成の安定性 / 不安定性の特徴を明らかにすることができた。個人の腸内細菌組成は高度に個別化されているだけでなく, 経時の変化にも個別化された特徴があることが示された。これらの知見は, 腸内細菌叢の変化を健康状態の変化に結びつけようとする際に, 経時的変化の指標も考慮する必要があることを示唆している。