

# 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

## 分担研究報告書

### 長期観察地域コホートにおける感覚機能異常の実態調査に関する研究

研究分担者 水上浩哉 弘前大学医学研究科 分子病態病理学講座・教授

#### 研究要旨

一般住民における糖尿病性神経障害の早期病変である小径神経障害は非糖尿病症例では酸化ストレスが、空腹時高血糖では代謝性エンドトキセミアが関連する可能性がある。その結果に関連して、長期観察地域コホートにおける感覚機能異常の実態調査において腸内細菌叢、口腔内細菌叢の変化を評価し、小径神経障害における細菌叢の変化を明らかにした。

#### A. 研究目的

小径神経障害の促進、原因因子を地域住民の健康診断を利用して明らかにする。

#### B. 研究方法

2018年度岩木健康増進プログラムの参加者1056症例を対照とした。正常耐糖能789症例、空腹時高血糖 137症例、2型糖尿病75症例であった。小径神経機能検査であるPINT検査を行い、血液学的検査、理学的所見、次世代シーケンサーにより解析された口腔内細菌叢、腸内細菌叢割合との相関を検討した。

#### （倫理面への配慮）

対象患者には、書面による同意を取得した。

#### C. 研究結果

2018年症例においても既報と同様にPINT値が高い症例（0.15mA以上）では低い症例（0.1mA以下）に比し、BMI、腹囲、収縮期

血圧、HbA1cが有意に高値であった。これら症例において、口腔内細菌叢とPINT値について $\alpha$ 多様性をShannon index, Chao 1 indexで、 $\beta$ 多様性を主座標分析で解析したが、有意な関連は認められなかった。一方で、腸内細菌叢とPINT値について同様な解析を行ったところ、 $\alpha$ 多様性、 $\beta$ 多様性ともにPINT値で有意な違いが認められた。そこで、1%以上の割合を示す細菌18属について割合変化を評価したところ、Bacteroides属がPINT高値群で有意に減少していた（11.3 ± 7% vs. 10 ± 6.7%,  $p = 0.001$ ）。Bacteroides属との相関を示す臨床血液因子を多変量解析で解析したところ、年齢とPINT値が有意に相関していた（年齢： $\beta = -0.08922$ ,  $p = 0.0342$ 、PINT値： $\beta = -0.08922$ ,  $p = 0.0258$ ）。HbA1cなどの代謝因子、または年齢を合致させた症例で検討しても、PINT高値群でBacteroides属の割合は有意に減少していた。

#### D. 考察

これまでの結果ではリポポリサッカライド結合タンパク質が小径神経障害の促進因子であると考えられ、生体内の細菌叢の変化、特にグラム陰性桿菌の変化が小径神経障害の進展に関与する可能性が予想されていた。今回の結果では、口腔内細菌叢の変化は小径神経障害とは関連しないこと、その一方で腸管細菌叢の変化についてはグラム陰性桿菌であるBacteroides属の割合が減少するということを明らかにした。Bacteroides属の割合の減少は、2型糖尿病そのものでも多くの論文で報告されている。また、小規模の検討でも、進行期の糖尿病性神経障害でもBacteroides属の割合の減少は報告されている。今回の結果からは、糖尿病、境界病変の有無とは独立してBacteroides属の割合の減少が小径神経障害で認められることを明らかにした。その意義については不明であるが、Bacteroides属が放出するリポポリサッカライドは抗炎症作用をもつことが知られている。PINT高値の症例でBacteroides属の割合が減少することにより、相対的に軽度の全身炎症が惹起されている可能性は否定できない。動物モデルを用いたさらなる研究が期待される。

## E. 結論

生活習慣に介入し、糖代謝、腸内細菌叢を改善することは小径神経障害の進展阻止に重要である可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

## 2. 学会発表

なし。

## H. 知的財産

なし