

高度肥満や糖尿病、がんに対する外科的および薬物による治療の効果と腸内細菌叢の関係

○前原喜彦^{*1}

池田哲夫^{*2}

庄司文裕^{*3}

1. 公立学校共済組合九州中央病院
2. 福岡歯科大学内視鏡センター
3. 国立病院機構九州がんセンター

略歴：

a. 出生年・地

昭和28年(1953年)・長崎県島原市

b. 最終学歴

昭和52年(1977)3月26日 九州大学医学部 卒業

昭和58年(1983)3月26日 九州大学大学院医学系研究科 修了(医学博士)

c. 主な職歴

昭和52年(1977)4月 九州大学第二外科入局

昭和60年(1985)1月 九州大学助手(腫瘍センター)

平成元年(1989)4月 九州大学助手(第二外科)

平成3年(1991)7月 九州大学講師(第二外科)

平成7年(1995)4月 Harvard Medical School へ留学

平成11年(1999)6月 九州大学大学院消化器・総合外科(第二外科)助教授

平成14年(2002)10月 九州大学大学院消化器・総合外科(第二外科)教授

平成23年(2011)10月 第22期日本学術会議会員

平成24年(2012)4月 九州大学病院救命救急センターセンター長(併任)

平成25年(2013)5月 九州大学病院小児救命救急センターセンター長(併任)

平成26年(2014)4月 九州大学病院集中治療部部長(併任)

平成26年(2014)10月 第23期日本学術会議会員

平成27年(2015)10月 九州大学大学院医学研究院主幹教授

平成30年(2018)4月 公立学校共済組合九州中央病院院長

平成30年(2018)4月 学校法人福岡学園福岡歯科大学客員教授

平成30年(2018)4月 九州大学名誉教授

平成30年(2018)4月 九州大学客員教授

d. 主な研究テーマ

- ・ 消化器癌発生・進展の分子機序
- ・ 癌化学療法
- ・ 腸内細菌叢

e. 主な受賞

昭和63年度 工藤学術財団褒章 受賞

平成22年度・24年度～28年度 九州大学研究活動表彰 受賞

平成30年度 第24回日本癌治療学会中山恒明賞 受賞

要約：

(はじめに)

Dysbiosis は様々な疾病の発生や進展に大きく関わっていると言われている。WHO は 2011 年以降、喫煙、過度の飲酒、不健康な食生活、運動不足や大気汚染などによって引き起こされる、がん、糖尿病、循環器疾患、呼吸器疾患などの慢性疾患を non-communicable diseases (NCDs：非微生物性疾患) と位置づけ世界各国へ強く制御を呼びかけている。現在、世界中で 4100 万人が NCDs で死亡し、全死因の 71% にものぼる。NCDs の原因と記された事項は、どれも dysbiosis と密接な関係が指摘されており、NCDs は non-communicable だけではなく、communicable の要因も含んだ疾患と位置づけられるものと考えられる。

我々は、外科領域で遭遇する疾患として、高度肥満や糖尿病、がんの患者さんにおいて、介入施行した治療の経過における腸内細菌叢の変化を解析し、シンバイオティクス投与による病態の改善効果について検討を進めているので報告する。

(方法と結果)

1. 糖尿病を合併する高度肥満症の患者さんに Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) を行った (n=28)。術前、術後 2 週、1 カ月、3 カ月、6 カ月後に糞便を採取し、腸内細菌叢および一次胆汁酸、二次胆汁酸を解析した。術後、肥満症や糖尿病の病態改善が認められた。総細菌数は健常人に比べ低いままであったが、 α 多様性の上昇と Rikenellaceae、Christensenellaceae や *Akkermansia* の占有率の増加を認めた。

さらに、一次胆汁酸と二次胆汁酸の減少、一次胆汁酸 / 二次胆汁酸比の著明な減少を認めた。

糖尿病を合併する高度肥満患者に対して、LSG は病態を改善する有効な外科的治療法であり、同時に消化運動機能の向上と dysbiosis の部分的な改善効果も伴っていた。

現在、LSG を施行した糖尿病を合併する高度肥満患者さんを対象に、シンバイオティクス摂取による dysbiosis 改善効果について、二重盲検かつ無作為化比較研究を実施している。

2. 進行・再発非小細胞肺癌患者に対する immune checkpoint inhibitor (ICI) 治療によるレスポンドー群 (n=17) と非レスポンドー群 (n=11) における、ICI 治療中の腸内細菌

菌叢を解析した。レスポンド群の腸内細菌叢は非レスポンド群と比較して、有意に α 多様性が高く、 β 多様性が低かった。レスポンド群では *Blautia* が優位に多く認められ、非レスポンド群では RF32 目に属する未同定分類群が有意に多かった。

ICI レスポンド群の腸内細菌叢は、個体内で細菌叢を構成する菌種数は多く、個体間では類似性が高いと考えられる。ICI の効果には *Blautia* や RF32 目未同定分類群などの腸内細菌が関与している可能性がある。

現在、進行・再発非小細胞肺癌で ICI 治療を施行する患者さんを対象に、シンバイオティクスを摂取することによる腸内細菌叢の改善効果と、ICI 治療効果の関係について検討を進めている。

3. 他施設からの、外科領域におけるシンバイオティクス摂取と様々な病態の改善効果に関する研究成果について紹介する。

(まとめ)

臨床症例において、様々な疾病の治療による効果および病態の改善作用と、腸内細菌叢の関係を解析することで、腸内細菌叢の役割とシンバイオティクス摂取の意義が明らかとなる。

Relationship between gut microbiota and clinical efficacy of surgical or pharmaceutical therapies on severe obesity, diabetes mellitus or cancer, and the impact of synbiotic interventions

○ Yoshihiko Maehara*¹

Tetsuo Ikeda*²

Fumihiko Shoji*³

1. Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers
2. Center of Endoscopy, Endoscopic Therapy and Surgery, Fukuoka Dental College
3. National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

Brief curriculum vitae:

Yoshihiko Maehara, MD, PhD, FACS

Director

Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

Abstract :

(Introduction)

Dysbiosis is considered to be deeply involved in the development and progression of various diseases. Since 2011, the World Health Organization (WHO) has strongly promoted the management of cancer, diabetes, circulatory and respiratory diseases, and other chronic diseases caused by such factors as smoking, excessive alcohol consumption, unhealthy eating habits, inadequate exercise, and ambient air pollution by positioning them as non-communicable diseases (NCDs) across the world. At present, 41 million people annually die of NCDs worldwide, and NCDs account for 71% of all causes of death. All of the above etiological factors of NCDs have been pointed out to be closely related to dysbiosis, suggesting that NCDs are not only positioned as non-communicable diseases, but that they also have a communicable element.

We have analyzed changes in the gut microbiota of patients with severe obesity, diabetes, or cancer, which are diseases encountered in the field of surgery, during the course of interventional treatment to investigate the improving effect of synbiotic administration on the disease condition.

(Methods and Results)

1. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) was performed in severely obese patients with diabetes (n=28). Feces was collected before LSG, and at 2 weeks, 1 month, 3 months, and 6 months after LSG, and the gut microbiota, primary bile acids (BAs), and secondary BAs were analyzed. After LSG, the condition of both obesity and diabetes improved. Although the total bacterial count remained low compared to healthy

individuals, relative increases in α -diversity and the abundance of Rikenellaceae, Christensenellaceae, and Akkermansia were observed.

In addition, decreases in primary and secondary BAs and a marked decrease in the primary/secondary BA ratio were observed.

LSG is an effective surgical treatment to improve the disease condition of severely obese patients with diabetes, and is also associated with improvement in digestive motility and dysbiosis.

Now, a double-blind, randomized, controlled study to investigate the improving effect of synbiotic intake on dysbiosis is currently ongoing in severely obese patients with diabetes who have undergone LSG.

2. The gut microbiota of patients with advanced/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy was analyzed in the groups of both responders (n=17) and non-responders (n=11) to ICI therapy. The microbiota in the responder group demonstrated significantly higher α -diversity and lower β -diversity compared to the non-responder group. *Blautia* was dominantly abundant in the responder group, while unclassified bacteria belonging to the RF32 order (Alphaproteobacteria) were significantly more abundant in the non-responder group.

It is considered that the gut microbiota in the ICI responder group is composed of many bacterial species and similar among individuals. The gut microbes, such as *Blautia* and unclassified RF32 bacteria may contribute to the effect of ICI.

Now, a study to investigate the relationship between the improving effect of synbiotic intake on the gut microbiota and the effect of ICI therapy is currently ongoing in patients with advanced/recurrent NSCLC receiving ICI therapy.

3. Study results of other facilities on the improving effect of synbiotic intake on various disease conditions in the field of surgery will also be introduced here.

(Conclusion)

By analyzing the relationship between the effect of surgical or pharmaceutical therapies on various diseases and improvement of the disease condition and the gut microbiota in clinical cases, the role of gut microbiota and the significance of synbiotic intake will be clarified.