

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | A. YASMIN S.   |
| 授与した学位  | 博士   |
| 専攻分野の名称 | 栄養学  |
| 学位授与番号  | 博甲第147号  |
| 学位授与の日付 | 令和4年3月24日  |
| 学位論文の題目 | Protein-Energy Nutritional Status and Gut Microbiota |
| 学位審査委員会 | 主査 入江 康至 副査 山下 広美 副査 田中 晃一 副<br>査 住吉 和子 副査 高戸 仁郎     |

## 学位論文内容の要旨

超高齢化社会における栄養の問題は、健康寿命を延ばすために重要である。高齢者は栄養失調の割合が高く、血清アルブミン値は栄養失調の指標などとして、高齢者にとって重要な役割を果たしてきた。タンパク質エネルギー恒常性は、健康的な老化の主要な決定要因である。タンパク質エネルギー栄養失調は、サルコペニアの発症の1つの主要なリスクでもある。食事性タンパク質と負荷運動は、骨格筋の維持に相乗効果をもたらすが、高齢者は「同化抵抗」を示すという証拠がある。したがって、推奨される1日のタンパク質量は高齢者の方が多い。腸内細菌叢は、多くの想定される同化抵抗のメカニズムに関係している。老化は腸内毒素症および上皮密着結合の完全性の喪失に関連しているため、腸内細菌叢がサルコペニアに寄与する可能性があるという推測が高まっている。これは、腸の透過性を高め、内毒素血症をきたすことに関係する。腸内細菌叢とタンパク質エネルギー栄養状態との関連を分析するためにヒトについて行われた研究は多くない。そのため、日本では高齢者を対象に、米麹甘酒の前後の腸のプロファイルを分析するための調査を実施し、副論文とした。

たんぱく質の不足は発展途上国で蔓延している。彼らの食事のほとんどは、でんぷん質の主食と栄養価の低い動物性食品である。インドネシアのパプア地域の先住民族はサゴを主食とし、少ないタンパク質摂取量の食生活を送ってきた。同じ民族で、十分なタンパク質摂取量を持つ米を主食とする人々も存在する。たんぱく質の摂取量が少ないサゴを消費する人々は明らかに健康に見えるが、彼らの健康状態に関するデータは無い。そのため、タンパク質摂取量が少ないサゴ食の成人と、タンパク質摂取量が十分な米食の成人の2つのグループについて調査を行った。タンパク質エネルギー栄養状態を分析した結果、両群の体組成と血清アルブミン値に有意差がないことを示した。サゴ群のタンパク質摂取量は0.35g/kg/dだったが、米群のタンパク質摂取量は0.66g/kg/dだった。両群の血清アルブミン値は正常範囲内だった(サゴ:4.0g/dL、米:4.1g/dL)。多変量解析では、両群のアルブミンに異なる予測因子が示された。これは、サゴ

群に適応メカニズムがあったことを示唆する。長期的な低タンパク質摂取への適応機構として、吸収後の全身タンパク質と基礎タンパク質合成を維持しながら、タンパク質代謝回転（タンパク質合成、アミノ酸酸化、タンパク質分解）が減少していると仮定した。より低いMCVレベルは、サゴ群における適応メカニズムの誘発因子であった。基礎代謝率は、肝臓脂肪の増加を通じて内臓脂肪に影響を与え、次に、内臓脂肪は、鉄血清を減少させることによってMCVレベルを低下させ、MCVレベルの低下は、アルブミンの適応メカニズムを誘発して、アルブミンを正常範囲内に維持するという作業仮説を提唱した。

日本の高齢者を対象とした介入研究では、米麹甘酒を6週間使用すると、中高年の便秘群の便秘症状（BSS および CAS）は改善されるが、非便秘群では改善されなかった。米麹甘酒は、デスルフォビブリオ菌を減少させ、ビフィズス菌を増加させ、アッカーマンシア菌を増加させることにより、腸内毒素症を改善するプロバイオティクスとして機能することができる。炎症を抑えると腸の機能が改善され、エネルギータンパク質の栄養状態が改善された。

これらの調査結果から、腸内細菌叢のプロファイルを変更することにより、高齢者の栄養失調のリスク増大を防ぐことが考えられた。デスルフォビブリオ菌、アッカーマンシア属菌、ビフィズス菌、ユーバクテリウム菌、コリンセラ菌などの腸内細菌叢のプロファイル解析が勧められる。高齢者のエネルギータンパク質の栄養状態を維持する上でこれらの腸内細菌叢の役割としては、結腸細胞のエネルギー源の増加、結腸でのタンパク質の取り込みの強化、および結腸の炎症環境の低下が考えられた。

### 主業績

|      |   |
|------|---|
| No.1 |   |
| 論文題目 | Protein-Energy Nutritional Status of Moderately Low Protein Intake-Sago Diets Compared to Sufficiently Protein Intake-Rice Diets in Well-Nourished Lowlanders in Papua, Indonesia |
| 著者名  | A.Yasmin Syauki, Aki Ogawa, Uli Rina Pelegia Simanjuntak, Ingrid Gloria Mangiwa, Miki Doi, Suzumi Kageyama, Rikako Inoue, Nurpudji A. Taslim and Yasuyuki Irie                    |
| 発表誌名 | F1000Research 2022, 11:138  |

### 副業績

|      |   |
|------|---|
| No.1 |   |
| 論文題目 | 中高年者における米麹甘酒摂取に伴う腸内環境と排便の変化   |
| 著者名  | 井上里加子, 綾部誠也, 平松智子, 佐藤ゆかり, 小川亜紀, 土井美希,<br>Syauki A. Yasmin, 影山鈴美, 瀬戸千尋, 角田光男, 住吉和子, 入江康至 |
| 発表誌名 | 臨床栄養学会, vol.42, no.1, pp.54-65, 2020  |
| No.2 |   |
| 論文題目 |   |
| 著者名  |   |
| 発表誌名 |   |

### 関連業績

|      |  |
|------|--|
| No.1 |  |
| 論文題目 |  |
| 著者名  |  |
| 発表誌名 |  |

## 論文審査結果の要旨

申請者は、超高齢化社会において極めて重要な問題となるタンパク質エネルギー栄養状態と腸内細菌叢の関係について研究し報告を行った。

主論文では、インドネシア・パプア州で、サゴヤシ澱粉を主食とし、WHO の報告に基づく最小タンパク質必要量を下回る低タンパク質摂取量の食習慣を持ちながら、健全な外見を持つ先住民族の被験者群について、体組成、筋力、血液検査、食事調査および腸内細菌叢解析を行い、同じ民族で成人後に適度な蛋白質摂取量を伴う米食に移行した被験者群と比較しつつ報告した。その結果、体組成、筋力、血液検査では両群に差は見られず、タンパク質エネルギー栄養失調(PEM)は起こっていないことが明らかとなった。腸内細菌叢では、低タンパク質食を摂取させた動物実験と同様の变化など、一部の細菌で両群に差異が見られたが、両群ともに、PEM を発症した日本人高齢者で見られるような、ディスバイオーシス（腸内細菌叢の乱れ）を示唆する変化は認められなかった。

副論文では、地域在住の日本人高齢者においてよくみられる便秘症が米麴甘酒の習慣的摂取によって改善することを見出し、これが腸内細菌叢のディスバイオーシス改善と同時に起こることを示した。また、共同研究者土井美希の修士研究「入院高齢者の米麴甘酒摂取による栄養状態と腸内環境への影響」においても特にデータ解析の部分で重要な役割を果たし、PEM を発症している入院高齢者において、甘酒がディスバイオーシスを改善し、同時に血清アルブミン値の改善や、高齢者の重要な栄養指標である GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) の改善をもたらすことを見出した。

高齢者の健康上重要な課題である PEM に対し、高齢者における「タンパク質の同化抵抗」を前提に、タンパク質摂取を増やすことが対策の中心とされているが、臨床現場では必ずしも有効に機能しているとは言い難い。本研究は、最小タンパク質必要量を下回る低タンパク質摂取量の食習慣を持ちながら、外見上も検査所見上も健康な先住民族について報告し、タンパク質エネルギー栄養状態にはタンパク質摂取量だけではなく腸内細菌叢の状態が重要であることを示唆し、上記課題に対する新たな対応策作成の一助となることが期待される。このように、本研究は学術的にも社会的にも重要な研究であると考え、博士後期課程学位本審査に値するものであると判断する。