



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1686号
学位記番号	第1203号
氏名	金井 文
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	Meta-analysis of increased bifidobacterial through inulin consumption (イヌリンによるビフィズス菌数増加に関するメタアナリシス) Nagoya Medical Journal (in press)
論文審査担当者	主査： 長谷川 忠男 副査： 片岡 洋望, 鈴木 貞夫

論文内容の要旨

【前書き】

イヌリンは貯蔵多糖類であり、自然界に広く分布し、水溶性食物繊維のひとつとして知られている。水溶性食物繊維の摂取は、糞便の水分含有量を増加させ、腸の動きを正常化することがわかっており、その効果を持つものをプレバイオティクスという。プレバイオティクスは腸内細菌叢の基質として働くことで、腸内の活性と組成に影響を与え、宿主に有益な効果を及ぼすとされている。

大腸には、多種多様な細菌が存在する。人は腸内環境を改善するために乳製品の摂取を行い、その中でも、ヨーグルトは Metchnikoff(1907)によって健康増進食品として提案され、腸内で有益な細菌の数を増やすための最も古く、広く使用されている方法である。腸内細菌のひとつであるビフィズス菌は病原菌の抑制、血中コレステロール値の低下、免疫反応の改善などを行っており、有益な働きをしている菌である。このように、腸内細菌叢バランスを改善することによって動物に有益な効果を及ぼす生存可能な細菌はプロバイオティクスと定義されている。イヌリンが効果的にビフィズス菌の数を増やすことができれば、乳糖不耐症の人などの乳製品を食べることができない人でも、腸内のビフィズス菌の量を増やすことが可能になる。

しかし、ビフィズス菌量に対するイヌリンの効果のメタアナリシスは行われていない。そこで、イヌリン摂取によるビフィズス菌増のメタアナリシスを実施し、その効果を明らかにすることとした。

【方法】

2018年8月にPubMedを用いて文献検索を行った。検索条件は(inulin OR fructan) AND human AND randomized controlled trial AND (bifidobacteria OR bifidobacterium) AND (adult NOT patient NOT pregnant NOT infant)とした。検索された文献について精査を行い、各研究におけるビフィズス菌数の増加をメタアナリシスによって評価した。

データ分析はEZRソフトウェアを用いて行った。研究間のHeterogeneityは、0%（観察された不均一性なし）から100%までの範囲をI²で評価した。Heterogeneityの値により固定効果モデルまたはランダム効果モデルを適用した。

【結果】

PubMedから749件の文献が得られ、その後タイトルと要約を確認し、対象文献を選択した。その結果、15の文献が選択され、これらについて精査を行った。15件のうち、ビフィズス菌数を記載していない10件は除外した。これらより最終的に5件の文献をメタアナリシスの対象とした。5件の論文のうち、イヌリンがニンジンジュース(PCS)またはビートジュース(PPB)と混合された文献については結果を2つに分け、同様にチコリイヌリン(CH)またはエルサレムアーティチョークイヌリン(JA)のいずれかを摂取させた文献においてもそれぞれ結果を2つに分けた。したがって、5つの文献を精査した結果、メタアナリシスには7つの結果を使用することとした。

メタアナリシスを実施した7件について、246人の被験者（実験群で123人、対照群で123人）が含まれていた。研究間で年齢や性別、イヌリン及びプラセボの量や服用期間は異なっていたが、すべての研究でビフィズス菌数の点推計での増加がみられた。

メタアナリシスの結果から、イヌリンの経口摂取がビフィズス菌を増加することを示した。Mean Differenceは0.18-1.10であった。HeterogeneityはI²=81%、p<0.01を示しており、このことからランダム効果モデルを使用した。ランダム効果モデルにおけるMean Differenceは0.81 log₁₀ counts/ g scale（95%信頼区間[CI]：0.63, 0.98）であり、有意な増加が見られた。

【考察】

メタアナリシスの結果、イヌリンはヒトの消化管内のビフィズス菌を効果的に増加させることが確認された。

イヌリンは、食物繊維の中で高い腸内発酵性を有する β - (2-1) 結合によって結合されたフルクトース結合ポリマーとして、腸内のビフィズス菌の数を増やすために使用されている。イヌリンは、ヒトの消化酵素に影響を受けずに大腸に到達し、ビフィズス菌によって使用されている。安全性については、1日当たり7.3 gのイヌリンを摂取しても、重篤な副作用はないとされている。

プレバイオティクスのひとつであるイヌリンは、腸内細菌叢に有益な効果を及ぼすと考えられており、これらについて一貫性のある結果を本研究では得ることができた。

Heterogeneity は高い値を示したが、これについては、各研究の参加者の違い、イヌリンの量、プラセボの違いなどから発生するものであると考えられる。研究数が不十分であるため、異質性の理由を検出することは難しい。しかし、これらは不均一性にもかかわらず、ビフィズス菌数は有意に増加した。

最後に、水溶性食物繊維として、イヌリンは様々な食品に添加することができ、イヌリン含有食品については現在開発が進んでいる。乳製品の摂取は腸内のビフィズス菌を増やすための標準的な方法と考えられているが、イヌリンの摂取も効果的であり、プレバイオティクスの有効性が確認できたと考えられる。

論文審査の結果の要旨

論文「Meta-analysis of increased bifidobacteria through inulin consumption」は、イヌリンが腸内細菌であるビフィズス菌を増加させる効果があるかどうかを検討したメタアナリシス論文である。自然界に広く分布しているイヌリンは貯蔵多糖類であり、水溶性食物繊維のひとつとして知られている。また、腸内細菌叢の基質として働くことで、腸内の活性と組成に影響を与え、宿主に有益な効果を及ぼすと定義されているプレバイオティクスでもある。大腸には、多種多様な細菌が存在する。人は腸内環境を改善するために乳製品の摂取を行い、その中でも、ヨーグルトは、腸内で有益な細菌の数を増やすための最も古く、広く使用されている方法である。

ビフィズス菌は病原菌の抑制、血中コレステロール値の低下、免疫反応の改善などを行っており、有益な働きをしている菌である。このように、腸内細菌叢バランスを改善することによって動物に有益な効果を及ぼす生存可能な細菌はプロバイオティクスと定義されている。イヌリンが効果的にビフィズス菌の数を増やすことができれば、乳糖不耐症などでの乳製品を食べることができない人でも、腸内のビフィズス菌の量を増やすことが可能になる。しかし、ビフィズス菌量に対するイヌリンの効果のメタアナリシスは行われていない。そこで、イヌリン摂取によるビフィズス菌増のメタアナリシスを実施し、その効果を明らかとした。

メタアナリシスに供する文献検索には PubMed を用いた。検索条件は (inulin OR fructan) AND human AND randomized controlled trial AND (bifidobacteria OR bifidobacterium) AND (adult NOT patient NOT pregnant NOT infant) とした。PubMed から 749 件の文献が得られ、その後 1 次スクリーニングを行い、対象文献を選択した。その結果、15 の文献が選択され、これらについて 2 次スクリーニングを行った。この 15 件のうち、ビフィズス菌数を記載していない 10 件は除外した。これらより最終的に 5 件の文献をメタアナリシスの対象とした。5 件の論文のうち、イヌリンがニンジンジュース (PCS) またはビートジュース (PPB) と混合された文献については結果を 2 つに分け、同様にチコリイヌリン (CH) またはエルサレムアーティチョークイヌリン (JA) のいずれかを摂取させた文献においてもそれぞれ結果を 2 つに分けた。したがって、5 つの文献を精査した結果、メタアナリシスには 7 つの結果を使用することとした。

メタアナリシスを実施した 7 件について、研究間で年齢や性別、イヌリン及びプラセボの量や服用期間は異なっていたが、すべての研究でビフィズス菌数の点推計での増加がみられた。Heterogeneity は $I^2 = 81\%$ 、 $p < 0.01$ を示しており、このことからランダム効果モデルを使用した。ランダム効果モデルにおける Mean Difference は $0.81 \log_{10} \text{ counts/g scale}$ (95%信頼区間 [CI] : 0.63, 0.98) であり、有意な増加が見られた。

プレバイオティクスのひとつであるイヌリンは、腸内細菌叢に有益な効果を及ぼすと考えられており、これらについて一貫性のある結果を本研究では得ることができた。

Heterogeneity は高い値を示したが、これについては、各研究の参加者の特性の違い、イヌリンの量と投与期間、プラセボの違いなどから発生するものであると考えられる。研究数が不十分であるため、異質性の理由を検出することは難しい。しかし、これらは不均一性にもかかわらず、ビフィズス菌数は有意に増加した。乳製品の摂取は腸内のビフィズス菌を増やすための標準的な方法と考えられているが、イヌリンの摂取も効果的であり、プレバイオティクスの有効性が確認できたと考えられる。

主査の長谷川教授からは、当該課題におけるメタアナリシスの意義、効果量のスケールの意味、

イヌリンとビフィズス菌に着目した理由など7項目、第一副査の片岡教授からは、Heterogeneityが高い原因とサブグループ解析について、Review方法の信用性などの5項目について、論文や発表内容への質問があった。第二副査の鈴木教授からは、固定効果モデルと変量効果モデルの適応についてなど専門領域に関する3項目についての質問があった。これらの質問について申請者は、一部回答に窮することもあったが、概ね適切に回答したと考える。

当研究は、水溶性食物繊維であるイヌリンが腸内細菌のビフィズス菌を増加させる効果があるかどうかをメタアナリシスにて判断した研究である。イヌリンが腸内細菌のビフィズス菌を増加させる効果があるのは個々の論文レベルでは報告されているものの、メタアナリシスでの発表はされておらず、当研究によりエビデンスが得られた。その点においては意義のある研究であると考えられるので、博士（医学）の学位を与えるにはふさわしいと判断した。