

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05344

研究課題名(和文) 食事性肥満と生活習慣病：短鎖脂肪酸受容体と腸内細菌叢による宿主エネルギー代謝制御

研究課題名(英文) Dietary obesity and metabolic syndrome: Host energy regulation via short-chain fatty acid receptors by gut microbiota

研究代表者

木村 郁夫 (Kimura, Ikuo)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80433689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、食物繊維のような難消化性多糖類の腸内細菌発酵産物である短鎖脂肪酸とその宿主側受容体である短鎖脂肪酸受容体の機能に着目することにより、食物繊維と腸内細菌を介した、食による代謝改善機能の統合的解明を行うことを目指した。結果、本研究成果として、腸内細菌産生短鎖脂肪酸が脂肪組織GPR43を介して脂肪組織炎症を制御することで宿主の肥満に抵抗性を示すことを明らかにした。また、食品素材である、大麦粉による代謝機能改善効果が、大麦に含まれる食物繊維「グルカン」と、そこからの腸内細菌産生短鎖脂肪酸に依存することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on short-chain fatty acids (SCFAs) produced by gut microbial fermentation from indigestible polysaccharides such as dietary fiber, and the SCFA receptors. Then, we aimed at an integrated elucidation of beneficial metabolic effects via dietary fiber and gut microbiota. As a result of this research, we clarified that gut microbial SCFAs shows resistance to host obesity by controlling adipose inflammation via GPR43. Moreover, we revealed that the beneficial metabolic effect by barley flour depends on SCFAs produced from barley beta-glucan (dietary fiber) by the gut microbiota.

研究分野：食品科学、栄養学、健康科学

キーワード：腸内細菌 食物繊維 短鎖脂肪酸 脂肪酸受容体 肥満 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

古くから“医食同源”の概念として知られる様に、食生活は生体内のホメオスタシスを調節し、その調節機構の破綻は生活習慣病に繋がる。近年、食変化による腸内細菌叢の変化が宿主のエネルギー調節や栄養の摂取、免疫機能等に関与し、その結果、肥満や糖尿病などの病態に影響することが明らかとなってきている。

2. 研究の目的

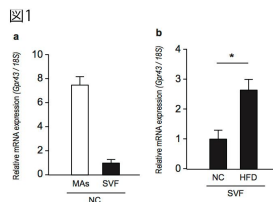
本研究において、食物繊維のような難消化性多糖類の腸内細菌発酵産物である短鎖脂肪酸とその宿主側受容体である短鎖脂肪酸受容体の機能に着目することにより、食物繊維と腸内細菌を介した、食による代謝改善機能の統合的解明を行うことを目指した。

3. 研究の方法

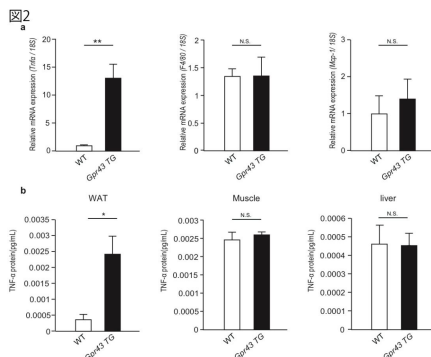
我々が独自に作成に成功した GPR43 ノックアウトマウスや腸内細菌が全く存在しない無菌マウスを用いて、分子生物学的、薬理学的手法を応用することにより実験を行った。

4. 研究成果

過去に我々は脂肪組織に発現する GPR43 が脂肪細胞特異的にインスリン抵抗性を惹起させることによって、脂肪の蓄積を抑えること、すなわち、食物繊維などの難消化性多糖類摂取により、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が肥満を抑制するメカニズムを明らかにした。この時に脂肪組織に GPR43 は高発現していたが、今回、その脂肪組織での GPR43 の発現を詳細に調べた結果、脂肪細胞に加え、間質血管細胞群 (SVF) にも弱いながら GPR43 の発現が見られ、その中でもマクロファージにおいて GPR43 の発現が確認できた (図 1)。



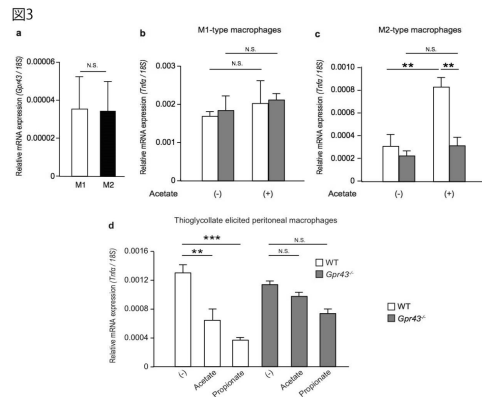
我々の有する脂肪組織特異的 GPR43 過剰発現マウス aP2-GPR43TG は脂肪の蓄積が進まず、肥満に対する抵抗性を示すが、さらに今回の検討で、このマウスの脂肪組織局所的に過剰な TNF-a の産生誘導が行われていることがわかった。一方でマクロファージの集積に関して



には特に野生型マウスと差は見られなかった (図 2)。

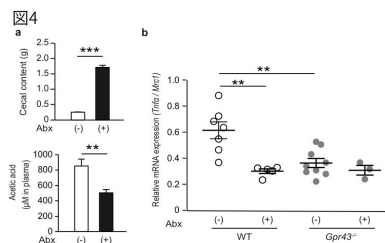
そのために、TNF-a によるインスリンシグナル抑制が脂肪細胞特異的なインスリン抵抗性の惹起に繋がると予想された。

この脂肪組織における TNF-a の産生は活性化型マクロファージにより確認できたことから、M1 型、M2 型それぞれのマクロファージにおける GPR43 の発現を検討した結果、両方のタイプのマクロファージに GPR43 は発現していた。さらに、脂肪組織より採取した M1、M2 それぞれのマクロファージに対して GPR43 の内因性アゴニストである酢酸により刺激を行ったところ、M2 マクロファージにおいてのみ TNF-a の発現が誘導され、それは GPR43KO 由来の M2 マクロファージではその効果が見られなかった (図 3 上)。一方で、腹腔内マクロファージへの酢酸刺激では TNF-a の発現が抑制され、その効果は GPR43KO 由来腹腔内マクロファージで消失した (図 3 下)。



最後に抗生物質処置による血中酢酸濃度の減少下、脂肪組織由来 M2 マクロファージの TNF-a の発現の減少と、GPR43KO マウスでのその効果の消失が確認できた (図 4)。

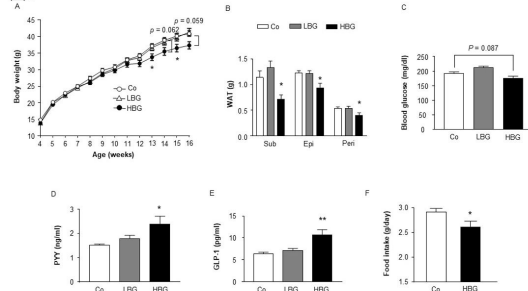
以上より、脂肪組織における M2 マクロファージは腸内細菌により誘導される短鎖脂肪酸を介して TNF-a を誘導することにより脂肪組織特異的にインスリン抵抗性を高め、脂肪細胞の脂肪の蓄積を抑制するメカニズムに関連することを明らかにした。一方で、他の末梢マクロファージでは GPR43 刺激が TNF-a の発現を抑制する結果が得られたことから、組織や炎症の状況に対応して、M1、M2 マクロファージそれぞれに発現している GPR43 が短鎖脂肪酸の異なった制御を受けている可能性が示唆された (Nakajima et al.



PLoS One. 2017).

従来、食物繊維の摂取は糖代謝を改善し、抗肥満効果、生活習慣病の予防にも繋がるとの報告がいくつか為されていたが、その科学的根拠に基づいた証明がなく、作用機序については不明なままであった。食物繊維・難消化性多糖である大麦β-グルカンの摂取は、摂食抑制、体重減少、および血糖コントロールのような代謝機能改善を有すると考えられている。しかしながら、その詳細な作用機序は、未だ明らかになっていない。本研究において、高脂肪食誘発性肥満のマウスモデルを用いて、大麦β-グルカンの代謝機能改善作用の分子機能の解明を行った。まず、高脂肪食誘導肥満のマウスモデルにおける大麦粉の摂取後の代謝パラメーターの変化を調べた。20%大麦粉を含む高脂肪食を12週間与えた結果、体重は高β-グルカン含有大麦粉を与えたマウスで対照群と比較して有意に低かった(図1A)。また、白色脂肪組織重量も高β-グルカン含有大麦粉摂取マウスで有意に低かった(図1B)。さらに、高β-グルカン含有大麦粉を与えたマウスの血漿グルコースレベルは対照マウスの血漿グルコースレベルよりも低い傾向があった(図1C)。さらに血中腸管ホルモンGLP-1、PYY共に高β-グルカン含有大麦粉を与えたマウスで有意に高く、逆に摂餌量は高β-グルカン含有大麦粉摂取群で有意に低かった(図1D, E)したがって、高β-グルカン含有大麦粉は、腸管ホルモンの分泌を介し、摂餌量を抑制することで体脂肪量の増加抑制のような代謝機能改善効

図1

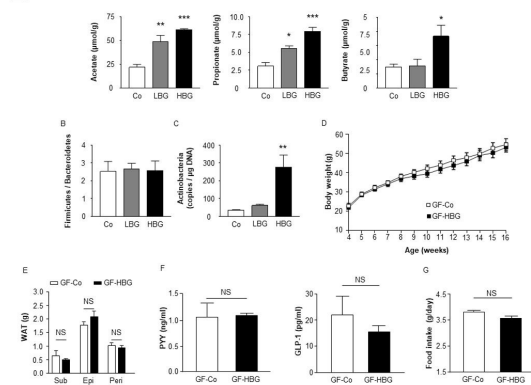


果を發揮することが示唆された。

さらに、高β-グルカン含有大麦粉摂取マウスの糞便中短鎖脂肪酸量を測定したところ、対照群と比較して有意な上昇が確認できた(図2A)。また、この時の腸内細菌叢を門レベルで測定した結果、ファーミキューテス門/バクテロイデテス門比は、大きくは変わらなかったが、ピフィズス菌が属するアクチノバクテリア門が高β-グルカン含有大麦粉摂取マウスにおいて大きく増加することがわかった(図2B, C)。したがって、これら腸内細菌叢変化と短鎖脂肪酸産生が高β-グルカン含有大麦粉摂取マウスにおける代謝機能改善に寄与するか検討するために、腸内細菌

叢の影響が全く反映されない、無菌マウスに高β-グルカン含有大麦粉を負荷させ、同様の実験を行った。結果、通常環境で確認できた高β-グルカン含有大麦粉摂取による体脂肪重量減少効果(図2D, E)や血中腸管ホルモン濃度の上昇(図2F)、摂餌量(図2G)の

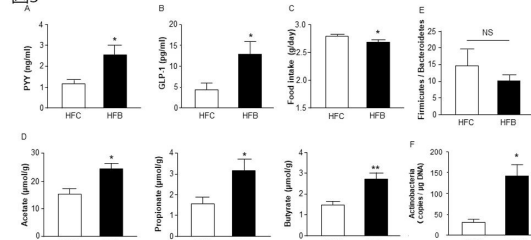
図2



抑制効果全てに関して消失を確認した。

最後に大麦粉によるこれらの効果が、大麦β-グルカンによるものかを確認するために、精製β-グルカンそのものを、同様に高脂肪食とともにマウスに負荷させた。結果、β-グルカン含有大麦粉摂取マウスと同様に、β-グルカン負荷は、血中腸管ホルモンの上昇(図3A, B)、摂餌量の抑制(図3C)、糞便中短鎖脂肪酸の増加(図3D)と、ファーミキューテス門/バクテロイデテス門比(図3E)ではなく、アクチノバクテリア門の割合を有意に増

図3



加させた(図3F)。

以上、大麦粉による代謝機能改善効果のうち腸管ホルモンが関与する作用は大麦中の食物繊維であるβ-グルカンの腸内細菌による発酵で生じた短鎖脂肪酸によるものであることが確認できた。今後、β-グルカンの高含有大麦の品種改良開発や、大麦由来β-グルカンの改良が、新たな肥満・糖尿病等の代謝性疾患の予防のための新たな機能性食品素材開発につながることを期待される(Miyamoto et al. PLoS One. 2018)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計7件)

Miyamoto J, Watanabe K, Taira S, Kasubuchi M, Li X, Irie J, Itoh H, Kimura

I*.

Barley β -glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice.

PLoS One 査読あり, 13, 2018, e0196579
DOI: 10.1371/journal.pone.0196579

Nakajima A, Kaga N, Nakanishi Y, Ohno H, Miyamoto J, Kimura I, Hori S, Sasaki T, Hiramatsu K, Okumura K, Miyake S, Habu S, Watanabe S.

Maternal High Fiber Diet during Pregnancy and Lactation Influences Regulatory T Cell Differentiation in Offspring in Mice.

J Immunol. 査読あり, 199, 3516-3524, 2017.

DOI : 10.4049/jimmunol.1700248.

Kasubuchi M, Watanabe K, Hirano K, Inoue D, Li X, Terasawa K, Konishi M, Itoh N, Kimura I.*

Membrane progesterone receptor beta (mPR β /Paqr8) promotes progesterone-dependent neurite outgrowth in PC12 neuronal cells via non-G protein-coupled receptor (GPCR) signaling. Sci Rep. 査読あり, 7, 5168, 2017.

DOI : 10.1038/s41598-017-05423-9.

Nakajima A, Nakatani A, Hasegawa S, Irie J, Ozawa K, Tsujimoto G, Suganami T, Itoh H, Kimura I.*

The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages.

PLoS One. 査読あり, 12, e0179696, 2017.

DOI : 10.1371/journal.pone.0179696.

Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Kimura I.*

Anti-Inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects of Free Fatty Acid Receptors.

Handb Exp Pharmacol. 査読あり, 236, 221-231, 2017.

DOI : 10.1007/164_2016_47.

Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I.*

The short chain fatty acid in blood pressure regulation.

Curr Opin Nephrol Hypertens. 査読あり, 25, 379-383, 2016.

DOI : 10.1097/MNH.0000000000000246.

Miyamoto J, Hasegawa S, Kasubuchi M, Ichimura A, Nakajima A, Kimura I.*

Nutritional Signaling via Free Fatty Acid Receptors.

Int J Mol Sci. 査読あり, 17, 450, 2016.

DOI : 10.3390/ijms17040450.

[学会発表](計 13 件)

木村 郁夫

脂肪酸受容体と栄養 神経 エネルギー代謝制御

2018 農芸化学会 (招待講演)

2018 年

木村 郁夫

腸内代謝脂肪酸による生体エネルギー代謝機構

第 71 回食糧・栄養学会 (招待講演)

2017 年

木村 郁夫

母体腸内細菌叢と肥満：世代間連関

第 13 回食品免疫学会 (招待講演)

2017 年

木村 郁夫

食由来腸内細菌発酵産物と宿主エネルギー代謝

第 22 回食物繊維学会 (招待講演)

2017 年

Ikuo Kimura

Dietary gut microbial metabolites and host energy homeostasis

2017 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome (ICOMES) (招待講演) (国際学会)

2017 年

木村 郁夫

腸内細菌代謝産物による宿主エネルギー制御機構

第 51 回糖尿病学の進歩 (招待講演)

2017 年

Ikuo Kimura

Gut microbiota and obesity

5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology & Motility Association (招待講演) (国際学会)

2017 年

木村 郁夫

食物繊維、腸内細菌、短鎖脂肪酸と宿主代謝制御

第 89 回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)

2016 年

木村 郁夫

腸内細菌代謝産物、短鎖脂肪酸と肥満

第 63 回日本実験動物学会総会 (招待講演)

2016 年

木村 郁夫

腸内細菌によるエネルギー代謝調節機構

第 37 回日本肥満学会 (招待講演)

2016 年

木村 郁夫

腸内細菌代謝産物、短鎖脂肪酸によるエネルギー代謝調節と分子機構

第 93 回日本生理学会大会 (招待講演)

2016 年

木村 郁夫

短鎖脂肪酸とエネルギー代謝

腸内フローラシンポジウム（招待講演）

2015年

木村 郁夫

腸内細菌代謝産物と肥満

第15回日本抗加齢医学会総会（招待講演）

2015年

〔図書〕（計13件）

木村 郁夫

医歯薬出版

医学のあゆみ 特集号 Vol.264, No.1 腸内細菌と肥満 - 宿主エネルギー代謝制御における腸内細菌の役割

2018年128ページ（p39-45）

宮本 潤基、中谷 明穂、木村 郁夫

羊土社

実験医学（増刊号）Vol.35, No.20 老化・代謝制御における腸内細菌叢

2017年212ページ（p103-108）

宮本 潤基、木村 郁夫

シーエムシー出版

月刊 BIO INDUSTRY Vol.34, No.11 食事の健康に与える影響～腸内細菌の働き解明～

2017年72ページ（p9-13）

木村 郁夫

講談社

食と医療 2017SUMMER - FALL Vol.2 炭水化物（食物繊維）と腸内細菌

2017年136ページ（p13-23）

宮本 潤基、中谷 明穂、木村 郁夫

羊土社

実験医学（増刊号）Vol.35, No.20 老化・代謝制御における腸内細菌叢

2017年212ページ（p103-108）

中島 啓、木村 郁夫

羊土社

実験医学（増刊号）Vol.35, No.2 腸内細菌叢を介した宿主エネルギー代謝と免疫制御機構 糖尿病治療に向けて

2017年236ページ（p145-151）

木村 郁夫、粕淵 真由、宮本 潤基

メディカルビュー社

Diabetes Frontier. Vol.27, No.3 腸内環境のフロンティア

2017年164ページ（p302-308）

中島 啓、宮路 茜、木村 郁夫

最新医学社

最新医学 Vol.71, No.9 腸内細菌による宿主エネルギー代謝制御機構

2017年150ページ（p1787-1794）

宮本 潤基、粕淵 真由、長谷川 沙恵、木村 郁夫

メディカルビュー社

The Lipid Vol.27, No.2 腸内細菌と短鎖脂肪酸

2017年84ページ（p32-39）

木村 郁夫、長谷川 沙恵、粕淵 真由、宮本 潤基

UBM メディア

食品と開発 Vol.51, No.4 食由来腸内細菌代謝産物、短鎖脂肪酸の代謝制御機能

2016年104ページ（p8-10）

木村 郁夫、粕淵 真由

医歯薬出版株式会社

医学のあゆみ 特集号 2016 Vol.256, No.5 GPCR 研究の最前線：食事性栄養センサー脂肪酸受容体

2016年286ページ p541-546

長谷川 沙恵、粕淵 真由、木村 郁夫

診断と治療社

診断と治療 Vol.104, No.2 腸内細菌の代謝に果たす役割

2016年121ページ（p233-238）

木村 郁夫、粕淵 真由、長谷川 沙恵

羊土社

実験医学 Vol.34, No.6 腸内環境制御と肥満・糖尿病治療戦略

2016年140ページ（p880-885）

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.tuat.ac.jp/~kimura/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 郁夫 (KIMURA IKUO)

東京農工大学・大学院農学研究院・准教授
研究者番号：80433689

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし