

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00854

研究課題名(和文) 摂食時間制限による腸内環境変化と消化器系臓器の機能適応

研究課題名(英文) Change of intestinal environment and gastrointestinal organ adaptation

研究代表者

星 奈美子 (HOSHI, NAMIKO)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40645214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、摂食制限や栄養素制限等に伴う腸内環境変化に応じ、生体が消化器臓器のサイズや機能を変化させ適応するメカニズムを有するか検討を行った。摂食時間制限群と非制限群では、同等のエネルギー摂取にも関わらず、腸内細菌叢が異なることが観察された。制限群で体重増加抑制も生じたが、安定した臓器適応は認めなかった。そこで、栄養素が限られる環境を想定し、短鎖脂肪酸受容体GPR43欠損マウスを解析した。興味深いことに、GPR43欠損腸管では、アミノ酸トランスポーターの発現が変化した。生体には、腸内栄養素の最適利用ができるよう、受容体等の相互制御による環境適応メカニズムが存在する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの進化の過程において、食料(エネルギー)確保が制限される困難な状況を耐えうるために、栄養素を効率的に吸収できる適応メカニズムを発達させた可能性があることは、想像に難くない。しかし、現代のような飽食な環境においては、このメカニズムは生体に富栄養を引き起こし、肥満や糖尿病、各種癌などの発病リスクを上昇させることが懸念される。本研究にて、野菜由来の短鎖脂肪酸を細胞に取り入れる短鎖脂肪酸受容体とアミノ酸トランスポーター発現に相互制御機序が存在する可能性が示唆された。近年増加した膵癌や大腸癌などは、食の西洋化と関連付けられているが、その機序に関わる可能性が推測され、今後の更なる研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：One of the most important thing for any kind of species is to survive and pass life for species preservation. During evolution, human may have developed the system to flexibly adapt gastrointestinal organ system for effective energy harvest of nutrition available in intestinal environment by changing the organ size and/or effective absorption function. Time restriction on food accessibility led to alteration of components of gut flora compared to non-restricted group; however, it did not lead to overt organ adaptation such as organ size (intestinal length). Next we analyzed GPR43 deficient mice, which has deficiency to recognize short-chain fatty acids, metabolites from dietary fiber. No obvious organ size change was observed, but, some amino acid transporters were up regulated in the intestines. It suggests the presence of adaptation mechanism of mutual regulation of transporters and receptors for available nutrients in intestinal contents for effective energy absorption.

研究分野：食生活学

キーワード：腸内環境

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトや動物は進化の過程において、環境に適応し、生命維持や種の保存と繁栄を確保してきたと考えられる。食物を吸収する臓器である腸管には、多種多様な共生細菌が存在し、菌体成分や短鎖脂肪酸を媒介物として生体の腸管組織の発達や免疫細胞の分化などに重要な役割を果たしている。共生細菌は、進化や環境への適応の過程で、宿主の生命維持に有利な機能をもつ菌種が選択され繁栄してきたと考えられ、例えば、肥満マウスが有する腸内細菌では痩せ型マウスに比べ、食物からのエネルギー回収効率がよいこと (Turnbaugh et al., Nature, 2006) が報告されており、こういった菌叢の保有は飢餓などの状況では生命維持に有利と考えられる。また、低温の環境で飼育したマウスでは小腸の長さが増大しエネルギー回収効率を上昇させ恒常性維持に寄与し、これが腸内細菌変化による結果であることが示されている (Chevalier et al., Cell, 2015)。この様な背景から、食物摂取や栄養素が制限される厳しい環境に伴う腸内環境の変化 (腸内細菌叢や使用可能な栄養素の量など) に反応し、消化器系臓器が柔軟に適応するシステムが存在する可能性があるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本課題では、摂食時間の制限などに伴う腸内環境変化において、消化器系臓器の臓器サイズや機能変化など、生体の適応システムの存在についての検討と、機序解明を目的に研究を行った。

3. 研究の方法

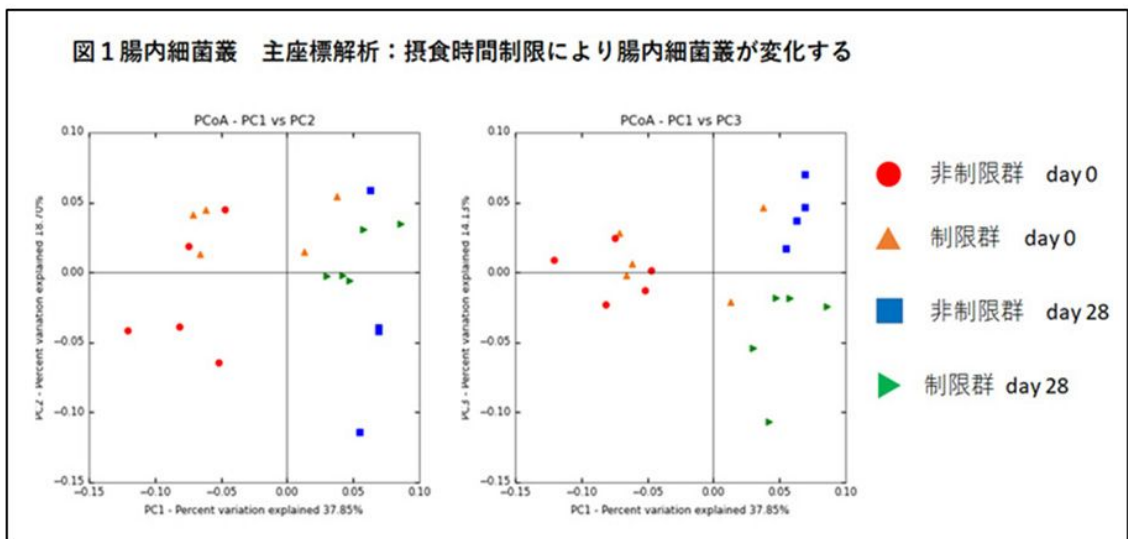
(1) 摂食時間の制限などに伴う腸内環境変化とそれに伴う生体の適応について。

6週齢の C57BL/6 野生株マウス (雄) を摂食時間制限群と、非制限群の 2 群をセットする。。神戸大学大学院医学研究科の動物実験施設では light-dark サイクルが午前 6 時-午後 6 時で切り替わる。dark サイクルが始まる午後 6 時に、摂食時間非制限群では、大過剰の食餌 (30 g / 日) を与え、連日残食量を計量して、摂食量を算出する。制限群では 3-3.5 g の秤量済みの通常固形食餌を与える。両群で、連日体重測定を行う。食餌時間制限開始前と、制限後 4 週間で便を回収 (6-7 糞粒/マウス) し、ドライアイス上で急速凍結し使用まで -80 で保存する。糞便は、DNA 抽出キットを使用し、精製後、次世代シーケンサーによる腸内細菌叢の 16S rRNA 遺伝子解析による網羅的解析を行い、2 群間で比較した。

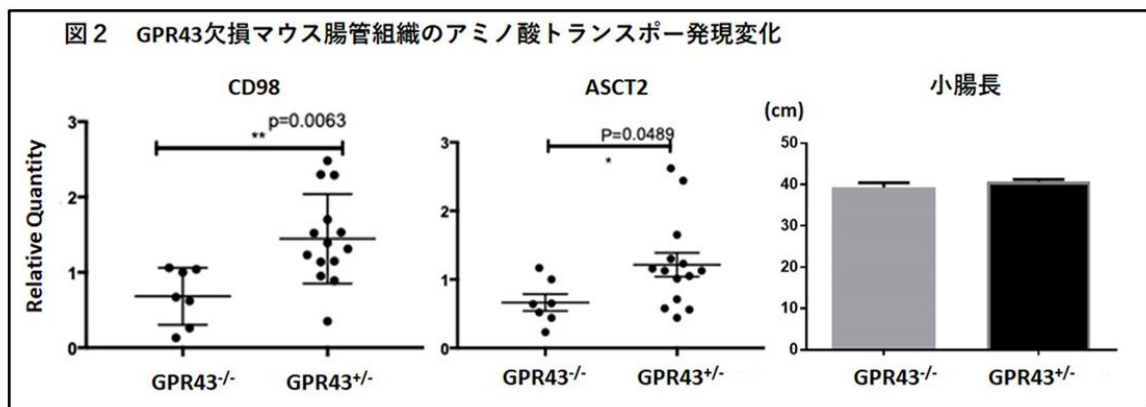
(2) 使用可能な栄養素制限に伴う生体の適応について：食物繊維は腸内細菌叢により代謝され、酢酸、酪酸、プロピオン酸などが産生される。これらは、腸管上皮などで発現している短鎖脂肪酸受容体により認識され生体に影響を及ぼすことが知られている。そこで、食物繊維が不足するような利用可能な栄養素が制限される環境を想定し、GPR43 欠損マウスを使用し、臓器サイズの変化や、腸管機能の変化について腸管組織での遺伝子発現変化などについて、解析を行った。

4. 研究成果

(1) 摂食時間の制限で、腸内細菌叢の構成が変化する。しかし臓器サイズの変化制限開始前の糞便 (day0) においては、非制限群 (赤●) と制限群 (橙▲) でプロットが重なり、両群で明らかな差が無いことがわかるが、制限4週間 (day 28) においては、非制限群 (青■) と制限群 (緑▲) でクラスターが分離した。この結果から、食餌時間の制限により、腸内細菌叢に変化が生じることが示唆された。これに伴い、臓器サイズの変化についても解析したところ、小腸長は一定の変化は確認されなかったが (大腸は一定して両群間に差なし)。血糖値の変動についても、再現性が乏しく、一定の変化や差を認めなかった。一方で、制限群では活動性が上昇し、体重増加が抑制されることが観察された。食餌時間の制限にて、非制限群が通常24時間かけて摂取する量を制限時間ないで食べることが観察され、マウスの生物としての行動学的変容をきたし、食事制限以外の因子 (活動性) による変化の修飾があることが分かった。



(2) GPR43欠損マウスでは、明らかな臓器サイズ変化はないが、アミノ酸トランスポーター発現に有意な変化を認め栄養素利用の機能変化の可能性が示唆された。GPR43欠損マウスの解析では、GPR43^{-/-}と同腹仔であるGPR43^{+/-}を使用し、腸管長などの基礎データを作成した。両群間で明らかな体重変化はなく、小腸長、大腸長にも解析範囲内で差を認めなかった。しかし、腸管の所属リンパ節である腸間膜リンパ節のサイズを調べたところ、有意にGPR43^{-/-}マウスでリンパ節細胞数が多くあり、大変興味深い結果と考える。更に、腸管組織からmRNAを抽出してサイトカインなどの遺伝子発現を調べたところ、アミノ酸トランスポーターで数種類の発現変化が検出された。これは、腸内環境で短鎖脂肪酸が欠乏する状況においては、他の栄養素となるアミノ酸利用などに対し生体が適応している可能性があることを示唆する。使用可能な栄養素に制限がある場合、他の栄養素を使用するようになるなど、受容体やトランスポーターの発現を変化することで環境に適応している可能性を示唆し、現在、引続き研究を行っている。



< 引用文献 >

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122): 2006, 1027-31.

Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, Rigo D, Fabbiano S, Stevanović A, Hagemann S, Montet X, Seimbille Y, Zamboni N, Hapfelmeier S, Trajkovski M. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell*, 163(6):2015, 1360-74.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----