

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：23603

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K20185

研究課題名（和文）酵母由来グルコシルセラミドの腸内細菌叢の変化による皮膚機能改善効果

研究課題名（英文）Improvement effect of yeast-derived glucosylceramide on skin function by changes in intestinal flora.

研究代表者

福永 祥子（FUKUNAGA, Shoko）

長野県立大学・健康発達学部・助手

研究者番号：90738478

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：皮膚の保湿機能への寄与が報告されているグルコシルセラミド（GlcCer）について、健常および腸炎時の腸内細菌叢と皮膚への作用、その関連について検討した。動物実験では、GlcCer投与で有意に腸炎が抑制され、皮膚バリア機能は有意な差は見られなかった。腸内細菌叢解析結果は、門レベルにおける影響は認められなかった。盲腸内容物および血清のフェノール類分析では、腸炎マウスにGlcCerを投与することでフェノール量が低値を示したものの、群間に有意差は認められなかった。今後、追加検討を行うことでGlcCerの腸内細菌によるフェノール産生への作用、腸炎との関連について明らかにな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

近年、腸内細菌叢と様々な疾病との関連が報告されている。また、GlcCerは特定保健用食品の関与成分として登録され注目されている機能性成分である。一方、機能性食品の安全性や科学的根拠について問題となることが少なくない。本研究では、酵母由来GlcCerに着目し、腸炎抑制作用を明らかにした。また、腸内腐敗産物であるフェノールの盲腸内容物および血清中の量について、腸炎群で高値だったがGlcCerの投与により低値になった。これらの結果はGlcCerの新規機能性の重要な科学的根拠の一部である。今後、研究を重ねることで、安全で科学的根拠が明確である機能性成分としてGlcCerを利用することができると思われる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of glucosylceramide (GlcCer), which has been reported to have a moisturizing function for the skin, on the gut microbiota and skin in healthy and colitis mouse. Oral administration of GlcCer significantly suppressed colitis. The results of skin barrier function observed no significant differences between groups. The gut microbiota was not affected by GlcCer administration at the phylum level. The amount of phenols in cecal contents and serum showed that administration of GlcCer to mouse with colitis reduced, but no significant difference was observed between the groups. It is suggested that further studies may clarify the effect of GlcCer on phenols production by intestinal bacteria and its relationship with colitis.

研究分野：食品の機能性

キーワード：グルコシルセラミド 腸内細菌叢 大腸炎 フェノール類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

グルコシルセラミド (GlcCer) は皮膚のバリア機能を改善する機能性成分として注目されている。GlcCer は摂取後、数%が消化・吸収されずに排泄されることが報告されており、腸疾患への効果が期待されている。Hamajima, H ら (2016) は、麹由来 GlcCer が腸内細菌叢を変化させると報告しており、GlcCer が腸内細菌叢の変化させることによる腸疾患や健康へ与える影響が期待できる。しかしながら、GlcCer のプレバイオティクスとしての機能性に関する研究報告はなく、GlcCer のプレバイオティクスとしての可能性は未知である。

近年、プレ・プロバイオティクスといった腸内細菌叢を変動させる効果が期待できる食品の機能性研究が盛んになってきている。腸内細菌とヒトの健康、疾病との関わりは、肥満などの生活習慣病 (Turnbaugh PJ ら 2006) など多くの疾患との関連が報告されている。中でも Ricanek P ら (2012) は、クローン病などの炎症性腸疾患では、Firmicutes より Bacteroidetes が少なかったと報告しており、Firmicutes/Bacteroidetes 比が重要であるとしている。しかしながら、腸内細菌叢の研究や解析技術の進歩により、より詳細な解析結果などの様々な報告がされており、一概に Firmicutes/Bacteroidetes 比だけでは議論できない。今後、腸内細菌と疾病に関する研究が多く報告されることが期待される。

皮膚は身体および精神の状態を反映しやすい器官である。特に胃腸の調子が悪い時、肌荒れなどの症状が現れることは経験的に知られている。Kano, M (2013) らは、プロバイオティクスである発酵乳を摂取することで、腸内腐敗産物が減少し、腐敗産物の皮膚への移行が少なくなることによって皮膚機能の改善が期待できることを報告している。腸内細菌叢の変化が皮膚機能の改善の作用機序の 1 つとして考えられる報告である。しかしながら、腸内環境と皮膚機能との関連の報告は少なく、食品による改善効果に関する報告もほとんどない。

また、皮膚疾患はアレルギーなどの免疫反応による症状の他に、肝疾患や腎疾患などの内臓疾患の二次的な症状として発症することがある (Park, TH ら 1995; Niederau, C ら 2008; Sakai, S ら 2005)。しかしながら、内臓疾患などとの因果関係はいまだ不明な点が多い。Weizman, A ら (2014) や Huang, BL ら (2012) は、炎症性腸疾患において皮膚に障害を起こすことを報告しているが、その詳細な因果関係は明らかにされていない。こうした背景の中で、科学的な根拠に基づいた新たなプレ・プロバイオティクスとなる機能性食品の開発が期待されている。腸内細菌叢と疾病との関連や皮膚疾患と他の疾患との関連について明らかにする研究が必要である。

2. 研究の目的

グルコシルセラミド (GlcCer) の皮膚機能改善の新しい作用機序として腸内環境に着目した。皮膚のバリア機能改善効果などが報告されている GlcCer のうち、酵母由来 GlcCer の腸内細菌叢の変化による皮膚機能改善作用を明らかにすることを目的とする。本研究では、(1) 酵母由来 GlcCer の腸炎および腸内細菌叢へ与える影響、(2) 酵母由来 GlcCer による皮膚機能改善作用、(3) 酵母由来 GlcCer による腸内細菌叢変動と皮膚機能改善との関連の 3 点について明らかにするため、研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) 酵母由来グルコシルセラミド (GlcCer) の腸炎および腸内細菌叢へ与える影響

マウスを、腸炎を誘発しない健常群、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) で腸炎を誘発させた腸炎群それぞれに 0 もしくは 50 mg/ml の GlcCer 抽出物を含有した 0.5% トランガンガム溶液を 1 日 0.2ml 経口投与し、腸炎の評価、腸内細菌叢の解析を行い比較、検討した。腸炎の評価は、腸管長と Disease Activity Index (DAI) スコア、体重変化率を測定した。腸内細菌叢の解析は、16S rRNA メタゲノム解析にて門から種レベルの細菌叢解析を行った。そのうち、炎症性腸炎で変化するとされている Firmicutes 門と Bacteroidetes 門の割合 (Firmicutes/Bacteroidetes 比) について比較、検討した。

(2) 酵母由来 GlcCer による皮膚機能改善作用

健常および DSS 誘発腸炎群それぞれに 0 もしくは 50 mg/ml の GlcCer 抽出物を含有した 0.5% トランガンガム溶液を 1 日 0.2ml 経口投与したマウスの皮膚機能に関連する指標の測定を行った。皮膚機能改善作用の評価項目として、経皮水分蒸散量 (trans epidermal water loss: TEWL)、皮膚弾性を測定した。TEWL および皮膚弾性はマウスの背部皮膚でそれぞれポータブル水分蒸散計 (VapoMeter)、CUTOMETER MPA 580 を使用して測定した。

(3) 酵母由来 GlcCer による腸内細菌叢変動と皮膚機能改善の関連

健常および DSS 誘発腸炎群それぞれに 0 もしくは 50 mg/ml の GlcCer 抽出物を含有した 0.5% トランガンガム溶液を 1 日 0.2ml 経口投与したマウスの腸内細菌叢解析結果および皮膚機能の評価結果から、その関連について検討を行った。また、腸内腐敗産物であるフェノール

類に着目し、盲腸内容物、血清中のフェノール類の分析を行い、フェノール類産生とその生体内動態について調べた。フェノール類の分析は、盲腸内容物については GC-MS、血清については HPLC で行った。

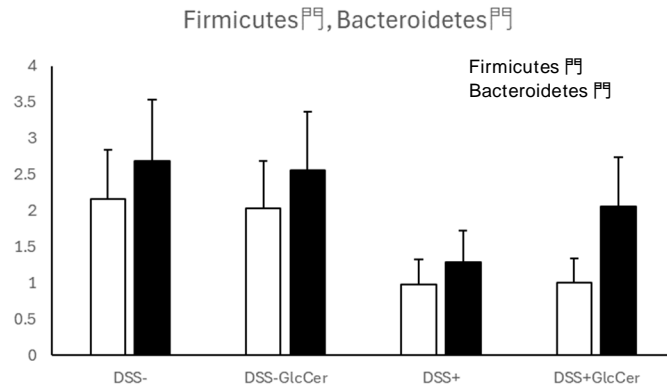
4. 研究成果

(1) 酵母由来グルコシルセラミド (GlcCer) の腸炎および腸内細菌叢へ与える影響

酵母由来 GlcCer を経口投与した群に、他群と比べて明らかな有害事象は見られなかった。腸炎 (DSS+) 群と比較して、腸炎誘発マウスに GlcCer を投与した (DSS+GlcCer) 群では、DAI スコアが有意に低値を示し、腸炎抑制作用が認められた。体重変化率や腸管長では群間に有意な差は認められなかった。

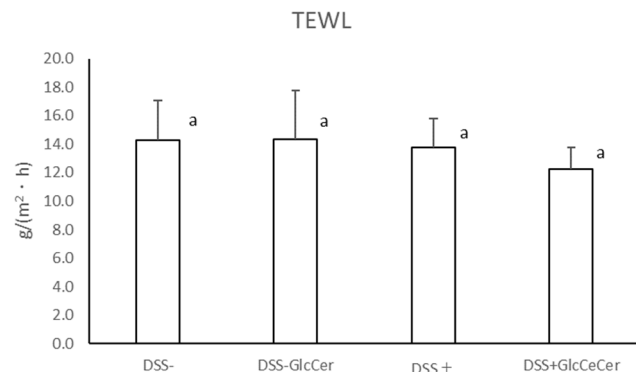
大腸内容物の細菌叢解析においては、門レベルにおいて GlcCer 投与による有意な影響は見られなかった。Bacteroidetes については、有意差は認められなかったものの腸炎 (DSS+) 群で低値を示しているのに対し、腸炎誘発マウスに GlcCer を投与した (DSS+GlcCer) 群で高値を示した。

Firmicutes/Bacteroidetes 比は、全ての群で差は見られなかった。



(2) 酵母由来 GlcCer による皮膚機能改善作用

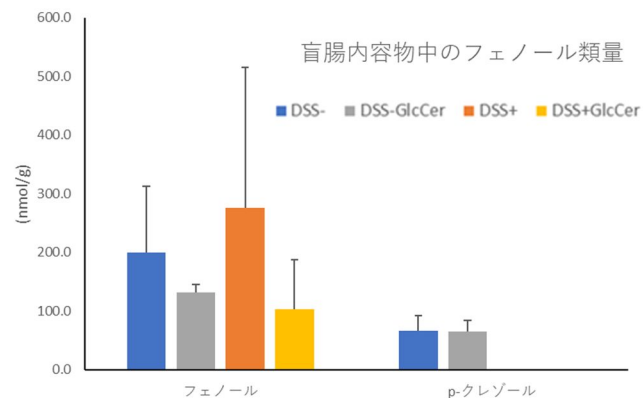
皮膚のバリア機能の評価指標である TEWL と皮膚の弾力性を測定した結果、腸炎 (DSS+) 群と比較して、健常 (DSS-) 群および健常マウスに GlcCer を投与した (DSS-GlcCer) 群、腸炎誘発マウスに GlcCer を投与した (DSS+GlcCer) 群で有意な差は認められなかった。



(3) 酵母由来 GlcCer による腸内細菌叢変動と皮膚機能改善の関連

酵母由来 GlcCer の経口投与による腸内細菌叢の変化については、門レベルでは有意な差は見られなかった。皮膚機能についても TEWL および弾力性に関して、有意な作用は見られなかった。酵母由来 GlcCer による腸内細菌叢および皮膚機能への作用は認められなかった。

一方で GlcCer の投与により腸炎の抑制作用は認められた。盲腸内容物および血清中のフェノール類の分析を行った結果、腸炎 (DSS+) 群においてフェノール量が高値を示したが、腸炎マウスに GlcCer を投与することによって (DSS+GlcCer 群で) フェノール量が低値となった。この傾向は盲腸内容物および血清どちらでも見られ、腸内で産生されたフェノール類が血清へ移行し、同様の傾向を示したと考えられる。フェノール類は腸内細菌によって産生される腸内腐敗産物の一種である。腸内細菌叢解析では GlcCer 投与による変化は見られなかったものの、GlcCer 投与によって腐敗産物 (フェノール) 量が減少しているため、GlcCer が腸内細菌へ何かしらの影響を与えたと考えられる。今後、フェノール産生と腸炎、腸内細菌叢に関して検討する必要性が示唆された。



(4) 総括

酵母由来 GlcCer を経口摂取することによって、マウスにおける DSS 誘発腸炎の有意な抑制作用が見られた。皮膚機能の評価指標では酵母由来 GlcCer 投与による作用が認められなかった。腸内細菌叢解析においても、有意な変化が見られず、腸炎と皮膚機能、腸内細菌叢の関連については十分に解明することができなかった。しかしながら、腸内腐敗産物であるフェノールの盲腸内容物および血清での量が腸炎誘発マウスにおいて酵母由来 GlcCer の投与によって低値になることが明らかとなり、酵母由来 GlcCer の腸内細菌への作用が示唆された。本研究により、GlcCer の新しい機能として腸内細菌への作用について可能性が示唆された。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------