様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　 ６ 月 ２０ 日現在

機関番号：２７３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ１１６５２

研究課題名（和文）高効率にエネルギーを産生できる腸内細菌叢と肥満の関連に関する研究

研究課題名（英文）The Influence of nergy haevest by gut microbiata on human obesity

研究代表者
本郷　涼子（Hongo, Ryoko）

長崎県立大学・看護栄養学部・講師

研究者番号：５０５５１８３４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,200,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトを対象に腸内細菌叢と体組成の関係を検討した。また、腸内細菌による短鎖脂肪酸産生能の指標として24時間呼気水素ガス排出量を用い、体組成との関係を検討した。BMIとFirmicutes/Bacteroidetes比(F/B比)間に中等度の正の相関が、呼気水素ガス排出量では中等度の負の相関がみられた。
次に、被験者に2週間の低糖質食を摂取してもらい、その影響を検討した。24時間呼気水素ガス排出量は2週間の低糖質食後に低くなる傾向がみられた。以上の結果から、ヒトの短鎖脂肪酸産生能には個人差があり、産生能が高いヒトではBMIが低く、その産生能は糖質制限により減少する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、ヒトの短鎖脂肪酸産生能には個人差があり、産生能が高いヒトではBMIが低く、その産生能は糖質制限により減少する可能性が示された。このことから、短鎖脂肪酸はヒトにおいてエネルギー源としての役割よりも、エネルギー消費亢進の役割の方がより強い可能性が考えられた。本研究では、被験者の消化吸収能の個人差を排除できていないこと、体格別の検討ができていないなど、今後への課題はあるものの、これまで深く論じられることが少なかった短鎖脂肪酸の相反する役割について明らかにした意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：　In the present study, the relationship between gut microbiota and body composition has been examined in humans. Additionally, the short-chain fatty acid production by intestinal bacteria and their relationship with body composition were examined. The short-chain fatty acid production based on 24-hour expiratory hydrogen gas emissions. A moderate positive correlation was found between BMI and the Firmicutes / Bacteroidetes ratio (F/B ratio), and a moderate negative correlation was found between BMI and the F/B ratio and expiratory hydrogen gas emissions.
Furthermore, we examined the effects of a 2-week low-carbohydrate diet on 24-hour expiratory hydrogen gas emissions. Expiratory hydrogen gas emissions tended to decrease after 2 weeks of a low-carbohydrate diet. These results indicate that the production of short-chain fatty acids in humans varies by individual, and those with higher production have a lower BMI, which may be due to carbohydrate restriction.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：肥満　腸内細菌　呼気水素ガス

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

経口摂取した食物繊維をはじめとする難消化性糖質は、小腸による消化・吸収を免れて大腸に到達し、腸内細菌によって発酵を受けて短鎖脂肪酸、炭酸ガス、水素ガス、メタンガスなどに代謝される。このうち短鎖脂肪酸は大腸から吸収され、肝臓や筋肉などの臓器においてさらに代謝されてエネルギーを産生する[1)]。この経路から得られたエネルギー量は、ヒトの 1 日のエネルギー消費の 2～10%をまかなうといわれている[2)]。

一方で、短鎖脂肪酸はエネルギー源としての作用以外に、細胞膜上受容体である GPR41、GPR43 が短鎖脂肪酸を感知し、交感神経系の活性が亢進されるなど、単なるエネルギー源としてだけではなく、シグナル伝達分子として宿主の代謝機能制御への直接的関与すると報告されている[3,4)]。腸内細菌と肥満の関係を研究する上で短鎖脂肪酸の役割を明らかにすることが鍵となるが、現状では短鎖脂肪酸が肥満に対して促進的に働くのか、抑制的に働くのか明らかではない。

腸内細菌を介した短鎖脂肪酸の産生能を評価する方法として、血中短鎖脂肪酸濃度、糞便中短鎖脂肪酸濃度、消化管腔内短鎖脂肪酸濃度・pH の測定などが用いられることが多い[5)]。しかし、血液中の短鎖脂肪酸は、末梢血に達するまでに大腸上皮細胞や肝臓でほとんど消費され、糞便の短鎖脂肪酸は大腸で 95%以上が吸収されるなどの要因で、真の腸内細菌の短鎖脂肪酸産生能を正確に反映するとは言い難い[5,6)]。消化管腔内の短鎖脂肪酸は、ヒトにおいて測定することが困難であるうえに、仮に測定できても速やかに利用・吸収される。pH においてもヒトで測定することが困難であるうえに、大腸で速やかに短鎖脂肪酸の大部分が吸収されるため正確に反映するとは言い難い。このことが、ヒトにおいて肥満と腸内細菌の関係を明らかにする上での障害になっていると考えられる。水素ガスは腸内細菌の発酵により短鎖脂肪酸とともに産生され、腸ガスとして一部排出されるが、大半は大腸から吸収されて血液循環に乗り、肺から呼気に排出される。ヒトにおいて水素ガスは糖質が腸内細菌によって発酵を受ける時にのみ生成されるため、呼気水素ガス排出量は大腸における難消化性糖質の発酵性を反映することになり、発酵分解のパラメーターとして用いることができる[1)]。

また、肥満者の体重減少の食事療法のひとつとして、低糖質／高たんぱく質の食事が流行している。体重減少の機序は未だ十分に解明されていないが、低インスリン血症による効果、肝臓における糖代謝の変化による効果、食欲抑制効果、腸内細菌の構成の変化が関与すると考えられている。食事は腸内細菌叢の構成種を決定する重要因子であることからこれまでに様々な検討がなされており、低糖質／高たんぱく質食の摂取により腸内細菌叢から産生される短鎖脂肪酸によって食欲抑制が誘導されている可能性や[7)]、ヒトの腸内において主要な酪酸産生菌である *Roseburia* 属や *Eubacterium* 属が減少し、糞便中の酪酸濃度の低下が認められるとも報告されている[8)]が、肥満発症との関連は十分には検証されていない。

２．研究の目的

本研究では、日本人における肥満と腸内細菌の関係を明らかにするために、まず、腸内細菌叢の構成比、ならびに腸内細菌の多様性と体組成の関係を検討した。次に、肥満の形成と腸内細菌による短鎖脂肪酸産生の関係をより実生活に近い形で解明するために、被験者に日本人の食事を想定した試験食を 3 食摂取してもらい、24 時間呼気水素ガス排出量を経時的に測定して短鎖脂肪酸産生能の個人差とヒトの体格との関係を検討した。

加えて、近年流行している低糖質食ダイエットに注目し、低糖質／高たんぱく質食が腸内細菌叢の構成と発酵・分解能へ及ぼす影響を明らかにした。

３．研究の方法

１）若年女性の体格と腸内細菌叢ならびに呼気水素ガス排出量の関連の検討

(1) 対象者

20 代の健康な女性 8 名（21.6±1.7 歳）とした。

(2) 体組成分析

体成分分析装置を用い、BMI、体脂肪量、体脂肪率および筋肉量を測定した。

(3) 腸内細菌叢の解析

腸内細菌叢の解析には、各被験者の糞便を用いた。㈱テクノスルガ・ラボに委託して、次世代シーケンスアンプリコン解析による分析を行い、腸内細菌の総カウント数当たりの構成比、F/B 比ならびにα多様性（Chao1 Index、Shannon Index、Simpson Index）を算出した。

(4) BDHQ による食事調査

被験者の食習慣と腸内細菌叢の関係を明らかにするために、BDHQ による食事調査を行った。

(5) 24 時間呼気水素ガスの測定

食事中の難消化性成分に対する腸内細菌叢の発酵・分解能の個人差を検討するために、日

本人の一般的な食事を想定した試験食を朝・昼・夕の 3 食を実験スケジュールに従って摂取してもらった。試験食摂取後の呼気水素ガス濃度を朝食摂取前から摂取後 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24 時間まで経時的に採取した。呼気水素ガス測定には、呼気水素・メタン分析装置を使用し、簡易ガスクロマトグラフで測定した。

2）低糖質/高たんぱく質食が腸内細菌叢による難消化性成分の発酵・分解能に及ぼす影響

(1) 対象者

20 代の健康な女性 7 名（21.8±1.2 歳）とした。

(2) 食事制限前の体組成分析、腸内細菌叢の解析、BDHQ による食事調査ならびに 24 時間呼気水素ガスの測定

1）の実験と同一の方法で実施した。

(3) 食事制限前の排便状況調査

排便状況アンケートを使用し、排便頻度および便性状を調査した。

(4) 低糖質／高たんぱく質食の実施

食事制限の指示：管理栄養士による聞き取り調査結果と BDHQ による食事調査結果を併せて被験者の日常的な糖質エネルギー比を推算し、1 日の糖質エネルギー比がマイナス 10%程度になるように食事指導を行った。制限は夕食の主食（米・パン・麺類）を同程度のエネルギーになるように肉・魚・卵・豆腐などのたんぱく質加工食品に置き換えてもらった。被験者には、自宅で 2 週間の低糖質／高たんぱく質食を実施してもらった。

(5) 食事制限後の体組成分析、腸内細菌叢の解析、BDHQ による食事調査ならびに 24 時間呼気 水素ガスの測定

1）の実験と同一の方法で実施した。

(6) 食事制限後の排便状況調査

排便状況アンケートを使用し、排便頻度および便性状を調査した。

4．研究成果

1）若年女性の体格と腸内細菌叢ならびに呼気水素ガス排出量の関連の検討

各被験者の BMI と F/B 比間の相関係数は 0.571 であり、中等度の正の相関がみられた。

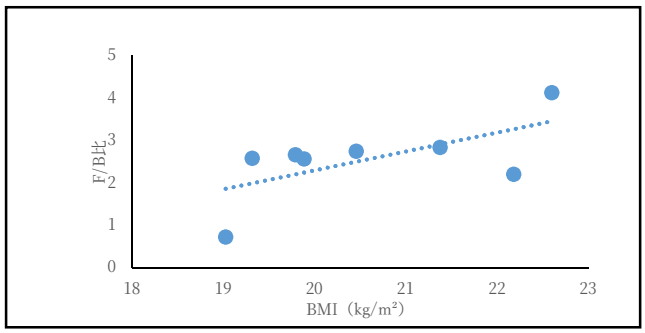

図 1　BMI と F/B 比との関連の検討（n=8）

腸内細菌構成比と体格との関連では、BMI と *Blautia* との間に強い負の相関、*Faecalibacterium* との間に強い正の相関がみられた。また、*Faecalibacterium* は筋肉量との間にも強い正の相関がみられた。日本人を対象とした研究において F/B 比と BMI とは相関しないことが報告されている。本研究では、F/B 比と BMI との間に中等度の正の相関がみられた。今回の研究は正常体重の被験者のみであり、かつ、若年女性で腸内細菌叢のエンテロタイプが BB タイプの被験者であったことがこの結果の要因になっている可能性がある。

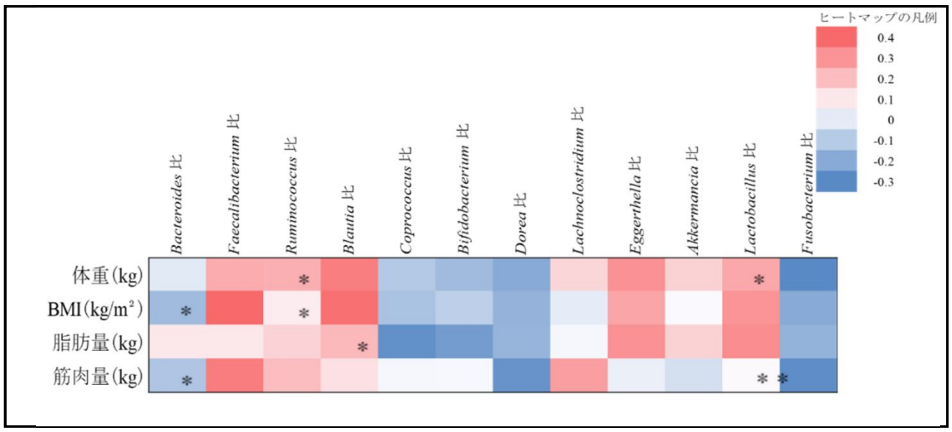

図 2　腸内細菌構成比と体格との関連（n=8）

BMI とα多様性との関連では、Chao1 Index ならびに Simpson Index との間で中等度の負の相関がみられた。

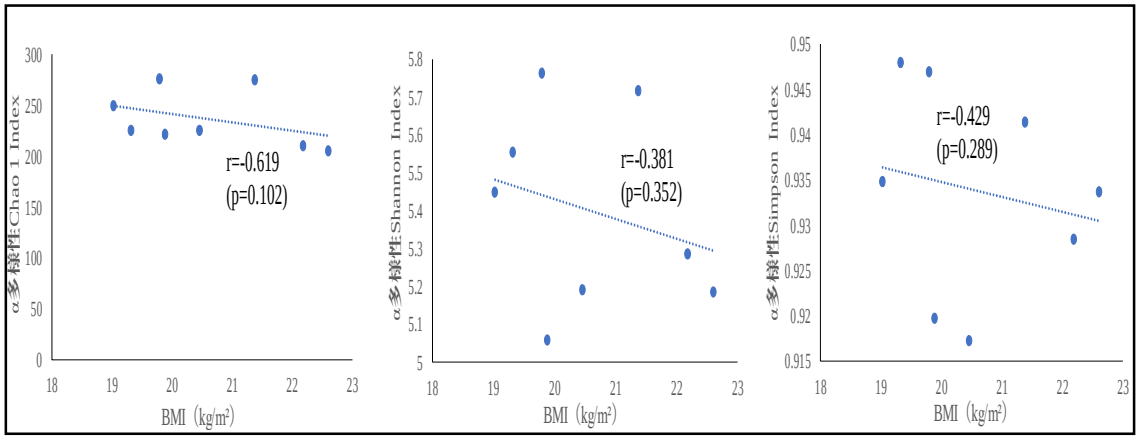

図 3　BMI とα多様性との関連

本研究の 3 食の食事を試料とした実験では、24 時間水素ガス排出量と BMI が中等度の負の相関を示すという現象を認めた。しかし、食事中に含まれる発酵・分解の基質は、食物繊維だけでなく他の未消化成分も含まれるため、呼気水素ガス排出量が多い人は炭水化物の消化・吸収が悪い人と考えることもできる。以上の結果から、短鎖脂肪酸はエネルギー消費亢進に働き、その産生量は穀類摂取量に影響を受けている可能性が示されたものの、今回の実験では消化吸収率の差の影響を受けている可能性も否定できなかった。

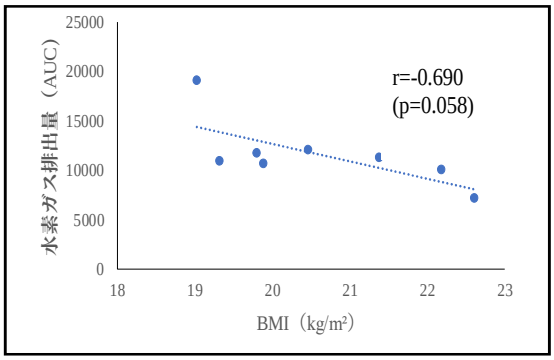

図 4　BMI と呼気水素ガス排出量との関連

<u>2）低糖質/高たんぱく質食が腸内細菌叢による難消化性成分の発酵・分解能に及ぼす影響</u>

炭水化物エネルギー比は、食事制限前 50.0±4.5%であったのに対して、低糖質/高たんぱく質食後では 45.7±10.5%であった。体重、筋肉量、体脂肪量に変化は認められなかった。

3 食の試験食摂取後の 24 時間呼気水素ガス排出量（AUC）は、2 週間の低炭水化物食後において低くなる傾向がみられた（p=0.091）。本研究では 24 時間呼気水素ガス排出量を、腸内細菌による短鎖脂肪酸の産生能の指標として用いている。短鎖脂肪酸の産生量は、日常的な糖質摂取量に影響を受ける可能性が考えられた。

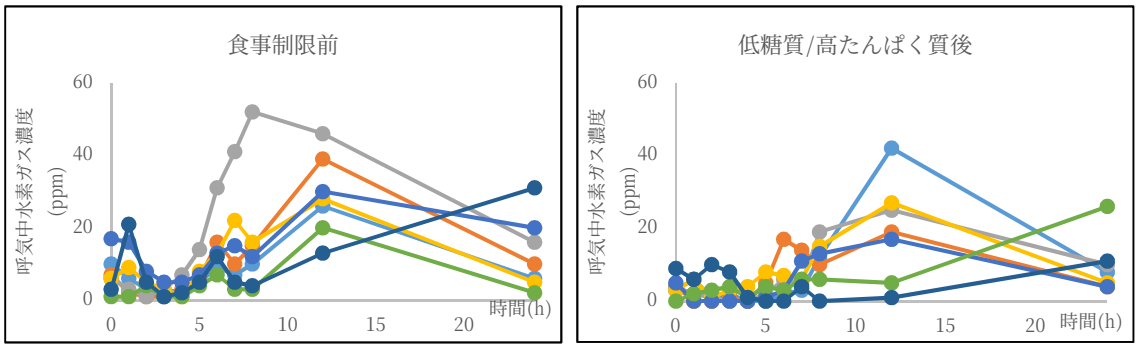

図 5　呼気水素ガス濃度の経時的な変化

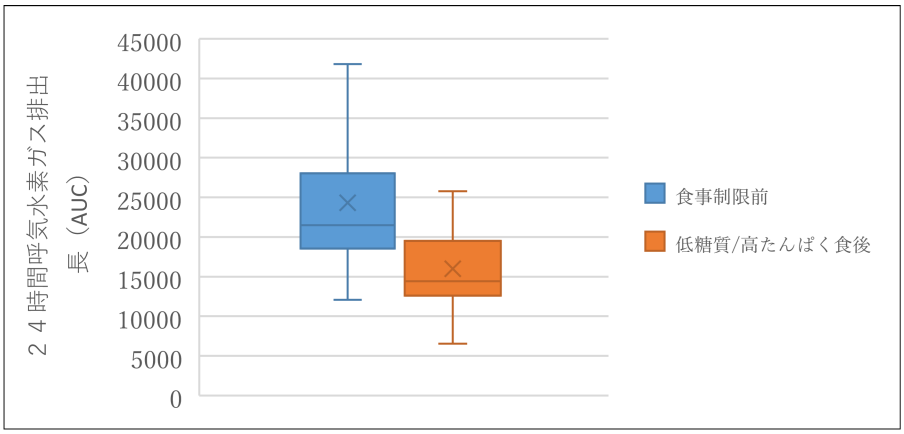

図 6　低糖質/高たんぱく質食による呼気水素ガス排出量の変化

F/B 比に変化はなかった。α多様性においては、Simpson index において低炭水化物食後で有意に高値であった。また、Shannon Index において低炭水化物食後で高い傾向が認められた(p=0.091)。先行研究においては肥満者において F/B 比が高値となり、多様性は低値になると報告されている。本研究で明らかになった現象が肥満の発症メカニズムにどのように関わっているのかについては、今後被験者を増やし、かつ低糖質/高たんぱく質食摂取の期間を長くして、より詳細な検討が必要と考える。

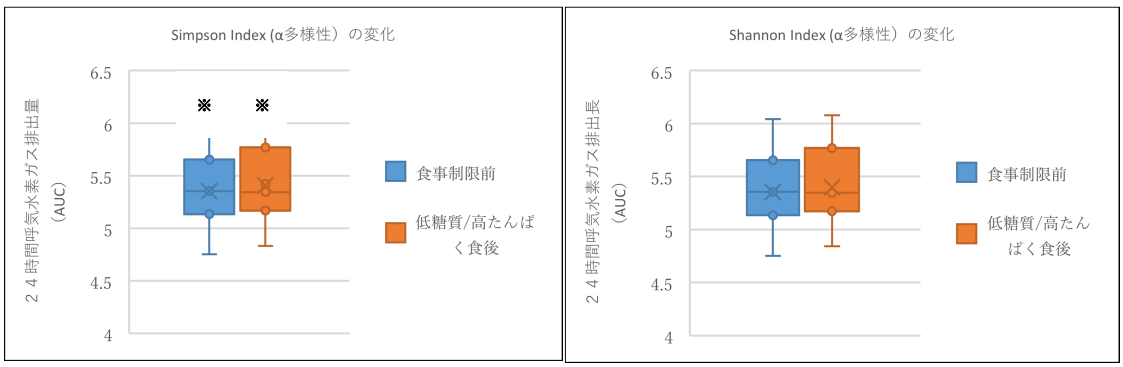

図 7　低糖質/高たんぱく質食による腸内細菌叢α多様性
（Simpson index、Shannon Index）の変化

以上の結果から、ヒトの短鎖脂肪酸産生能には個人差があり、産生能が高いヒトでは BMI が低く、その産生能は糖質制限により減少する可能性が示された。このことから、短鎖脂肪酸はヒトにおいてエネルギー源としての役割よりも、エネルギー消費亢進の役割の方がより強い可能性が考えられた。本研究では、呼気水素ガス排出能試験の基質として試験食を用いたため、被験者の消化吸収能の個人差を排除できておらず、今後は難消化性成分を基質とした試験の実施が必要である。加えて、本研究では肥満の被験者およびやせの被験者が少なく、体格別の検討ができていないことから、さらなる研究が必要であると考える。

＜文献＞
1)奥恒行、日本食物繊維学会編集委員会（2008）：食物繊維基礎と応用、第一出版株式会社．東京都．p253
2)原博（2002）：プレバイオティクスから大腸で産生される短鎖脂肪酸の生理効果．腸内細菌学雑誌 16．p35-42
3)Lee WJ, Hase K (2014): Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. Nat Chem Biol 10. p416-424
4)木村郁夫、長谷川沙恵、粕渕真由　（2015）：食事由来腸内細菌代謝産物、短鎖脂肪酸と宿主代謝制御．脂質栄養学 24(1)．p33-40
5)坂田隆（1998）：難消化性糖質と大腸．糖と健康．p85-110
6)坂田隆（1997）：短鎖脂肪酸の生理活性．日本油化学会誌(46)．p1205-1212
7) 植木浩二郎(2016) 低炭水化物ダイエットによる体重減少メカニズム：肥満症のメディカルサイエンス．実験医学 34(2): 197-202.
8) Russell WR, et al. (2011) High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. Am J Clin Nutr 93: 1062-1072.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 本郷涼子、森田理紗子、前園佳乃、大原千夏、世羅至子
２．発表標題 成人女性のBMI高値と腸内細菌叢、栄養摂取量の関連の検討
３．学会等名 第24・25回日本病態栄養学会年次学術集会
４．発表年 2022年

〔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
研究分担者	世羅　至子 (Sera Nobuko) (20470289)	長崎県立大学・看護栄養学部・教授 (27301)	

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