

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20896

研究課題名(和文)腸内細菌叢を介した小腸栄養トランスポーターの制御機構

研究課題名(英文)Mechanisms for the microbial regulation of nutrient transporters in the small intestine

研究代表者

渡邊 善之(Watanabe, Yoshiyuki)

富山大学・学術研究部医学系・病院特別助教

研究者番号：30912331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：高脂肪食誘導肥満マウスにおいてポリフェノールX(以下X)を投与すると肥満・耐糖能が改善した。Xは便中脂質排泄を増加し、小腸での脂質吸収トランスポーターCD36の発現を抑制した。またXは膵リパーゼの活性を阻害していた。すなわちXは脂質吸収を抑制し便中脂質排泄を促進することで肥満を改善することがわかった。これらは抗生剤使用下では消失することから、Xは腸内細菌叢依存的に抗肥満作用を示すと考えられ。腸内細菌を解析すると、Xは腸管バリア機能・代謝改善に重要な菌であるAkkermansia muciniphila(AM)が顕著に増加しており、その結果腸管バリア機能が改善していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、食品由来成分であるポリフェノールXが、代謝にとって重要な菌であるAkkermansia muciniphilaの増加を介して宿主の代謝を改善することを明らかにした。この作用は、近年注目されている腸内細菌を介した治療に繋がりうる重要な知見である。さらなる解析を進めることで、食品由来成分や薬品などをその薬理学的作用のみならず、腸内細菌への介入を通じて肥満や糖尿病といったメタボリックシンドロームを治療するという新たな治療戦略に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Administration of polyphenol X (hereafter X) improved obesity and glucose tolerance in high fat diet-induced obese mice. X increased fecal lipid excretion and inhibited the expression of the lipid absorption transporter CD36 in the small intestine. X also inhibited the activity of pancreatic lipase. These results suggest that X improves obesity by inhibiting lipid absorption and promoting lipid excretion in the feces. These effects were cancelled under antibiotic treatment, suggesting that X improves obesity in the gut microbiota-dependent manner. 16SrRNA sequence analysis of the gut microbiota showed that X significantly increased Akkermansia muciniphila (AM), a bacterium important for improving intestinal barrier function and metabolism. X improved intestinal barrier function via increased AM.

研究分野：腸内細菌

キーワード：腸内細菌 脂質代謝 肥満 糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌叢は様々な代謝疾患と関わっており近年注目されているが、そのメカニズムについては十分に解明されていない。申請者は栄養組成を変えた様々な食事を投与した有菌および無菌マウスの血漿網羅的リポミクス解析を通じて、腸内細菌叢が血中脂質プロファイルを決定的に、その程度が肥満や耐糖能異常と相関することを明らかにした(Watanabe Y et al., iScience, 2021)。そのメカニズムの一つに小腸脂質トランスポーターの変化があることを見出した。この結果から栄養成分が宿主の小腸での栄養トランスポーターを介して宿主の代謝に影響を及ぼしているのではないかと仮説を持った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、食事由来成分による腸内細菌叢の変化が栄養素の体内への取り込みを調節するメカニズムについて、とくに腸管トランスポーターの制御機構に着目し明らかにし、腸内細菌叢を介した肥満および代謝異常症の新たな知見を示すことである。

3. 研究の方法

本研究では、食事由来成分であるポリフェノール X に着目し研究を行った。高脂肪食で肥満を誘導したマウスに対して、ポリフェノール X を投与した場合の表現型を観察した。また抗生剤を用いて腸内細菌の影響を除いた場合の表現型についても解析し比較を行った。ELISA での血清マーカーの測定、肝臓、血中の中性脂肪含量、16SrRNA シークエンスでの菌叢の比較と表現型との比較、組織の免疫組織化学染色、QPCR での遺伝子発現、さらに Claudin-1 のタンパク定量手法を用いた腸管バリア機能の比較などを駆使して検討を行った。

4. 研究成果

高脂肪食誘導肥満マウスにおいてポリフェノール X (以下 X) を投与すると抗肥満作用を示し、経口ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験では耐糖能が改善していた(図1)。組織ごとに解析を行うと肝臓では脂肪肝が改善しており精巣上体脂肪では慢性炎症が改善していることが確認できた。X の投与時には便中の脂質排泄が増加していた。そのメカニズムを検証すると X およびその腸内細菌代謝産物は *in vitro* で腸リパーゼの活性を直接阻害するとともに、小腸において、X は脂質吸収トランスポーター CD36, FABP1, FATP4 の発現を減弱させていることが明らかになった(図2)。これらの結果から X は腸管内での脂質分解の阻害と、小腸での脂質吸収の抑制により便中への脂質排泄を促進して抗肥満作用を呈することが明らかになった。X によるこれらの代謝改善作用は抗生剤使用下では認めなくなった(図3)ことから、X は腸内細菌叢依存的に代謝改善作用を示すと考えられた。そこで便の 16SrRNA シークエンスによる腸内細菌の解析を行うと、X 投与マウスでは *A. muciniphila* が顕著に増加していることが確認できた。さらに *A. muciniphila* の増加に伴い、ポリフェノール X 投与マウスでは腸管ムチン層の増加、便中ムチン排泄の増加、tight-junction に重要である蛋白 Claudin 1 の発現増加が確認でき、肝臓でのエンドトキシンマーカーも改善していることから腸管バリア機能が改善していた(図4)。これらの結果から X は腸内細菌 *A. muciniphila* の増加を介して腸管の脂質吸収抑制や腸管バリア機能の改善による慢性炎症の改善といった機序を通じて宿主の肥満・耐糖能を改善することが明らかになった。本研究で得られた結果を、発展・応用することで食品由来成分や薬剤による腸内細菌を介した新たな作用機序

図1. Xは肥満、耐糖能を改善する

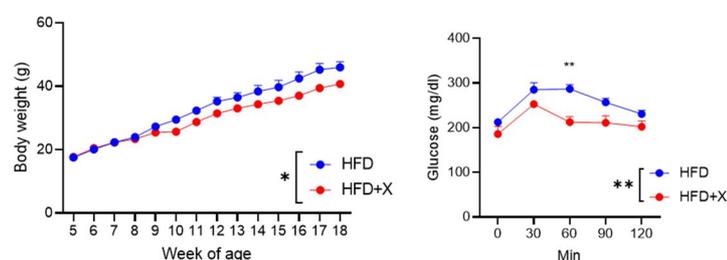


図2. Xは脂質吸収トランスポーターの発現を減弱し脂質排泄を促進する

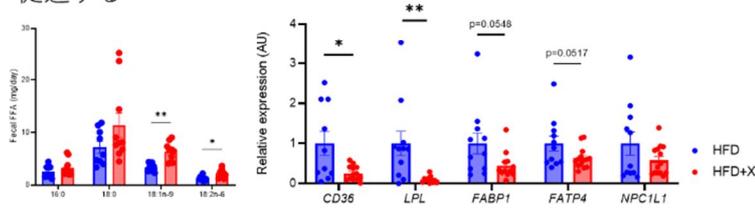


図3. 抗生剤はXの作用をキャンセルする

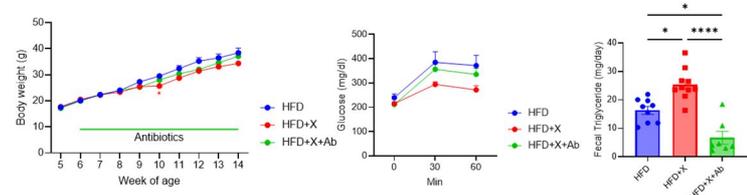
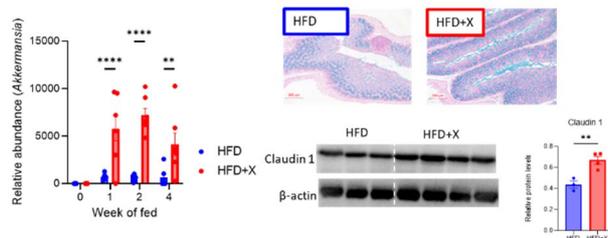


図4. Xは*A. muciniphila*を増加させ腸管バリア機能を改善する



によるメタボリックシンドロームの改善につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe Yoshiyuki, Fujisaka Shiho, Ikeda Kazutaka, Ishikawa Masaki, Yamada Takahiro, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Kuwano Takahide, Nishimura Ayumi, Bilal Muhammad, Liu Jianhui, Yagi Kunimasa, Hase Koji, Tobe Kazuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Gut microbiota, determined by dietary nutrients, drive modification of the plasma lipid profile and insulin resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102445 ~ 102445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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 渡邊 善之、藤坂 志帆、渡辺 志朗、桑野 剛英、西村 歩、角 朝信、Rahil Aslam Muhammad, Bilal Muhammad, Nawaz Allah、五十嵐喜子、八木 邦公、戸邊 一之
2. 発表標題 インキサントフォームは腸内細菌叢を通じて脂質吸収を抑制し、抗肥満、耐糖能改善作用を示す
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
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
---------------------------	-----------------------	----

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