

令和 7 年 6 月 7 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K05471

研究課題名（和文）海藻由来フコキサンチンによる腸内細菌叢を介した抗肥満作用の解明

研究課題名（英文）Relationship between the anti-obesity effects of fucoxanthin and the gut microbiota

研究代表者

前多 隼人（Maeda, Hayato）

弘前大学・農学生命科学部・准教授

研究者番号：80507731

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：褐藻類に含まれるフコキサンチン(Fx)摂取による、肥満や糖尿病予防作用が報告されている。本研究ではFxによる肥満状態の腸内環境や腸内細菌叢に対する効果を動物実験にて評価した。Fxを含む海藻脂質の摂取は、腸管内での短鎖脂肪酸産生能を高めることが明らかになった。一方Fxのみの摂取では、短鎖脂肪酸産生能や腸内細菌叢へ与える影響は低いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海藻は低カロリーであることに加え、多価不飽和脂肪酸やFxなどの機能性脂質成分が含まれる。本研究から難消化性の食物繊維だけではなく、海藻脂質が肥満状態の腸内細菌叢に影響を与え、疾患予防に役立つことが示唆された。また短鎖脂肪酸産生能の上昇に伴い、肝臓脂質蓄積や慢性炎症抑制作用が示された。一方、Fx単独の投与では影響が低かったことから、脂質成分は相互的に腸内細菌叢に作用し腸内細菌叢のバランスに寄与することが推察された。サプリメントのような単一機能性成分の摂取ではなく、様々な成分が混在する食品としての摂取が腸内細菌叢の改善には重要であることが考えられた。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that dietary fucoxanthin (Fx) contained in brown algae has a preventive effect of obesity and diabetes. In this study, the effects of Fx on the intestinal environment and gut microbiota in obesity model mice. Brown algae lipids containing Fx promote short-chain fatty acids production in the intestinal tract. On the other hand, the administration of Fx alone has little effect on short-chain fatty acid production. Furthermore, gut microbiota of obesity mice was not affected by Fx alone by metagenome analysis.

研究分野：食品科学

キーワード：肥満 カロテノイド 海藻 脂肪細胞 慢性炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食品に含まれる色素成分であるカロテノイドは、プロビタミン A 活性の他、抗酸化活性などの健康維持に關与する重要な食品成分である。ワカメやコンブなどの褐藻類に特異的に含まれる Fucoxanthin(Fx)は、褐色脂肪組織に特徴的な UCP1(Uncoupling protein 1) を白色脂肪組織に発現させ、内臓脂肪を減少させることが報告されている(引用文献)。UCP1 はミトコンドリア内膜に存在し、脂肪組織で脂質を分解し熱産生に關与するタンパク質であり、肥満の解消にも役立つとされる。更に Fx やその代謝分解物が、脂肪細胞での慢性炎症により誘導されるインスリン抵抗性を改善し、糖尿病の予防作用を示すことが明らかにされている(引用文献)。

近年、肥満やがんに關係する疾患と腸内細菌叢の關係が指摘されている。腸内細菌が生産する短鎖脂肪酸などの腸内細菌代謝物が体内に吸収され、脂質や糖代謝の調整に關与するとされる。また食物繊維などの食品中の難消化性機能性成分は、腸内細菌叢に影響を与える健康維持に役立つ代表的な食品成分である。

2. 研究の目的

本研究では Fx や Fx を含む海藻脂質の腸内細菌叢に対する影響を明らかにすることを目的とした。肥満状態の腸内細菌叢では短鎖脂肪酸産生菌が低下し、腸管内の pH が塩基性側に傾く。大腸がんに対する Fx の生理作用の研究報告では、腸内細菌や腸内細菌代謝物が關与する可能性が示唆されている(引用文献)。よって肥満状態の腸内細菌に対して Fx の投与し、短鎖脂肪酸産生能の変化を中心に腸内細菌叢へ与える影響を評価した。また Fx は小腸から吸収され、血中をめぐり臓器に移行する過程で代謝分解物(Fucoxanthinol、Amarouciaxanthin A)に変化し、肝臓や脂肪組織に蓄積する。一方、小腸で吸収しきれなかった Fx が大腸に至り、どのような代謝分解物に変化し排泄されるかは明らかになっていない。そこで各組織や盲腸内容物、糞中の Fx や Fx 代謝分解物の蓄積量を評価した。

3. 研究の方法

実験に使用する Fx は褐藻類のワカメやイシモズクから抽出し、カラムクロマトグラフィーにて精製したものを使用した。

(1) Fx を含む褐藻類のイシモズク抽出物による試験

イシモズク乾燥粉末からアセトンにより脂質成分抽出し、イシモズク抽出物を得た。Fx 含量は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて分析した。4 週齢のオスの糖尿病肥満モデルマウス(KK-*Ay*)に対し 1 週間の予備飼育の後、4 週間実験飼料にて実験飼育をおこなった。実験群は脂質 20%の高脂肪食群、高脂肪食+イシモズク抽出物 0.5%含有食群の 2 群で実施した。実験飼育終了後、各臓器重量、血清成分測定、白色脂肪組織、肝臓での脂質代謝、糖代謝関連因子の mRNA 発現量を定量 RT-PCR 法にて分析した。また盲腸内容物の pH 測定と短鎖脂肪酸含量の定量をおこなった。

(2) KK-*Ay* マウスに対する Fx 投与試験

4 週齢のオスの糖尿病肥満モデルマウス(KK-*Ay*)に対し 1 週間の予備飼育の後、4 週間実験飼料にて実験飼育をおこなった。実験群は脂質 20%の高脂肪食群、高脂肪食+0.1%Fx 含有食群の 2 群で実施した。実験飼育終了後、各臓器重量、血清成分測定、白色脂肪組織、肝臓での脂質代謝、糖代謝関連因子の mRNA 発現量を定量 RT-PCR 法にて分析した。また盲腸内容物の pH 測定と短鎖脂肪酸含量の定量をおこなった。また、各臓器や腸管内容物の Fx 及び Fx 代謝物の同定や蓄積量の測定をおこなった。代謝物の定性には液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析計(LC-TOF-MS)にて、定量は HPLC でおこなった。

(3) 食事性肥満モデルマウスに対する Fx 投与試験

4 週齢のオスの正常マウス(C57BL/6J)に対し 1 週間の予備飼育の後、4 週間実験飼料にて実験飼育をおこなった。実験群は脂質 7%の通常食群、脂質 30%の高脂肪食群、高脂肪食+Fx0.2%含有食群の 3 群で実施した。実験飼育終了後、各臓器重量、血清成分測定、白色脂肪組織、肝臓での脂質代謝、糖代謝関連因子の mRNA 発現量を定量 RT-PCR 法にて分析した。また盲腸内容物の pH 測定と短鎖脂肪酸含量の定量をおこなった。また糞便中の腸内細菌のメタゲノム解析をおこない、腸内細菌叢への影響を評価した。

4. 研究成果

(1) KK-*Ay* マウスに対し、Fx を含む褐藻類のイシモズク抽出物(抽出物中 Fx4.5%含有)を投与した。高脂肪食+イシモズク抽出物含有食群では、高脂肪食群と比較し肝臓のトリアシルグリセロール含量が低下し、肝臓での脂肪酸合成関連酵素の mRNA 発現量の低下が確認された。また肥満による慢性炎症に關与する炎症性サイトカイン TNF- α の mRNA 発現量が、肝臓と精巣周囲白色脂肪組織で有意に低下した。次に盲腸内容物の分析をおこなった。その結果、盲腸内容物の pH が低下し、短鎖脂肪酸のプロピオン酸含量が高いことが明らかになった(図 1, 引用文献)。

このことから Fx を含む海藻脂質の投与は、肥満状態の腸管内での短鎖脂肪酸産生能を高めることが示唆された。

(2) KK-*Ay* マウスに 0.1%Fx 含有食を与え、対照群と比較をおこなった。高脂肪食+0.1%Fx 含有食群では、高脂肪食群と比較し白色脂肪組織が低下傾向を示した。また精巣周囲白色脂肪組織でレジスチン、IL-6、TNF- α の mRNA 発現量が低下、及び低下傾向を示した。次に腸内環境に対する影響を評価した。その結果、高脂肪食+0.1%Fx 含有食群では盲腸内容物の pH が低下傾向を示した。しかし短鎖脂肪酸含量は乳酸が若干増加したものの、顕著な変化ではなかった。

また各臓器や腸管内容物の Fx 及び Fx 代謝物の同定や蓄積量を測定した。各組織や腸管内容物で Fx の代謝物である Fucoxanthinol、Amarouciaxanthin A の蓄積が確認された。これらの代謝物の量は臓器によって異なり、肝臓では Fucoxanthinol の蓄積量が高く、白色脂肪組織では Amarouciaxanthin A の蓄積量が高かった(図 2)。その他に未同定のカロテノイド代謝物の蓄積が確認された。

Fx を投与したマウスの白色脂肪組織重量の蓄積量と臓器重量の関係を解析した。その結果、白色脂肪組織重量の蓄積量が少ない個体ほど Amarouciaxanthin A の蓄積量が高い傾向であった。このことから Amarouciaxanthin A が脂質代謝を高めている可能性が示唆された。

(3) 正常マウスの C57BL/6J マウスに高脂肪食と共に Fx を与え、対照群と比較をおこなった。高脂肪食+Fx0.2%含有食群では、高脂肪食群と比較し白色脂肪組織重量、血糖値が低下傾向を示した。また肝臓の炎症に関わる遺伝子の発現低下が確認された。次に盲腸内容物や糞中の短鎖脂肪酸含量を評価した。その結果、通常食投与群と比較し、高脂肪食投与群では短鎖脂肪酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸)の含量の低下が確認された。しかし、高脂肪食群と高脂肪食+Fx0.2%含有飼料投与群に差は認められず、Fx 投与による短鎖脂肪酸産生能に対する影響はなかった(図 3)。また糞中の腸内細菌のメタゲノム解析をおこない腸内細菌叢への影響を評価した。肥満になると Firmicutes 門と Bacteroidetes 門の比率(F/B 値)が上昇する。通常食投与群と比較し高脂肪食投与群では F/B 値が上昇した。しかし、高脂肪食投与群と 0.2%含有高脂肪食投与群では F/B 値に差が認められなかった(図 4)。また門、属、種レベルでの多変量解析による比較でも両群に大きな変化はなかった。よってこの実験条件では腸内細菌叢に対する影響は小さいことが示唆された。従って、肝臓の炎症の指標の低下は腸内細菌の影響よりも Fx 代謝物が直接作用していることが考えられた。

本研究から海藻脂質の投与試験では腸管内での短鎖脂肪酸産生能が上昇した。しかし Fx 単独投与では糖尿病肥満モデルマウス、食事性肥満モデルマウスの両試験において大きな影響はなかった。従って本実験の投与期間や実験条件では高脂肪食投与の肥満状態に対して Fx は大きな影響がないことが示唆された。Fx 以外の他のカロテノイドを投与した動物試験では、肥満動物の腸内細菌叢の変化の報告がされている。今後は脂質代謝に影響を与える短鎖脂肪酸産生菌以外の菌叢変化にも着目し、研究を進める予定である。

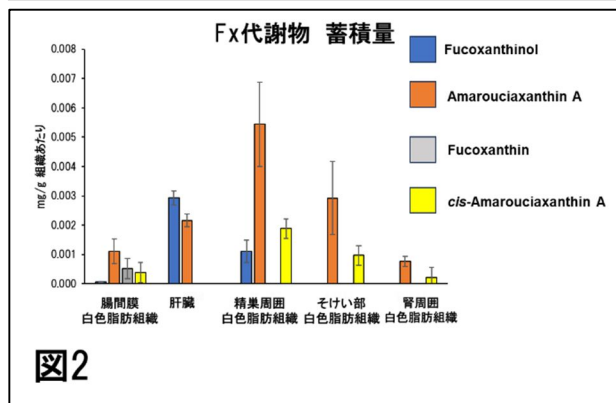
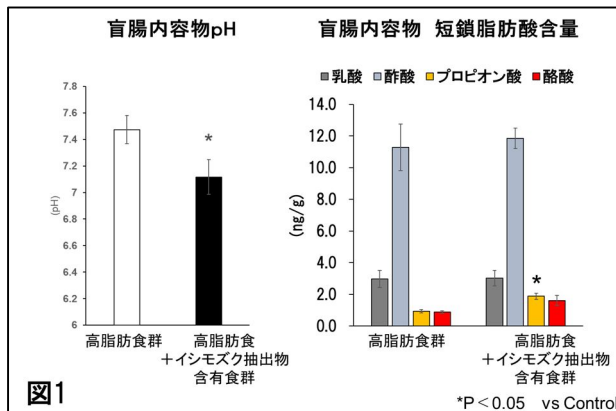


図2

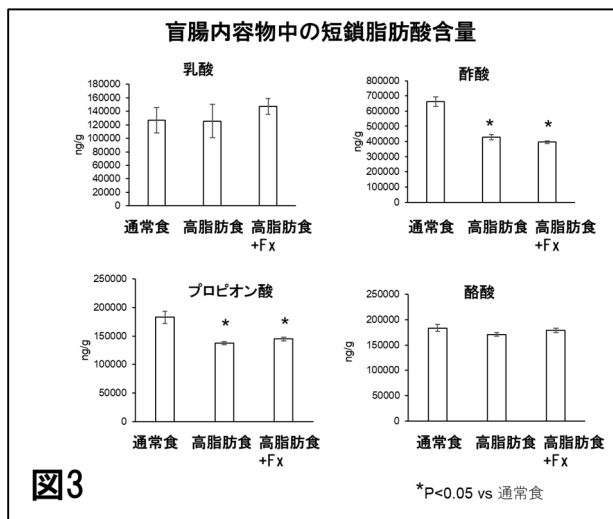


図3

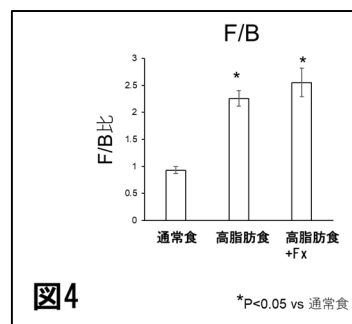


図4

<引用文献>

Maeda H. Nutraceutical effects of fucoxanthin for obesity and diabetes therapy: A Review. *Journal of Oleo Science*. 64 125 -132 (2013)

Maeda H, Kanno S et al. Fucoxanthinol, metabolite of fucoxanthin, improves obesity-induced inflammation in adipocyte cells. *Marine drugs* 13 4799-4813 (2015)

Terasaki M, Maeda H et al. Alteration of fecal microbiota by fucoxanthin results in prevention of colorectal cancer in AOM/DSS-treated mice. *Carcinogenesis*, bga100 (2020)

Shibata M, Fukuda S et al. Ishimozuku (*Sphaerotrichia firma*) lipids containing fucoxanthin suppress fatty liver and improve short chain fatty acid production in obese model mice. *Frontiers in Sustainable Food Systems* 7 (2024)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shibata Masaki, Ozato Naoki, Tsuda Harutoshi, Mori Kenta, Kinoshita Keita, Katashima Mitsuhiro, Katsuragi Yoshihisa, Nakaji Shigeyuki, Maeda Hayato	4. 巻 45
2. 論文標題 Mouse Model of Anti-Obesity Effects of <i>Blautia hansenii</i> on Diet-Induced Obesity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 7147 ~ 7160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb45090452	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 -
1. 著者名 Terasaki Masaru, Suzuki Sally, Tanaka Takuji, Maeda Hayato, Shibata Masaki, Miyashita Kazuo, Kuramitsu Yasuhiro, Hamada Junichi, Ohta Tohru, Yagishita Shigehiro, Hamada Akinobu, Sakamoto Yasunari, Hijioka Susumu, Morizane Chigusa, Takahashi Mami	4. 巻 3
2. 論文標題 Anticancer Effects of Fucoxanthin in a PDX Model of Advanced Stage Pancreatic Cancer with Alteration of Several Multifunctional Molecules	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Onco	6. 最初と最後の頁 217 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/onco3040016	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 -
1. 著者名 Terasaki Masaru, Tsuruoka Kirara, Tanaka Takuji, Maeda Hayato, Shibata Masaki, Miyashita Kazuo, Kanemitsu Yukihide, Sekine Shigeki, Takahashi Mami, Yagishita Shigehiro, Hamada Akinobu	4. 巻 20
2. 論文標題 Fucoxanthin Inhibits Development of Sigmoid Colorectal Cancer in a PDX Model With Alterations of Growth, Adhesion, and Cell Cycle Signals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Genomics - Proteomics	6. 最初と最後の頁 686 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20416	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 -
1. 著者名 Shibata Masaki, Fukuda Satoru, Terasaki Masaru, Maeda Hayato	4. 巻 7
2. 論文標題 Ishimozuku (<i>Sphaerotrichia firma</i>) lipids containing fucoxanthin suppress fatty liver and improve short chain fatty acid production in obese model mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Sustainable Food Systems	6. 最初と最後の頁 2023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fsufs.2023.1331061	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 -

1. 著者名 Yasuda Ayaka, Wagatsuma Momoka, Murase Wataru, Kubota Atsuhito, Kojima Hiroyuki, Ohta Tohru, Hamada Junichi, Maeda Hayato, Terasaki Masaru	4. 巻 2
2. 論文標題 Fucoxanthinol Promotes Apoptosis in MCF-7 and MDA-MB-231 Cells by Attenuating Laminins? Integrins Axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Onco	6. 最初と最後の頁 145 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/onco2030010	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2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 前多隼人
2. 発表標題 農産物の未利用部位を活用した食品開発
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会 シンポジウム1 2 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前多隼人
2. 発表標題 食品に含まれるカロテノイドの機能性研究
3. 学会等名 日本ビタミン学会第75 回大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 前多隼人	4. 発行年 2024年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 カロテノイドの科学 : 基礎, 研究の新展開, 生理活性 第21章	

〔産業財産権〕

〔その他〕

弘前大学農学生命科学部 教員紹介 前多隼人
<https://nature.hirosaki-u.ac.jp/research/maeda-hayato/>

弘前大学 研究者総覧 前多隼人
https://hue2.jm.hirosaki-u.ac.jp/html/100000068_ja.html

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