

令和 6 年 5 月 3 日現在

機関番号：12605
研究種目：若手研究
研究期間：2022～2023
課題番号：22K17771
研究課題名（和文）代謝性疾患に対する機能性油の創出に向けた基礎的な研究

研究課題名（英文）Functional dietary lipids and metabolic disorders

研究代表者
宮本 潤基（Miyamoto, Junki）

東京農工大学・（連合）農学研究科（研究院）・准教授

研究者番号：20805668
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では食用油の違いが腸内細菌の構成変化を介して、生体エネルギー代謝調節に及ぼす影響を明らかにすることを目的として検討を実施した。その結果、特定の食用油の摂取は、高脂肪食誘導性肥満モデルマウスにおける体重・組織重量の増加、耐糖能異常、脂肪組織炎症や腸内細菌の構成変化に対して、健常マウスと同等レベルまで改善することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、食事、腸内細菌、および生体エネルギー代謝を結びつける重要な役割を担っている可能性が示唆された。近年の食の欧米化に伴う肥満者の増加に対して、腸内細菌を標的とした新しい治療法の確立を目指した知見を提供することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to examine the effects of different dietary lipids on the energy homeostasis through changes gut microbial compositions. As a result, we found that intake of specific dietary lipids improved body and tissue weight gain, glucose intolerance, adipose tissue inflammation, and gut microbial compositions in a high-fat diet-induced obesity mouse model to levels comparable to those of healthy mice.

研究分野：腸内細菌学

キーワード：Diet Nutrition Gut microbiota Dietay lipids Obesity

1. 研究開始当初の背景

従来、様々な食事成分や栄養素が腸内細菌の構成や機能を制御することで宿主の生体恒常性維持に重要であることが示唆されてきたが、学術的に最も重要な分子メカニズムの解明には至っていない。また、食用油を構成する長鎖脂肪酸についても同様であり、多種多様な多価不飽和脂肪酸が生体恒常性維持に重要であることが期待されているが、詳細な分子メカニズムは明らかにされていない。古くから、亜麻仁油の α -リノレン酸や魚油のドコサヘキサエン酸 (DHA; docosahexaenoic acid)、エイコサペンタエン酸 (EPA; eicosapentaenoic acid) などの ω 3 脂肪酸の生体調節機能は良く知られているが、 ω 6 脂肪酸（リノール酸など）は必須脂肪酸であると同時に、過剰な摂取は脂質メディエーターの産生を介して炎症やアレルギー反応を惹起することも知られている (Fabian et al. *Breast Cancer Res.* 2015)。申請者は、腸内細菌が代謝により食用油中の多価不飽和脂肪酸の一つで、必須脂肪酸であるリノール酸を 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid (HYA) をはじめとする新たな代謝脂肪酸に変換することで、宿主のエネルギー代謝調節に関与し、食事によって誘導される肥満を改善することを明らかにしている (Miyamoto et al. *Nature Commun.* 2019)。すなわち、食用油を構成する長鎖脂肪酸の種類の違いが、腸内環境を制御するメカニズム、そして生体に及ぼす影響が大きく異なることから、食用油の質的な違いによる代謝性疾患に及ぼす影響を分子レベルで明らかにすることは、学術的に最も重要な課題であると同時に、我々の食用油の摂取による QOL (quality of life) を向上させるためにも重要である。

2. 研究の目的

本研究は、“代謝性疾患に対する機能性油の創出に向けた基礎的な研究”を研究課題として掲げ、食-腸内環境-宿主の生体恒常性に寄与する相互連関の解明を目的とする。脂肪酸をリガンドとする GPCRs である脂肪酸受容体 (FFARs; free fatty acid receptors) はこれまでに数多く報告されており (Miyamoto et al. *Int J Mol Sci.* 2016)、食用油中の長鎖脂肪酸が単なるエネルギー源としてだけでなく、シグナル分子としても機能することで、様々な生体調節機能を示すことが明らかになりつつある。食用油摂取における生体恒常性維持に及ぼす影響を、脂肪酸受容体を介した分子レベルでの検討を行うことは、肥満や糖尿病などの代謝性疾患の予防を目的とした新たな機能性油（質・バランスの評価）の創出に繋がる可能性がある。従って、肥満やメタボリックシンドロームが社会問題となりつつある現代においては、食事によって代謝性疾患の予防・改善を目指すことは非常に重要な研究課題であると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 抗肥満作用を示す食用油の選抜

高脂肪食中に含まれる食用油を様々な種類の食用油に全置換した飼料を作成し、高脂肪食誘導性肥満モデルマウスに対する影響を評価する。

評価項目：体重・脂肪組織重量、耐糖能、血液生化学、および組織炎症

(2) オミクス解析による腸内環境の網羅解析

方法 (1) によって負荷期間終了後の腸内細菌解析を 16S rRNA シークエンスによって腸内細菌の変化を評価する。このとき、摂取した食用油の違いによって変化を示す腸内細菌種の同定を目指す。

(3) 食用油-腸内環境の相互連関

方法 (1) と同様の負荷条件で、疑似的な無菌マウスを作出するために、抗生物質投与による生体エネルギー代謝調節に及ぼす影響を評価する。評価項目は、方法 (1) で改善が認められた代謝パラメータを中心に検討する。

4. 研究成果

高脂肪食中の脂肪酸組成を変化させたことによる肥満に及ぼす影響を評価した結果、高脂肪食誘導性肥満モデルマウスと比較して、特定の食用油に置換した高脂肪食の摂取では、肥満症状（体重や血液生化学パラメータなど）を顕著に改善することを見出した。さらに、食用油の構成脂肪酸の質的な違いが腸内細菌に及ぼす影響を評価した結果、高脂肪食摂取群と比較して、特定の食用油に置換した高脂肪食摂取群は異なる腸内細菌の構成を示すことを明らかにした。食用油依存的な腸内細菌の変化が生体エネルギー代謝調節に及ぼす影響を評価するために、抗生物質を用いた疑似的な無菌マウスにおける肥満症状を検討した。その結果、特定の食用油に置換した高脂肪食摂取群で認められた肥満症状の改善作用が消失した。以上より、高脂肪食中の食用油の質的な違いが腸内環境変化を介して、生体エネルギー代謝調節に関与することを明らかにした。

高脂肪食中の特定の食用油の置換のみが、生体エネルギー代謝調節に影響を及ぼし、腸内細菌の構成変化が観察された一方、その他、複数の食用油の置換では腸内細菌の構成変化が観察され

なかった。高脂肪食中には非常に高濃度のラードが含まれており、特徴的な腸内細菌の構成変化と肥満症状を惹起することは既に明らかにされている (Caesar et al. Cell Metab. 2015)。本研究においても、高脂肪食中のラード摂取が劇的な構成変化を促した結果、食用油の置換のみではその変化が軽微であったと考えられる。そこで、次なる検討として、ラード不含の通常食を基本組成として、通常食中の食用油の置換が腸内細菌の構成に及ぼす影響を評価する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nishida Akari, Ando Yuna, Kimura Ikuo, Miyamoto Junki	4. 巻 23
2. 論文標題 Involvement of Gut Microbial Metabolites Derived from Diet on Host Energy Homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23105562	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 Ma Yujie, Lee Eunyoung, Yoshikawa Hayato, Noda Tomoe, Miyamoto Junki, Kimura Ikuo, Hatano Ryo, Miki Takashi	4. 巻 621
2. 論文標題 Phloretin suppresses carbohydrate-induced GLP-1 secretion via inhibiting short chain fatty acid release from gut microbiome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 176-182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.06.069	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 Miyamoto Junki, Shimizu Hidenori, Hisa Keiko, Matsuzaki Chiaki, Inuki Shinsuke, Ando Yuna, Nishida Akari, Izumi Ayano, Yamano Mayu, Ushiroda Chihiro, Irie Junichiro, Katayama Takane, Ohno Hiroaki, Itoh Hiroshi, Yamamoto Kenji, Kimura Ikuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Host metabolic benefits of prebiotic exopolysaccharides produced by <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gut Microbes	6. 最初と最後の頁 2161271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19490976.2022.2161271	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 Haneishi Yuri, Furuya Yuma, Hasegawa Mayu, Picarelli Antonio, Rossi Mauro, Miyamoto Junki	4. 巻 24
2. 論文標題 Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms24043817	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 該当する

1. 著者名 Wanezaki Satoshi、Taniwaki Takumi、Miyamoto Junki、Hosokawa Masashi	4. 巻 72
2. 論文標題 Dietary Combination of Fish Oil and Soy -Conglycinin Inhibits Fat Accumulation and Reduces Blood Glucose Levels by Altering Gut Microbiome Composition in Diabetic/Obese KK-Ay Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 303-312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess22363	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 Haneishi Yuri、Furuya Yuma、Hasegawa Mayu、Takemae Hitoshi、Tanioka Yuri、Mizutani Tetsuya、Rossi Mauro、Miyamoto Junki	4. 巻 13
2. 論文標題 Polyunsaturated fatty acids-rich dietary lipid prevents high fat diet-induced obesity in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32851-7	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 該当する

1. 著者名 Uehira Yudai、Ueno Hiroaki、Miyamoto Junki、Kimura Ikuo、Ishizawa Yohei、Iijima Hiroshi、Muroga Shota、Fujita Toru、Sakai Soichi、Samukawa Yoshishige、Tanaka Yuri、Murayama Shinya、Sakoda Hideyuki、Nakazato Masamitsu	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of the lipase inhibitor orlistat on the human gut microbiota	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Obesity Research & Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 411 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.orcp.2023.08.005	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 Tokiyoshi Kanako、Matsuzawa Yuki、Takahashi Mikiko、Takeda Hiroaki、Hasegawa Mayu、Miyamoto Junki、Tsugawa Hiroshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Using Data-Dependent and -Independent Hybrid Acquisitions for Fast Liquid Chromatography-Based Untargeted Lipidomics	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 991 ~ 996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.3c04400	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haneishi Yuri, Treppiccione Lucia, Maurano Francesco, Luongo Diomira, Miyamoto Junki, Rossi Mauro	4. 巻 -
2. 論文標題 High Fat Diet?Wheat Gliadin Interaction and its Implication for Obesity and Celiac Disease Onset: In Vivo Studies	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202300779	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 該当する

1. 著者名 Miyamoto Junki, Ando Yuna, Nishida Akari, Yamano Mayu, Suzuki Shunsuke, Takada Hiromi, Kimura Ikuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Fructooligosaccharides Intake during Pregnancy Improves Metabolic Phenotype of Offspring in High Fat Diet Induced Obese Mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202300758	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 Inuki Shinsuke, Miyamoto Junki, Hashimoto Naoki, Shimizu Hidenori, Tabuchi Hitomi, Kawai Atsuko, Greiner Luca C., Kimura Ikuo, Ohno Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Structure-activity relationship studies of tetrahydroquinolone derivatives as GPR41 modulators	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 129758 ~ 129758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2024.129758	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 田邊はるか、宮本潤基、五十嵐美樹、木村郁夫
2. 発表標題 加齢における代謝変化と長鎖脂肪酸センシングとの関連
3. 学会等名 第40回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 羽石悠里、古谷悠真、長谷川真由、宮本潤基
2. 発表標題 食用油の質的な違いは高脂肪食誘導性肥満モデルマウスの症状を緩和する
3. 学会等名 第26回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akari Nishida, Junki Miyamoto, Hidenori Shimizu, Ikuo Kimura
2. 発表標題 Gut microbial short-chain fatty acids-mediated olfactory receptor 78 stimulation promotes anorexigenic gut hormone peptide YY secretion in mice.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition in Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuri Haneishi, Yuma Furuya, Yuri Tanioka, Junki Miyamoto
2. 発表標題 Polyunsaturated fatty acids-rich dietary lipid prevents high fat diet-induced obesity in mice
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition in Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 羽石悠里、長谷川真由、古谷悠真、谷岡由梨、宮本潤基
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸を豊富に含む食用油はマウスの高脂肪食誘導性肥満を予防する
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 加齢期における腸内環境変化と栄養感受性変化に及ぼす影響
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川真由、五十嵐美樹、宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 加齢に伴う栄養感受性変化と生体エネルギー代謝調節に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川真由、五十嵐美樹、宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 Nutritional signaling via GPCRs and energy homeostasis on aging
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度東京大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 渡邊沙耶、羽石悠里、宮本潤基
2. 発表標題 Effect of wheat protein on the gut microbiota and metabolic homeostasis
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度東京大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮本潤基
2. 発表標題 食と腸内細菌によるエネルギー代謝調節
3. 学会等名 第31回日本運動生理学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本潤基
2. 発表標題 リパーゼ阻害剤の腸内環境変化を介した抗肥満作用
3. 学会等名 第27回アディポサイエンス・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 遺伝子医学	5. 総ページ数 6
3. 書名 母体腸内細菌による胎仔疾患感受性の制御	

1. 著者名 羽石悠里、宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 臨床検査	5. 総ページ数 6
3. 書名 Microbiomeと肥満症	

1. 著者名 宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2023年
2. 出版社 ファルマシア	5. 総ページ数 5
3. 書名 腸内細菌が作り出す生理活性脂質	

〔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
---------	---------