

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24658129

研究課題名(和文)次世代マルチオミクス解析技術に基づく新規機能性食品開発基盤の創成

研究課題名(英文)Construction of novel platform for development of functional food products based on next-generation integrated omics approach

研究代表者

福田 真嗣(Fukuda, Shinji)

慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任准教授

研究者番号：80435677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：プレバイオティックオリゴ糖の一つであるフラクトオリゴ糖(FOS)の効果について、成人ボランティアを募り摂食試験を実施した。FOS摂食による腸内エコシステムの個体内変動について時系列情報に基づく相関解析を実施した結果、成人ボランティアのうち数名では、FOS摂食により腸管粘膜からの免疫グロブリンA(IgA)産生量が増加したが、それが腸内細菌叢や腸管内代謝物の変動と相関することを見出した。IgAは消化管への病原菌感染を予防したり腸内細菌叢の制御に関わる重要な因子であるため、IgA産生量の増加はFOS摂食による腸内エコシステム修飾を介した有用効果の一つと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Fructooligosaccharide (FOS), a prebiotic well known for its health-promoting properties, can improve the human gut ecosystem most likely through changes in its microbial composition. However, the detailed mechanism(s) of action of FOS in the modulation of the gut ecosystem remains obscure. Taking advantage of our novel microbe-metabolite correlation approach, combined with fecal IgA measurements, we found that the induction of mucosal IgA by FOS supplementation correlated with the presence of specific gut microbes in human trials. Furthermore, specific metabolic changes were observed positively or negatively correlated with IgA profiles. IgA is well known as an important molecule not only to prevent intestinal pathogenic infection, but also to regulate commensal gut microbiota; therefore, induction of mucosal IgA by FOS supplementation is considered to be one of the beneficial effect of prebiotics through gut ecosystem modification.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：腸内細菌 統合オミクス プレバイオティクス 腸内エコシステム オリゴ糖 機能性食品 メタボローム IgA

## 1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化とともに、我が国でもメタボリックシンドロームや大腸がん、アレルギーや炎症性腸疾患は増加の一途をたどっている。しかし、医療費は削減傾向にあり、加えて更なる少子高齢化社会を迎えることから、予防医学や健康増進の見地に立った、機能性食品などによる‘セルフメディケーション’は今後その重要性が増すことは明らかである。プレバイオティックオリゴ糖は、腸内共生細菌のうちのいわゆる善玉菌の数を増加させ、ヒトの健康維持・増進に寄与する食品成分である。プレバイオティックオリゴ糖のうち、フラクトオリゴ糖 (FOS) は、腸管細胞と腸内細菌とが複雑に織り成す腸内生態系 (腸内エコシステム) の恒常性維持に寄与することが知られており、特に腸内細菌叢の変動を介して宿主免疫系に作用することで、上記の疾患の予防あるいは改善をされている (Hosono *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 2003, Nakamura, *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 137, 2004, Moro *et al.*, *Arch. Dis. Child*, 91, 2006, Benyacoub, *et al.*, *J. Nutr.*, 138, 2008)。しかし、FOS 摂取がどのような作用機序で宿主の健康維持や疾患の改善に関わっているのか、すなわち FOS 摂取における宿主 - 腸内共生細菌間相互作用の詳細は不明な点が多いのが現状であった。

## 2. 研究の目的

われわれはこれまでに、腸内エコシステムの詳細を明らかにするための解析技術として、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、メタボロミクスにより得られた網羅的情報を統計科学的に集約して理解する統合オミクス解析手法を考案し、宿主 - 腸内共生細菌間相互作用の分子メカニズムの一端を明らかにしてきた (Fukuda *et al.*, *PLoS ONE*, 4, 2009; *Nature*, 469, 2011)。本研究では、われわれが独自に構築した上記の統合オミクス解

析手法を適用し、FOS 摂取による腸内エコシステムの恒常性維持機構の分子メカニズムを明らかにすることで、プレバイオティックオリゴ糖の健康維持・増進効果の分子メカニズムに基づく新規の機能性食品開発基盤の礎を築くことを目的とした。

## 3. 研究の方法

プレバイオティックオリゴ糖の一種であり、既に市販されている FOS 摂取によるヒト腸内環境と粘膜免疫系への作用について、成人ボランティアを募り摂食試験を実施した。すなわち、7名のボランティアに1日20gのFOSを1週間摂食していただき、FOS 摂食前、摂食中、摂食後に最低2回糞便試料を採取した。糞便試料から細菌 DNA および代謝物を抽出し、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢のマイクロバイーム解析や、核磁気共鳴装置 (NMR) を用いた糞便中代謝物のメタボローム解析、さらには ELISA 法を用いた免疫グロブリン A (IgA) の定量を行った。得られた FOS 摂食時の腸内エコシステム時系列情報は、階層クラスタリングや主成分分析、判別分析などの多変量解析手法に基づいて統計科学的に解析した。さらに、各因子の変動に基づく相関情報から、IgA - 腸内細菌 - 代謝物間ネットワークについても解析した。

## 4. 研究成果

FOS 摂食前後における個人内での腸内細菌叢および腸内代謝物の変動は予想よりも小さく、むしろもともとの個人間における腸内エコシステムの個体差の方が大きいことが明らかとなった。FOS 摂食による腸内エコシステムの個体内変動について、時系列情報に基づく相関解析を実施した結果、成人ボランティアのうち数名では、FOS 摂食により腸管粘膜からの IgA 産生量が増加することが示唆された。IgA は消化管への病原菌感染の予防や、腸内細菌叢全体の制御を行う重要な因子

であるため、IgA 産生量の増加は FOS 摂食による有用効果の一つと考えられた。数名の成人ボランティアにおける IgA 産生量の増加は、FOS 代謝によるビフィズス菌の増加やそれに伴った腸内代謝物の変動と正の相関があることが統合オミクスにより明らかとなった。以上のことから、FOS 摂食によるヒトへの有益な効果の一つとして、腸内細菌叢を介した腸内エコシステム修飾による IgA 産生誘導機構が存在することが示唆された (Kato and Fukuda *et al.*, DNA Res., 2014 )

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 10 件 )

1. Kato, T., Fukuda, S., Fujiwara, A., Suda, W., Hattori, M., Kikuchi, J., Ohno, H. Multiple omics uncovers host-gut microbial mutualism during prebiotic fructooligosaccharide supplementation. DNA Res. in press (2014). 査読有
2. Date, Y., Nakanishi, Y., Fukuda, S., Nuijima, Y., Kato, T., Umehara, M., Ohno, H., and Kikuchi, J. *In vitro* evaluation method for screening of candidate prebiotic foods. Food Chem., 152: 251-260 (2014). 査読有
3. \*Furusawa, Y., \*Obata, Y., \*Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N.N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J.M., Topping, D.L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., \*<sup>†</sup>Hase, K., <sup>†</sup>Ohno, H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature 504: 446-450 (2013) \*co-first and <sup>†</sup>corresponding author 査読有
4. Kim, S.W., Suda, W., Kim, S., Oshima, K., Fukuda, S., Ohno, H., Morita, H., Hattori, M. Robustness of gut microbiota of healthy adults in response to probiotic intervention revealed by high-throughput pyrosequencing. DNA Res. 20: 241-253 (2013). 査読有
5. Okada, T., Fukuda, S., Hase, K., Nishiumi, S., Izumi, Y., Yoshida, M., Hagiwara, T., Kawashima, R., Yamazaki, M., Oshio, T., Otsubo, T., Inagaki, O. K., Kakimoto, K., Higuchi, K., Kawamura, Y. I., Ohno, H., Dohi, T. Microbiota-derived lactate accelerates colon epithelial cell turnover in starvation-refed mice. Nat. Commun. 4: 1654 (2013). 査読有
6. Fukuda, S. and Ohno, H. Gut microbiome and metabolic diseases. Semin. Immunopathol. 36: 103-114 (2014). 総説 査読有
7. Fukuda, S., Toh, H., Taylor, T. D., Ohno, H., and Hattori, M. Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. Gut Microbes 3: 449-454 (2012). 総説 査読有
8. 福田真嗣、大野博司 統合オミクスによる腸エコシステムの全容理解に向けた取り組み、細胞工学、32 : 1138-1142 (2013) 総説 査読無
9. 福田真嗣、村上慎之介 腸内環境とアンチエイジング、日本抗加齢医学会雑誌、9: 717-722 (2013) 総説 査読無
10. 福田真嗣、大野博司 統合オミクスによる腸エコシステムの理解、実験医学 30: 3255-3260 (2012) 総説 査読無

[ 学会発表 ] ( 計 9 件 )

1. 福田真嗣 統合オミクスによる宿主 -

- 腸内細菌間相互作用の理解 日本農芸  
化学会 2014 年度大会、東京、2014 年 3  
月 30 日 招待講演
2. 福田真嗣 Understanding the complex gut  
ecosystem via integrated omics approach  
第 87 回日本細菌学会総会、東京、2014  
年 3 月 26 日 招待講演
  3. 福田真嗣 腸内エコシステムの理解に  
よる新たな健康増進ストラテジー 第 3  
回アンチエイジングセミナー、東京、  
2014 年 1 月 23 日 招待講演
  4. 福田真嗣 統合オミクスによる腸内エ  
コシステムの理解 第 29 回日本微生物  
生態学会、鹿児島、2013 年 11 月 24 日 招  
待講演
  5. 福田真嗣 Human Microbiome と生体応  
答の理解による新たな健康増進ストラ  
テジー 第 13 回抗加齢医学の実際、東  
京、2013 年 9 月 16 日 招待講演
  6. Fukuda, S. Comprehensive understanding of  
gut ecosystem via multiple omics approach.  
International Conference of  
Matryoshka-type Evolution of Eukaryotic  
Cells. Kyoto, July 25th, 2013 招待講演
  7. 福田真嗣 マルチオミクスによる腸内  
共生システムの理解 第 35 回日本分子  
生物学会年会、福岡、2012 年 12 月 12  
日 招待講演
  8. Fukuda, S. Multiple omics approach  
identified acetate produced by probiotic  
bifidobacteria to protect host from  
enteropathogenic infection. International  
Conference and Exhibition of Probiotics,  
San Antonio, TX, November 19th, 2012. 招  
待講演
  9. Fukuda, S. Understanding the gut  
ecosystem via multiple omics approach. The  
International Scientific Conference on  
Probiotics and Prebiotics 2012. Kosice,  
Slovakia, June 12th, 2012 招待講演

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/>

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

福田真嗣 ( FUKUDA SHINJI )

慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任  
准教授

研究者番号 : 80435677