

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11130

研究課題名(和文) 肥満を伴うサルコペニア発症予防における腸内環境の重要性

研究課題名(英文) Importance of intestinal environment on the prevention of obesity-induced sarcopenia

研究代表者

後藤 孔郎 (GOTOH, KORO)

大分大学・医学部・講師

研究者番号：10457624

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肥満を伴うサルコペニアは、寝たきりになる要因の1つである。肥満は腸や骨格筋に炎症性変化をもたらす。一方、大豆は腸内環境を改善させる。今回、「大豆の摂取が肥満による腸管バリア破綻を改善させ、サルコペニア発症予防に有効である」について検討した。肥満に伴う小腸の炎症性変化によって腸管バリアが破綻し、腸管腔に存在するLPSが腸管外に漏出することで骨格筋に炎症性変化が惹起され、速筋繊維が萎縮することが明らかになった。さらに、大豆を摂取させると、小腸および骨格筋の炎症性変化を改善させ、肥満サルコペニアに有効であることが示唆された。以上より、大豆摂取は肥満サルコペニアの発症予防に効果があることが推測される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満サルコペニアに対する治療は、運動とカロリーを中心とした食事制限である。ところが、肥満者の人口が増加する傾向にあることを考慮すると、その実効性については疑問視される。現代のような欧米化した食生活のなかに大豆製品を積極的に取り入れ、腸内環境を整えることが重要であるということを本研究は示唆していると考えられる。このような現象は高齢者にも該当すると考える。国連が国際目標として提示したSDGsのなかに、Leave No One Behind「誰ひとり取り残さない」とある。したがって、肥満者や高齢者に対して大豆を摂取するように啓蒙していけばサルコペニアの発症をある程度防ぐことが可能であると推測される。

研究成果の概要(英文)：Obesity induces systemic low-grade inflammation although the mechanism is uncertain. Recently, it is reported that “myokine” secreted from muscle, such as IL-15 and IL-6 promotes the enlargement of muscle fibers. Recently, obesity sarcopenia is also associated with lipopolysaccharide (LPS) released from intestine by collapsing intestinal barrier associated with intestinal inflammation, which induces inflammatory responses in muscle. It is well-known that soybean dietary fiber has an effect of improving the intestinal environment. The intake of soybean dietary fiber decreased plasma LPS concentration which elevates during HF feeding. This treatment also improved the reduction of myokines such as IL-15 induced by HF diet. Furthermore, HF-induced inflammation, atrophy of muscle fibers, and function of intestinal barrier were ameliorated by soybean dietary fiber treatment. Thus, we suggest that the intake of soybean might be effective to prevent the development of obesity sarcopenia.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：肥満 サルコペニア 腸内環境 炎症 マイオカイン

1. 研究開始当初の背景

肥満に加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)を伴った肥満サルコペニアは、寝たきりや要介護状態につながる転倒の要因の1つであり、その成因解明や予防法の確立が注目されている。また、肥満は肝臓や腎臓などの多臓器に軽度慢性炎症性変化をもたらすことが知られている。その要因の1つに、肥満が腸内環境を悪化させ、いわゆる“悪玉菌”の割合を増加させることがあげられる。このような“悪玉菌”から炎症惹起物質であるエンドトキシン【lipopolysaccharide (LPS) など】の合成が多く生成され、これにより小腸内で炎症性変化が亢進される。このような炎症性変化によって、腸管内から腸管外への異物の漏出を防ぐための腸管バリア機能が破綻し、上記のエンドトキシンが腸管腔から門脈へと放出され、体循環を介して、骨格筋などの全身に炎症性病変をもたらすと考えられている。事実、サルコペニアモデル動物において、骨格筋から分泌されるサイトカイン(マイオカイン)であり筋繊維を肥大させる IL-15 の発現が、骨格筋内での炎症性変化により低下することが明らかになっている。

一方、大豆に多く含まれる食物繊維は、腸内のエンドトキシンを含む有害物質を吸着する作用や、腸内で善玉菌を増殖させる作用を持つことが知られている。

2. 研究の目的

今回肥満モデル動物を用いて、大豆摂取による腸内環境改善作用がサルコペニアの予防に有効であるか検討する。

3. 研究の方法

(1) モデル動物の作成:

雄野性マウスに通常餌(CNT; 脂肪成分 20%)または高脂肪餌(HF; 脂肪成分 60%)を3ヶ月摂取させ、通常餌群と高脂肪餌群に分ける。また、各群を大豆食物繊維(Soy)群(通常食および高脂肪食に3%大豆食物繊維を添加)とコントロール群(大豆食物繊維を添加なし)に分ける。従って、CNT群、CNT+Soy群、HF群、HF+Soyを作成する。

(2) 血中 LPS 濃度の評価

上記4群間で、末梢血 LPS 濃度を測定した。

(3) 小腸内の炎症性変化に関する評価:

①小腸内の炎症性サイトカインである tumor-necrotizing factor (TNF)- α 発現を評価した。

②腸管バリアとして必要なタンパク質である ZO-1 を用いて、腸管バリア機能を免疫組織学的に評価した。

(4) 骨格筋内の炎症性変化に関する評価:

①骨格筋(大腿筋)内の TNF- α 発現を評価した。

②速筋に特異的なタンパク質である Fast-myosin 抗体を用いた免疫組織学的検討を行った。

③骨格筋から分泌し、筋繊維の増大に関与している IL-15 の骨格筋内発現を評価した。

統計的処理は、一元配置分散分析(多重比較; Fisher's PLSD)を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした(StatView software 5.0)。

4. 研究成果

(1) 血中 LPS 濃度の評価:

高脂肪食投与によって血中 LPS 濃度が増加した。このような変化は大豆食物繊維の投与によって抑制された(図1)。

(2) 小腸内炎症性変化の評価:

高脂肪食投与によって小腸内 TNF- α 発現が亢進したが、大豆食物繊維を投与すると有意に抑制された(図2)。

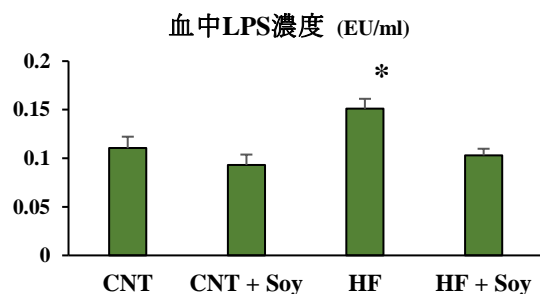


図1. 血中 LPS 濃度の変化

* $p < 0.05$ vs. CNT、各群 $n=6$ 。

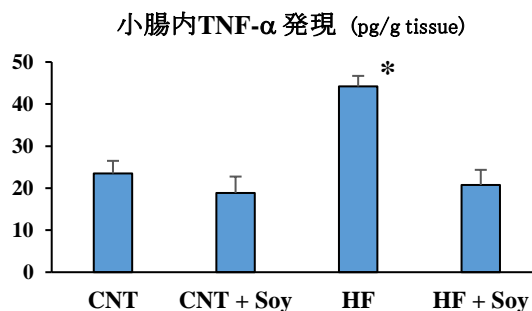


図2. 小腸内 TNF- α 発現の変化

* $p < 0.05$ vs. CNT、各群 $n=6$ 。

(3) 腸管バリアの評価:

TNF- α 発現と同様に、高脂肪食は小腸内の炎症性マクロファージの浸潤を促進させるが、大豆食物繊維を投与すると炎症性マクロファージの浸潤が軽減されるのを認めた。さらに、高脂肪食は小腸のバリア機能を低下させるが、大豆食物繊維の投与によってその低下は軽減された。

(4) 骨格筋内の炎症性変化およびマイオカイン発現の評価:

一方、高脂肪食投与によって骨格筋内 TNF- α 発現が増加したが、このような変化は大豆食物繊維の投与によって抑制された (図3)。また、高脂肪食投与によって速筋繊維の増大に必要なマイオカインである IL-15 の骨格筋内発現が低下したが、大豆食物繊維を投与するとそのような変化は有意に抑制された (図4)。

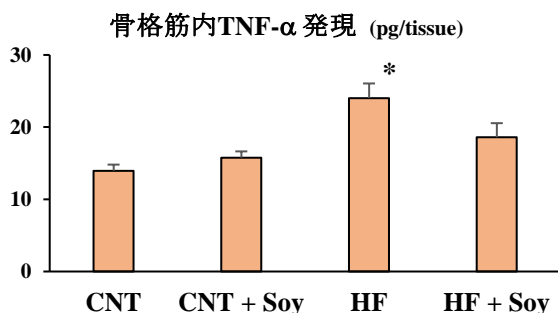


図3. 骨格筋内 TNF- α 発現の変化

* p < 0.05 vs. CNT、各群 n=6。

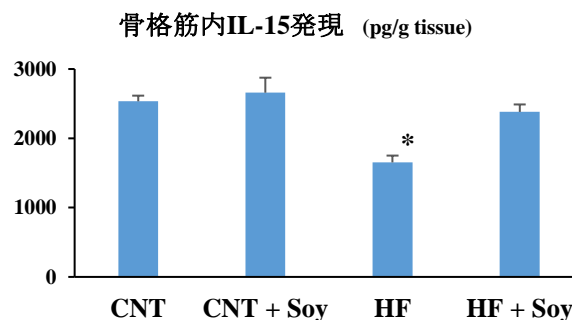
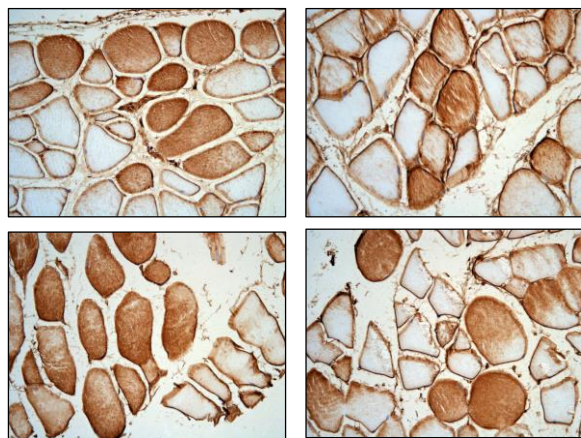


図4. 骨格筋内 IL-15 発現の変化

* p < 0.05 vs. CNT、各群 n=6。

(5) 骨格筋の組織学的評価:

さらに、高脂肪食投与は速筋繊維を萎縮させたが、大豆食物繊維を摂取させるとそのような萎縮性変化は軽減された (図5)。



a/c
b/d

図5. 速筋に特異的である fast-myosin 抗体を用いた免疫組織学的検討

a) CNT, b) CNT + Soy, c) HF, d) HF + Soy

肥満サルコペニア発症に大きく関与すると考えられている。

近年、肥満と腸内環境との関連が重要視されている。肥満による腸管側の変化として腸管バリア機能の低下による腸管透過性の亢進があげられる。動物性脂肪を持続的・多量に摂取したヒトやマウスの腸内フローラは大きく変容し、消化管の炎症、獲得免疫系細胞、自然免疫系細胞の機能異常を誘発して消化管粘膜にバリア機能障害を引き起こす³⁾。消化管粘膜の透過性亢進によってリポ多糖 (LPS) などの血中エンドトキシン濃度が上昇し、循環血中に増加したエンドトキシンは全身の臓器に慢性的な炎症を引き起こし、インスリン抵抗性や肥満症の誘因となる⁴⁾。消化管粘膜バリア機能障害は、糖尿病や肥満症などの代謝性疾患、クローン病や過敏性腸症候群、線維筋痛症などの慢性疼痛性疾患、認知機能障害、社会行動的異常など、多彩な疾患の誘発・増悪因子として注目されている⁵⁾。

本研究では、肥満による小腸内炎症性変化や腸管バリアの破綻に伴い、腸管外に漏出した LPS

肥満はインスリン抵抗性を基盤としたメタボリック症候群の基盤となる状態である。サルコペニアと肥満の合併を表す肥満サルコペニアは単なる病態の組合せではなく、代謝異常や機能障害がより強く認められる¹⁾。また、肥満は全身の軽度慢性炎症性疾患とされており、事実、脂肪組織では TNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインが生成され、筋萎縮やサルコペニアの進行につながると推測されている¹⁾。このようなインスリン抵抗性や炎症とサルコペニアを結びつける機序として、酸化ストレスが考えられている²⁾。近年、サルコペニアに対するマイオカインの意義が注目されている。骨格筋は運動器としての役割のほか、生理活性物質を分泌する内分泌臓器としての役割をも果たすことが近年報告されている。「マイオカイン」と名づけられたこれらの物質には IL-6、IL-8、IL-15、脳由来神経栄養因子 (BDNF) などが知られている。さらに、このようなマイオカイン発現の低下が速筋繊維の萎縮をもたらし、

が骨格筋内で炎症性変化をもたらし、さらに骨格筋から分泌される IL-15 といったマイオカイン発現が低下することで速筋繊維が萎縮したことが推測される。また他の研究により、速筋繊維の肥大誘導に関連するマイオカインである IL-15 の発現が、加齢では有意に低下することが報告されており、本研究の結果に矛盾しない⁶⁾。これに対して大豆食物繊維は、腸管内炎症性変化を抑制させ腸管バリア機能保護作用を発揮することが明らかになった。さらに、このような変化が骨格筋での炎症性変化を抑制し、IL-15 といったマイオカイン発現を促進させ速筋繊維の増大をもたらしたと示唆された。速筋繊維の萎縮が肥満サルコペニアの発症をもたらすことを考慮すると、腸内炎症を抑制させる大豆を多く摂取することが、肥満サルコペニア発症予防に有効であると考えられる。

<引用文献>

- 1) Kohara K. (2014) Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine*. 45: 15—25.
- 2) Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. (2012) The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Res Rev*. 11: 361—373.
- 3) Powell N, Walker MM, Talley NJ. (2017) The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 14 : 143—59.
- 4) Quigley EM. (2017) Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet ? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 14 : 315—320.
- 5) Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. (2015) Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 9 : 392.
- 6) 杉本 研. (2013) 生活習慣病モデル動物のサルコペニア研究への応用. 第 55 回日本老年医学会学術集会 50: 766 —769.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	正木 孝幸 (Masaki Takayuki) (00423715)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	
研究分担者	柴田 洋孝 (Shibata Hirotaka) (20245484)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	加隈 哲也 (Kakuma Tetsuya) (80343359)	大分大学・保健管理センター・准教授 (17501)	
研究分担者	岡本 光弘 (Okamoto Mitsuhiro) (80774546)	大分大学・医学部・助教 (17501)	

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