

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03490

研究課題名(和文) 肥満抵抗性を付与する腸内細菌由来代謝物の探索と作用メカニズムの解明

研究課題名(英文) Identification of microbiota-associated metabolite which protects against

研究代表者

金 倫基 (Kim, Yun-Gi)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授

研究者番号：00620220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：肥満は世界的に増加傾向にあり、致命的な慢性疾患を引き起こすリスクを上昇させることが知られている。そのため、肥満の抑制は予防医学上極めて重要な課題となっている。近年、腸内細菌が肥満の制御と深く関わっていることが強く示唆されている。我々は、腸内細菌の組成を変化させることにより、高脂肪食負荷後の肥満病態形成が強く抑制されるマウス(肥満抵抗性マウス)を見出した。さらに、肥満抵抗性マウスを用いた統合オミクス解析により、肥満の抑制に関わる新規の腸内細菌およびその代謝物を絞り込むことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌叢が宿主の代謝機能に影響を与えていることが次第に明らかになってきたが、腸内細菌による肥満抑制の詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。そのため、我々は肥満の制御に関わる腸内細菌およびその代謝物を探索し、その作用メカニズムを解明したいと考えた。本研究により、腸内細菌叢を変化させることにより高脂肪食負荷後の体重増加や耐糖能の悪化が強く抑制される肥満抵抗性マウスを作製することができた。この肥満抵抗性マウスを解析することで、宿主の代謝機能低下を抑制する未同定の腸内細菌由来の代謝物およびその作用メカニズムを明らかにできる可能性があり、学術的・社会的意義は非常に高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：Obesity is on the rise worldwide and is known to increase the risk of fatal chronic diseases. Therefore, the control of obesity has become an extremely important issue in preventive medicine. In recent years, it has been strongly suggested that gut microbiota are deeply involved in the control of obesity. In this study, we have found that obesity pathophysiology is strongly suppressed in the mice fed a high-fat diet by changing the composition of gut microbiota (obesity-resistant mice). Furthermore, through integrated omics analysis using the obesity-resistant mice, we were able to identify novel gut microbes and their metabolites correlated with the suppression of obesity.

研究分野：腸内細菌学

キーワード：腸内細菌 肥満 代謝物

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肥満は世界で増加傾向にあり、II型糖尿病・心臓病・癌などの致命的な合併症が現代医学の健康への懸念を引き起こしている。そのため、肥満予防は極めて重要な社会的要請の一つとなっている。近年、腸内の細菌集団(腸内細菌叢)が宿主のエネルギーバランスに深く関わっていることが強く示唆されている。すなわち、腸内細菌は、我々が摂取した食物を「餌」にして生存しているが、餌の違いにより組成や代謝物を変化させ、その結果、宿主の代謝にも影響を与えている。例えば、肥満者では、Firmicutes 菌群/Bacteroidetes 菌群比が大きいことが知られているが、この「肥満関連腸内細菌叢」では食物由来のエネルギー回収効率が高いことが示されている(*Nature*. 444: 1027-1031, 2006)。実際に、無菌(GF: germ free)マウスへの「肥満関連腸内細菌叢」の移植により、総重量・脂肪重量の増加や代謝表現型が再現されることが報告されている(*Science*. 341: 1241-1244, 2013)。逆に、アフリカのマラウイ国にいる低栄養状態(クワシオルコル: たん白質欠乏が主体となって起こる栄養障害)にある子供の腸内細菌叢を無菌マウスに移植すると、マウスは低栄養に関連した体重減少と代謝表現型を示した(*Science*. 339: 548-554, 2013)。以上のことから腸内細菌叢は宿主の代謝機能を変化させる重要な因子であると言える。しかし、腸内細菌による肥満抑制メカニズムの全容については不明な点が多く残されている。

### 2. 研究の目的

本研究は、肥満の抑制に関わる新規の腸内細菌およびその代謝物を探索し、これらの作用メカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 肥満に対して抵抗性を示すモデルマウスの作製

抗肥満作用を持ち、且つ、腸内細菌叢を変化させることが報告されている薬剤Aに着目し、食餌性肥満に対する抑制作用をマウスで確認した。さらに、腸内細菌叢の組成を変化させた際に薬剤Aの抗肥満作用を増強させる抗菌剤の探索も行った。

#### (2) 肥満抵抗性に関与する腸内細菌と代謝物の絞り込み

薬剤Aと、薬剤Aによる抗肥満作用を増強させる抗菌剤を併用投与したマウスを肥満抵抗性マウスと、このマウスの腸内細菌叢および代謝物を解析することにより、肥満抵抗性に関わる因子の絞り込みを行った。

### 4. 研究成果

まず、高脂肪食負荷マウスに薬剤Aを投与すると、体重増加や耐糖能の悪化が抑えられた。さらに、抗菌スペクトラムの異なる抗菌剤を投与し、腸内細菌叢を変化させると、薬剤Aによる抗肥満作用が変化することが観察された。そして、抗菌剤Aを投与することで、薬剤Aによる抗肥満作用が増強することが分かった。なお、どの群においても摂餌量には変化は見られなかった(図1)。そこで、薬剤A+抗菌剤A投与マウスを肥満抵抗

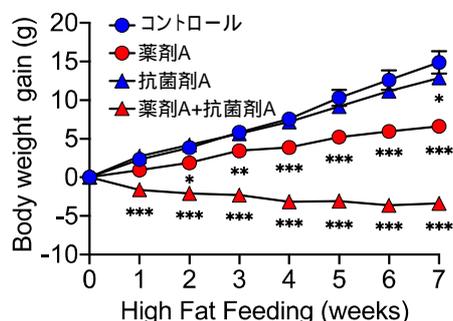


図1. 腸内細菌は薬剤Aによる抗肥満作用に影響を与える。高脂肪食摂取 C57/BL6J マウスを非投与(コントロール)、薬剤A、抗菌剤A、薬剤A+抗菌剤A投与群に分け、体重(毎週、7週間)と耐糖能(6週間目)を比較した。

性マウスとし、更なる解析を行った。コントロール、薬剤 A、抗菌剤 A、薬剤 A+抗菌剤 A 投与マウスの糞便を採取し、次世代シーケンサーを用いた 16S rDNA 菌叢解析を行った。その結果、薬剤 A+抗菌剤 A 投与マウス（肥満抵抗性マウス）では他群マウスと比べて、Bacteria X 属菌の割合が有意に高くなっていた（図 2）。また、各群マウスの腸内細菌叢の解析結果から、高脂肪食負荷後の体重増加および耐糖能の悪化と負の相関を示す腸内細菌種を同定したが、やはり

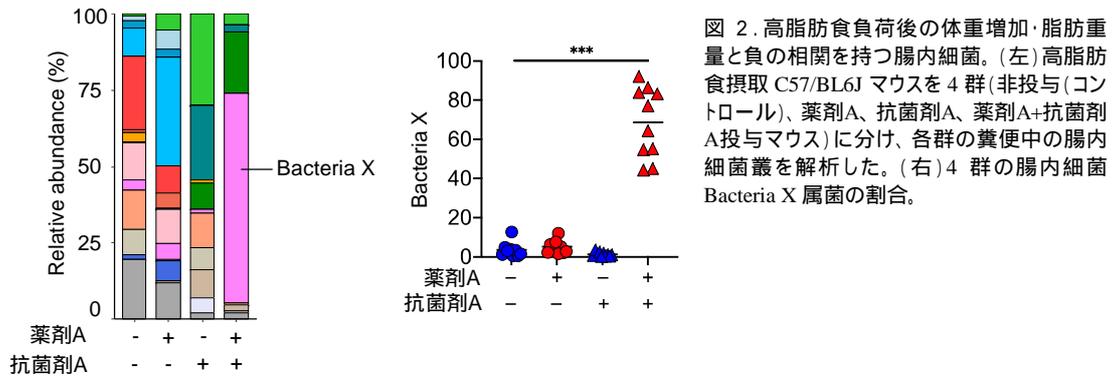


図 2. 高脂肪食負荷後の体重増加・脂肪重量と負の相関を持つ腸内細菌。(左)高脂肪食摂取 C57/BL6J マウスを 4 群 (非投与(コントロール)、薬剤 A、抗菌剤 A、薬剤 A+抗菌剤 A 投与マウス)に分け、各群の糞便中の腸内細菌叢を解析した。(右)4 群の腸内細菌 Bacteria X 属菌の割合。

Bacteria X 属菌が最も強い相関を示した。さらに、各群の盲腸内容物を用いて、CE-TOFMS によるメタボローム解析を行った。その結果、体重増加および脂肪重量と負の相関を示す代謝物が見出された（図 3）。以上のように、肥満抵抗性マウスの腸内細菌叢および代謝物の解析結果から、Bacteria X 属菌由来の因子が肥満を抑制できる可能性が考えられた。

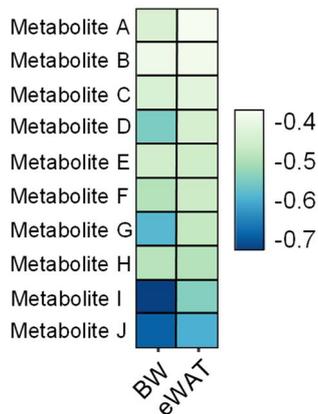


図 3. 高脂肪食負荷後の体重増加・脂肪重量と負の相関を持つ代謝物。(A)高脂肪食摂取 C57/BL6J マウスを 4 群 (非投与(コントロール)、薬剤 A、抗菌剤 A、薬剤 A+抗菌剤 A 投与マウス)に分け、各群の盲腸内容物中の代謝物組成を分析し、体重増加(BW)・脂肪重量(eWAT)と負の相関を持つ代謝物を同定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kimizuka T., Seki N., Yamaguchi G., Akiyama M., Higashi S., Hase K., Kim Y.G.	4. 巻 13(6)
2. 論文標題 Amino acid-based diet prevents lethal infectious diarrhea by maintaining body water balance in a murine citrobacter rodentium infection model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	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) 10.3390/nu13061896	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 Hattori K., Akiyama M., Seki N., Yakabe K., Hase K., Kim Y.G.	4. 巻 13(6)
2. 論文標題 Gut microbiota prevents sugar alcohol-induced diarrhea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	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) 10.3390/nu13062029	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 Sun X., Zheng W., Hua R., Liu Y., Wang L., Kim Y.G., Liu X., Mimuro H., Shen Z., Li L., Yoshida S.	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Macropinocytosis and SARS-CoV-2 cell entry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood and Genomics	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ejima R., Akiyama M., Sato H., Tomioka S., Yakabe K., Kimizuka T., Seki N., Fujimura Y., Hirayama A., Fukuda S., Hase K., Kim Y.G.	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 Seaweed dietary fiber sodium alginate suppresses the migration of colonic inflammatory monocytes and diet-induced metabolic syndrome via the gut microbiota	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	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) 10.3390/nu13082812	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 Aoki R., Onuki M., Hattori K., Ito M., Yamada T., Kamikado K., Kim Y.G., Nakamoto N., Kimura I., Clarke J.M., Kanai T, Hase K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Commensal microbe-derived acetate suppresses NAFLD/NASH development via hepatic FFAR2 signalling in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiome	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) 10.1186/s40168-021-01125-7	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 該当する

1. 著者名 Li S., Yakabe K., Zai K., Liu Y., Kishimura A., Hase K., Kim Y.G., Mori T., Katayama Y.	4. 巻 9(21)
2. 論文標題 Specific adsorption of a $\beta$ -lactam antibiotic: In vivo by an anion-exchange resin for protection of the intestinal microbiota	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 7219 - 7227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1bm00958c	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 Ishikawa D., Zhang X., Nomura K., Seki N., Haraikawa M., Haga K., Shibuya T., Kim Y.G., Nagahara A.	4. 巻 9
2. 論文標題 A randomized placebo-controlled trial of combination therapy with post-triple-antibiotic-therapy fecal microbiota transplantation and alginate for ulcerative colitis (FLAG): protocol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Med.	6. 最初と最後の頁 779205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.779205	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 Uchiyama J., Akiyama M., Hase K., Kumagai Y., Kim Y.G.	4. 巻 38(10)
2. 論文標題 Gut Microbiota Reinforces Host Antioxidant Capacity via the Generation of Reactive Sulfur Species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110479	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 Akiyama Masahiro, Shinkai Yasuhiro, Yamakawa Hiroto, Kim Yun-Gi, Kumagai Yoshito	4. 巻 299
2. 論文標題 Potentiation of methylmercury toxicity by combined metal exposure: In vitro and in vivo models of a restricted metal exposome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 134374 ~ 134374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2022.134374	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 Kurashima Y, Kigoshi T, Murasaki S, Arai F, Shimada K, Seki N, Kim YG, Hase K, Ohno H, Kawano K, Ashida H, Suzuki T, Morimoto M, Saito Y, Sasou A, Goda Y, Yuki Y, Inagaki Y, Iijima H, Suda W, Hattori M, Kiyono H	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21277-2	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 Seki N, Akiyama M, Yamakawa H, Hase K, Kumagai Y, Kim YG	4. 巻 46(2)
2. 論文標題 Adverse effects of methylmercury on gut bacteria and accelerated accumulation of mercury in organs due to disruption of gut microbiota.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 91-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.91	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 Yakabe K, Uchiyama J, Akiyama M, Kim YG	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 Understanding Host Immunity and the Gut Microbiota Inspires the New Development of Vaccines and Adjuvants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13020163	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 Dsouza M, Menon R, Crossette E, Bhattarai SK., Schneider J, Kim YG, Reddy S, Caballero S, Felix C, Cornacchione L, Hendrickson J, Watson AR., Minot SS., Greenfield N, Schopf L, Szabady R, Patarroyo J, Smith W, Harrison P, Kuijper EJ., Kelly CP., Ollie B, Bobilev D, Silber JL, Bucci V, Roberts B, Faith J, Norman JM.	4. 巻 30
2. 論文標題 Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 583 ~ 598.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2022.03.016	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 該当する

1. 著者名 Tomioaka Sawako, Seki Natsumi, Sugiura Yuki, Akiyama Masahiro, Uchiyama Jun, Yamaguchi Genki, Yakabe Kyosuke, Ejima Ryuta, Hattori Kouya, Kimizuka Tatsuki, Fujimura Yumiko, Sato Hiroki, Gondo Monica, Ozaki Satoru, Honme Yoshiko, Suematsu Makoto, Kimura Ikuo, Inohara Naohiro, Nunez Gabriel, Hase Koji, Kim Yun-Gi	4. 巻 40
2. 論文標題 Cooperative action of gut-microbiota-accessible carbohydrates improves host metabolic function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111087 ~ 111087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111087	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 Seki Natsumi, Kimizuka Tatsuki, Gondo Monica, Yamaguchi Genki, Sugiura Yuki, Akiyama Masahiro, Yakabe Kyosuke, Uchiyama Jun, Higashi Seiichiro, Haneda Takeshi, Suematsu Makoto, Hase Koji, Kim Yun-Gi	4. 巻 25
2. 論文標題 D-Tryptophan suppresses enteric pathogen and pathobionts and prevents colitis by modulating microbial tryptophan metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104838 ~ 104838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104838	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 Yakabe Kyosuke, Higashi Seiichiro, Akiyama Masahiro, Mori Hiroshi, Murakami Takumi, Toyoda Atsushi, Sugiyama Yuta, Kishino Shigenobu, Okano Kenji, Hirayama Akiyoshi, Gotoh Aina, Li Shunyi, Mori Takeshi, Katayama Takane, Ogawa Jun, Fukuda Shinji, Hase Koji, Kim Yun-Gi	4. 巻 40
2. 論文標題 Dietary-protein sources modulate host susceptibility to Clostridioides difficile infection through the gut microbiota	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111332 ~ 111332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111332	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 Osa Sumika, Enoki Yuki, Miyajima Taichi, Akiyama Masahiro, Fujiwara Yukio, Taguchi Kazuaki, Kim Yun-Gi, Matsumoto Kazuaki	4. 巻 59
2. 論文標題 SCIATIC DENERVATION-INDUCED SKELETAL MUSCLE ATROPHY IS ASSOCIATED WITH PERSISTENT INFLAMMATION AND INCREASED MORTALITY DURING SEPSIS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 417 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000002053	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14件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内環境制御によるサクセスフルエイジングの実現
3. 学会等名 第2回PAC国際シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内細菌の創薬応用
3. 学会等名 腸内デザイン学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 抗肥満作用を発揮する腸内細菌関連代謝物の探索
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 抗肥満作用を発揮する腸内細菌由来代謝物の探索
3. 学会等名 第32回微生物シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内細菌と肥満
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内微生物を対象とした Live Biotherapeutic Productsの開発の現状
3. 学会等名 第23回日本臨床腸内微生物学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内細菌の宿主生理機能や疾患に与える影響
3. 学会等名 L0皮膚科学研究会（スカイクラブ）夏季プログラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 抗肥満作用を発揮する腸内細菌由来代謝物の探索
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内細菌叢と免疫
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 マイクロバイオームモジュレーターによる疾患制御
3. 学会等名 第26回腸内細菌学会 シンポジウム2 『マイクロバイオームの制御と健康』（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内環境モジュレーターによる疾患制御～炎症性腸疾患を含めて～
3. 学会等名 気仙薬剤師会研修会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 腸内環境制御による健康維持
3. 学会等名 日本食品科学工学会第69回大会 [C2] 『食による健康維持と安全性の確保』（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金 倫基
2. 発表標題 疾患予防と健康維持のための腸内環境モジュレーション
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会 シンポストバイオの潮流～腸内代謝物の有益性と商品化（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yun-Gi Kim
2. 発表標題 Gut microbiota-accessible carbohydrates as modulators of microbial metabolism and host physiology
3. 学会等名 IHMC (The International Human Microbiome Consortium Congress) 2022 Kobe. Session 10; SCFAs as Key Factors Mediating Host-Microbe Interactions（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 矢加部 恭輔, 金 倫基	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Medical Science Digest	5. 総ページ数 6
3. 書名 炎症性腸疾患をターゲットにした腸内細菌製剤の開発と現状	

1. 著者名 山口 元輝, 秋山 雅博, 金 倫基	4. 発行年 2022年
2. 出版社 機能性食品と薬理栄養	5. 総ページ数 6
3. 書名 腸内細菌叢の変動因子と生活習慣病	

1. 著者名 金 倫基	4. 発行年 2022年
2. 出版社 実験医学2022年6月号	5. 総ページ数 56
3. 書名 病を「腸」から攻略するマイクロバイオーム創薬	

1. 著者名 内山純, 金倫基	4. 発行年 2022年
2. 出版社 炎症と免疫	5. 総ページ数 5
3. 書名 腸内細菌による肥満制御と実用化の可能性	

〔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
---------	---------