

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05809

研究課題名（和文）発酵食品に含まれるスフィンゴ脂質が腸内細菌叢に及ぼすプレバイオティクス効果の解析

研究課題名（英文）Prebiotics effect of sphingolipids contained in fermented foods

研究代表者

北垣 浩志（Kitagaki, Hiroshi）

佐賀大学・農学部・教授

研究者番号：70372208

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）：発酵食品に含まれるスフィンゴ脂質の一種であるグルコシルセラミドの腸内細菌への影響を明らかにした。NGSを使って、腸内細菌の中でも特にグラム陽性細菌に作用することが明らかになった。腸内細菌のひとつである *Blautia coccooides* に作用して代謝を改変することを明らかにした。そのメカニズムは二次胆汁酸への耐性の賦与だと考えられた。これらのことから、グルコシルセラミドは摂食されると分解吸収されずに一部が大腸に到達して腸内細菌を二次胆汁酸から保護すると考えられた。グルコシルセラミドは発酵食品に多く含まれるので発酵食品の新たな機能性と同時にプレバイオティクスとしても活用可能と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スフィンゴ脂質、特にグルコシルセラミドの腸内細菌への影響を初めて明らかにし国際学術誌に論文発表した。発酵食品の新たな健康機能性になると考えられた。日本の発酵食品の健康機能性をアピールするための新たな根拠になると思われる。プレバイオティクスの新たなジャンルになると思われる。

研究成果の概要（英文）：Functionality of sphingolipids, especially glucosylceramide, which are contained in Japanese fermented foods, was investigated. It turned out that glucosylceramide works on gram-positive intestinal bacteria through NGS analysis. Especially, glucosylceramide altered the metabolism of *Blautia coccooides*. The mechanism was considered to be through the increase of tolerance to secondary bile acids. Specificity of glucosylceramide contained in fungi and fermented foods remained to be elucidated. From these studies, glucosylceramide was considered to pass through the small intestine and reach the large intestine, and protect intestinal gram positive bacteria from secondary bile acids. Since glucosylceramide is abundantly contained in fermented foods, this knowledge should be a new knowledge on the functionality of fermented foods. Furthermore, this is the first report that glucosylceramide functions on the intestinal microbes, it can be utilized as a new prebiotic substance.

研究分野：応用微生物学

キーワード：スフィンゴ脂質 腸内細菌 プレバイオティクス グルコシルセラミド 二次胆汁酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

発酵食品にスフィンゴ脂質、特にグルコシルセラミドが多く含まれること、グルコシルセラミドを麹から抽出してマウスに食べさせると肝臓コレステロールが減少し腸内細菌の *Blautia coccoides* が増加することが明らかになっていたがそのメカニズムは明らかでなかった。

2. 研究の目的

グルコシルセラミドが *in vivo* で腸内細菌に作用することはわかっていたがそのメカニズムは解明されていなかった。そこで本研究では *in vitro* の嫌気培養システムを構築し、腸内細菌に作用するメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

In vitro の嫌気培養系を構築し、その代謝を調べる。

4. 研究成果

グルコシルセラミドがグラム陽性細菌に作用することが明らかになった。

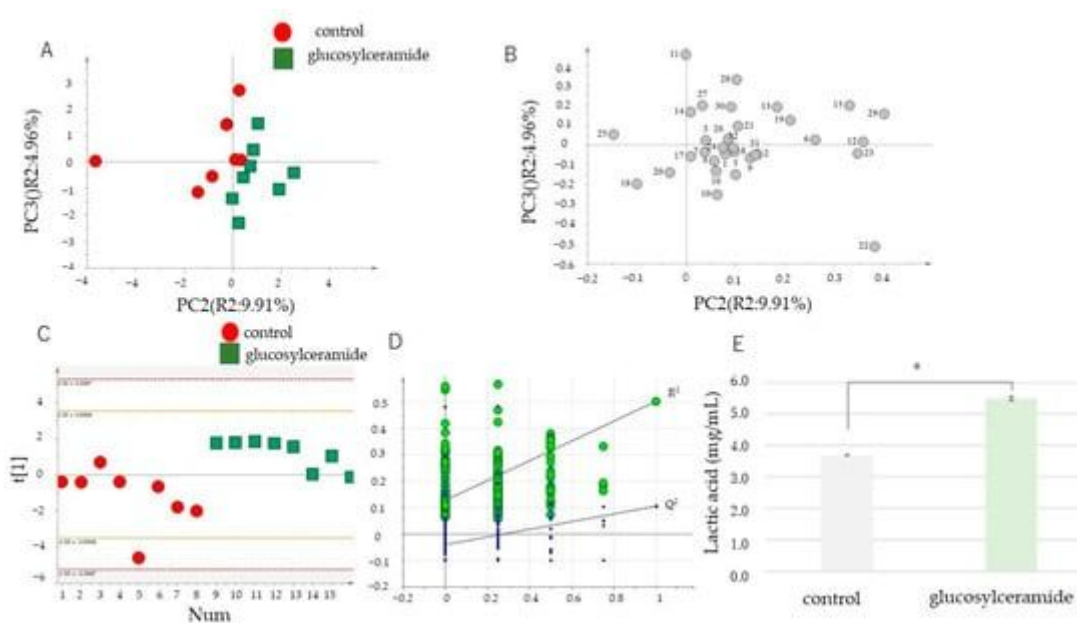


図 グルコシルセラミドの *Blautia coccoides* への影響
赤：無添加、緑：グルコシルセラミド添加

このことから、グルコシルセラミドが *Blautia coccoides* の代謝を改変することが明らかになった。

もっと広い範囲の腸内細菌にどのように働くかを調べるため、規定された腸内細菌に対してグルコシルセラミドを与えその菌叢を NGS で解析した。その結果、*Lactobacillus delbrueckii* などのグラム陽性細菌に作用しその割合を増加させることが明らかになった。

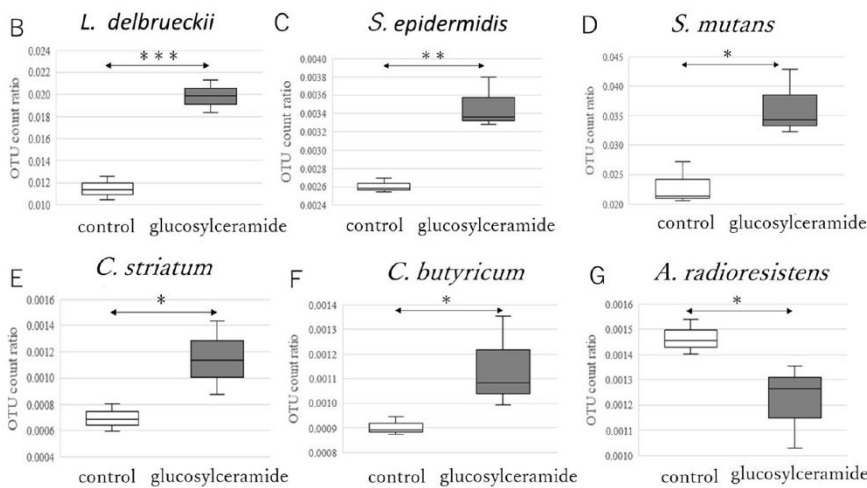
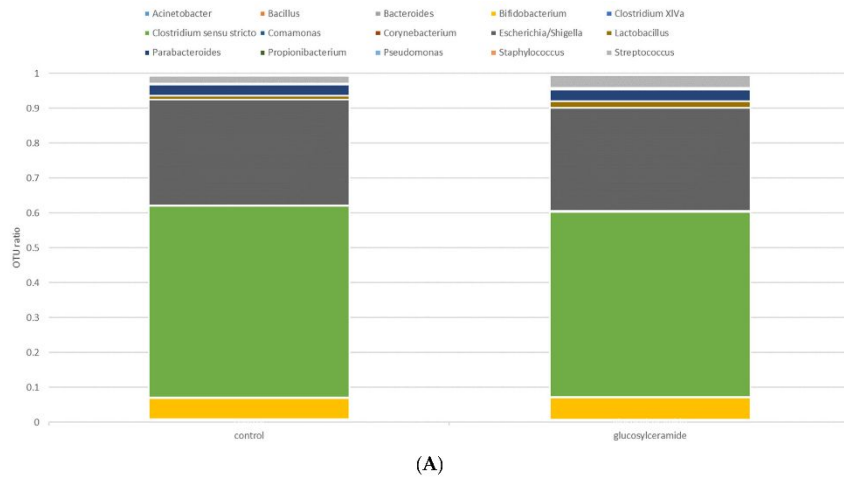


図 規程された腸内細菌へのグルコシルセラミドの作用

グルコシルセラミドを加えると二次胆汁酸を加えた時の生存率が増加したことから、その作用が二次胆汁酸への耐性を付与することであると考えられた。

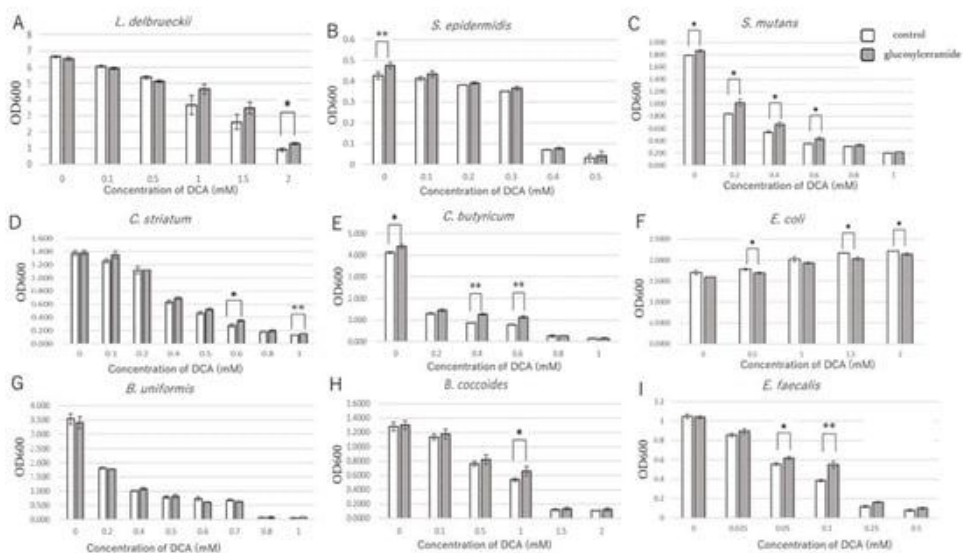


図 腸内細菌への二次胆汁酸の影響

これらの研究成果は、グルコシルセラミドが腸内細菌に影響を与えることを示す初めての研究成果である。

グルコシルセラミドのこれらの機能性は、発酵食品の健康機能性の新たな評価軸になると考えられた。またグルコシルセラミドが新たなプレバイオティクスになると考えられた。

国際学術誌である International Journal of Molecular Sciences に査読付き原著論文が掲載された。 *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23(10), 5300; <https://doi.org/10.3390/ijms23105300>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yuki Kusaba, Akira Otsuka, Huanghuang Dai, Shigeki Inaba and Hiroshi Kitagaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Induction of Chromosomal Aneuploids from Brewery Shochu Yeast with Novel Brewery Characteristics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fermentation	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/fermentation8020062	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 Yumiko Nagao, Hirokazu Takahashi, Atsushi Kawaguchi and Hiroshi Kitagaki	4. 巻 4
2. 論文標題 Effect of Fermented Rice Drink “Amazake” on Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Periodontal Disease: A Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 reports	6. 最初と最後の頁 36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/reports4040036	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 Yuki Fujimaru, Yuki Kusaba, Nairui Zhang, Huanghuang Dai, Yuki Yamamoto, Mitsuhiro Takasaki, Tetsuro Kakeshita, Hiroshi Kitagaki	4. 巻 131
2. 論文標題 Extra copy of the mitochondrial cytochrome-c peroxidase gene confers a pyruvate-underproducing characteristic of sake yeast through respiratory metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 640-646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2021.01.007	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 Hiroshi Kitagaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Medical Application of Substances Derived from Non-Pathogenic Fungi <i>Aspergillus oryzae</i> and <i>A. luchuensis</i> -Containing Koji	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Fungi	6. 最初と最後の頁 243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jof7040243	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 戴鳳凰、満生萌水、原口ななみ、平野美佳子、張乃睿、田中綾乃、中野弘基、中野雄揮、中野敏朗、北垣浩志	4. 巻 108
2. 論文標題 九州地方の植物の花や実から分離した乳酸菌の免疫活性化能評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 佐賀大学農学部彙報	6. 最初と最後の頁 11-20
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 -

1. 著者名 北垣浩志	4. 巻 39
2. 論文標題 麹及びそれに含まれるグリコシルセラミドの皮膚への機能	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊バイオインダストリー	6. 最初と最後の頁 1-10
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 無
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 Yuki FujimaruYuki KusabaNairui ZhangHuanghuang DaiYuki YamamotoMitsuhiro TakasakiTetsuro KakeshitaHiroshi Kitagaki1	4. 巻 99
2. 論文標題 Extra copy of the mitochondrial cytochrome-cperoxidase gene confers apyruvate-underproducing characteristic of sake yeast through respiratory metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 9999
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 Hiroshi Kitagaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Medical Application of Substances Derived from Non-Pathogenic Fungi Aspergillus oryzae and A. luchuensis-Containing Koji	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Fungi	6. 最初と最後の頁 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jof7040243	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 飯田綾香, 山内良子, 小林弘司, 内田雅也, 島本周, 北垣浩志, 中村強	4. 巻 73
2. 論文標題 Water soluble cellulose acetate摂取はNAFLD/NASH病態モデルマウスの腸内細菌叢を正常域に復し病態を改善する	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 機能性食品と薬理栄養	6. 最初と最後の頁 73-81
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 Nairui Zhang Faculty of Agriculture, Saga University, Saga, Japan See all articles by this author Search Google Scholar for this author , Kanae Kohama*, Miyuki Miyagawa, Moe Mansho, Ryota Sugimoto, Ayaka Nakashima, Kengo Suzuki, Hiroshi Kitagaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of Monohexosylceramides From Euglena gracilis by Electrospray Ionization Mass Spectrometry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X20942351	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 北垣浩志, 浜島弘史, 中山二郎, 永尾晃治	4. 巻 78
2. 論文標題 麹グリコシルセラミドのコレステロール代謝改善機能	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリ	6. 最初と最後の頁 1-2
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 戴鳳凰, 曾馨儀, 満生萌水, 稲葉繁樹, 柳田晃良, 古澤省吾, 北垣浩志	4. 巻 115
2. 論文標題 Estimation of the mechanism for the decrease of cyanides in flaxseed cake fermented with koji <i>Aspergillus oryzae</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本醸造学会誌	6. 最初と最後の頁 1-5
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 Matthew J. Winans , Yuki Yamamoto , Yuki Fujimaru , Yuki Kusaba , Jennifer E.G. Gallagher , Hiroshi Kitagaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Saccharomyces arboricola and Its Hybrids' Propensity for Sake Production: Interspecific hybrids reveal increased fermentation abilities and a mosaic metabolic profile	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fermentation	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/fermentation6010014	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11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大塚輝、戴鳳凰、田中猛剛、満生萌水、中山二郎、北垣浩志
2. 発表標題 酒粕がモデル腸内細菌の代謝に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本醸造学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 大塚輝、永留真優、満生萌水、戴鳳凰、張乃睿、中山二郎、北垣浩志
2. 発表標題 糖セラミドの腸内細菌への影響の in vitro 解析
3. 学会等名 日本生物工学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 原口ななみ、満生萌水、中野弘基、中野雄揮、中野敏朗、北垣浩志
2. 発表標題 植物由来乳酸菌の代謝物の解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 重松佑佳、小濱可奈絵、田中猛豪、深見裕之、浅野幸一、北垣浩志
2. 発表標題 紅麹脂質の腸内細菌代謝への影響解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 田邊くるみ、大塚輝、岩下そのこ、戴鳳凰、中山二郎、北垣浩志
2. 発表標題 糖セラミドが腸内細菌 <i>Blautia coccoides</i> に与える作用の <i>in vitro</i> 解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩下そのこ、尾上貴俊、鐔田仁人、北垣浩志
2. 発表標題 麹の皮膚常在菌（表皮ブドウ球菌）への影響の <i>in vitro</i> 解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 戴鳳凰、曾馨義、田中猛豪、北垣浩志
2. 発表標題 味噌と甘酒のグリコシルセラミド増加要因の解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部会大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 戴鳳凰1、浜島弘史2、中村強3、柳田晃良4、西向めぐみ5、光武進1、中山二郎6、永尾晃治1、北垣浩志1
2. 発表標題 麹グリコシルセラミドの脂肪肝抑制効果の他の素材との比較の試み
3. 学会等名 日本醸造学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 戴鳳凰1、永留真優1、満生萌水1、田中猛豪1、中山二郎2、北垣浩志1
2. 発表標題 麹と植物由来糖セラミドの腸内細菌代謝に与える影響の違いの解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 岩下そのこ、戴鳳凰、草場裕貴、尾上貴俊、鏑田仁人、北垣浩志
2. 発表標題 麹が皮膚常在菌の香気生成に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 大塚輝1、草場裕貴1、戴鳳凰1、中山二郎2、北垣浩志1
2. 発表標題 米麹が腸内細菌代謝に及ぼす影響のin vitro解析
3. 学会等名 日本生物工学会九州支部大会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 北本 勝ひこ・大矢 禎一・後藤 奈美・五味 勝也・高木 博史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 504
3. 書名 醸造の事典	

1. 著者名 北本勝ひこ	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 296
3. 書名 発酵・醸造食品の最前線	

〔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	中山 二郎 (Nakayama Jiro) (40217930)	九州大学・農学研究院・教授 (17102)	

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