

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18295

研究課題名（和文）スクロース・フルクトース栄養の新パラダイムの確立

研究課題名（英文）Establishment of a new paradigm for sucrose-fructose nutrition

研究代表者

小田 裕昭（Oda, Hiroaki）

名古屋大学・生命農学研究科・准教授

研究者番号：20204208

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：世界中で急増する肥満、メタボリックシンドローム、2型糖尿病が、スクロースの過剰摂取によることがわかってきた。私達は、小腸がフルクトースの主要な代謝場所であり、溢れたフルクトースが大腸で腸内細菌叢を変化させた結果として脂質代謝異常が起きるという新しい仮説を提案した。本研究では、スクロースの毒性に関与する5つの腸内細菌を絞りこんだ。このことから、腸内細菌叢を変化させる脂質代謝異常が軽減される可能性が考えられ、浸透圧調節物質、フルクトオリゴ糖、食物繊維を検討した。いずれも腸内細菌叢を変化させて、スクロース毒性を軽減させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、世界を代表する生化学の教科書が半世紀にわたり不正確であったことを明らかにすることができ、私達が提唱する新しいパラダイムを、生化学の教科書に書き加えるための確かなデータを提供することができた。

日本人に多いやせ型メタボのメカニズムを明らかにすることができた。従来の肥満から糖尿病になるというものなく、日本人に多いやせ型メタボのメカニズムは、スクロースによる脂質代謝異常によることが推測された。スクロース・フルクトース毒性、ならびにやせ型メタボの対処法が、腸内環境のプレバイオティクス、プロバイオティクスによる操作であることを示すことができた。

研究成果の概要（英文）： It is now known that obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes, which are rapidly increasing around the world, are caused by excessive sucrose intake. We proposed a new hypothesis that the small intestine is the primary site of fructose metabolism and that the lipid metabolic abnormalities occur as a result of overflowing fructose altering the intestinal microbiota in the large intestine.

In this study, we narrowed down the five intestinal bacteria involved in sucrose toxicity. Based on this, we considered osmotic regulators, fructooligosaccharides, and dietary fiber, which may reduce lipid metabolic abnormalities that alter the intestinal microflora. All of them altered the gut microbiota and reduced sucrose toxicity.

研究分野：分子栄養学

キーワード：スクロース フルクトース 脂肪肝 高中性脂肪血症 腸内細菌叢

## 1. 研究開始当初の背景

世界中で肥満、メタボリックシンドローム（メタボ）、2型糖尿病が急増している。これまで、飽和脂肪の過剰摂取がこの原因と考えられてきたが、最近になり、主に疫学研究からスクロース（ショ糖）の過剰摂取が問題であることが明らかになってきた。そのため WHO はスクロースの摂取を 1 日 25g 以内に抑えるように勧告をするようになった（政策変更）。すでに 40 数カ国で砂糖税が導入されるようになったが、そのメカニズムが明らかにされていないため、多くの国は消極的である。スクロース・フルクトースの過剰摂取による脂肪肝や高中性脂肪血症は“フルクトース毒性”として知られており、摂取したフルクトースは肝臓に流入して“フルクトース毒性”を誘導すると考えられている（旧パラダイム）。そのメカニズムとして主要な生化学の教科書、「ハーパー生化学」や「ストライヤー生化学」では、摂取したフルクトースが大量に肝臓に流入し、肝細胞内に取り込まれたフルクトースが解糖系をバイパスして流れ込むため、脂質合成の基質が大量に流れ込むため肝臓脂質が蓄積し血中脂質を蓄積させると書かれている。ところがこれらの記述は半世紀前のデータに基づいて記載されており、申請者を含む複数の研究者からこの問題点が指摘され、生化学、栄養学の教科書の記述が正しくないことが明らかとなった。具体的な問題点は、1) 血液中（門脈も）にほとんどフルクトースが現れないため、肝細胞に大量に流れ込むことがないこと、2) 解糖系（グリコリシス）は厳密に制御されているがフルクトース代謝（フルクトリシス）は素早く代謝されると考えられ、脂質合成の基質（アセチル CoA）を素早く供給するとされている。しかし、トランスポーターや酵素の Km 値から考えてフルクトリシスがグリコリシスより速いとは限らないこと、3) たとえ肝細胞内でフルクトリシスが速いとしても、アセチル CoA の収支は同じである、などである。したがって、未だにスクロースによる脂質代謝異常から続くメタボリックシンドロームのメカニズムについてはわからないことが多い。

私達は、スクロース、フルクトースの代謝の中心臓器が小腸であることを見出し(Chronobiol. Int. 2019)、肝臓では概日リズム依存的に転写後制御により脂質合成系遺伝子発現が誘導されたため(J. Biol. Chem. 2019)、この脂肪肝はスクロースの摂取時間依存的に制御できることを明らかにした(PLOS ONE 2018)（新パラダイム）。反応性の高いフルクトースは、小腸において独自のグルコース新生（フルクトースからグルコースを作る糖新生）を活性化させて、血液中にフルクトースを出さないようにしている（図 3）。私達が考える新パラダイムは、スクロースとフルクトースの代謝の中心は肝臓でなく、小腸であり、あふれたフルクトースが大腸の腸内細菌によって代謝され、その代謝物メディエーターを介して脂肪肝や高中性脂肪血症などの“フルクトース毒性”を引き起こす、というものである。

近年、NAFLD（非アルコール性脂肪肝疾患）、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）が肝臓のメタボとして、肥満から生じるだけでなく、肝臓を原因とするインスリン抵抗性を引き起こす。いわゆる日本人に多いやせ型メタボである。NAFLD、NASH に対する薬剤は未だ開発されていない。原因はそのメカニズムが分かっていながらである。これまで、「やせ型」は主に日本人の持つ遺伝的背景によると考えられてきたが、フルクトース代謝の阻害剤が、NASH を抑えることがわかり、NASH の背景は“フルクトース毒性”と同じメカニズムがあることが示された。

## 2. 研究の目的

本研究では、生化学的・分子生物学的研究のデータを積み重ねることによって、スクロース代謝とそれに伴う脂質代謝異常の全体像を明らかにして、生化学の教科書の記述を改訂することを目指す。そして、

高スクロース食による脂肪肝・高中性脂肪血症は、日本人に多いやせ型メタボのモデルであり、その対処法ならびに治療薬のない NAFLD、NASH の治療法の開発につなげようと考えている。その一環として、私達は“フルクトース毒性”が腸内細菌叢を介して起こることを見出しているため、腸内環境改善食品により改善できる可能性を追求する。

### 3 . 研究の方法

#### フルクトース代謝の責任腸内細菌を同定する

高スクロース食を摂取したラット、マウスの盲腸内腸内細菌叢解析を行い、変化したのからフルクトース毒性に關与する責任細菌の同定を試みた。また、抗生物質カクテルの処理によって、スクロース毒性が軽減されることをラットとマウスの両方で確認しているが、それぞれの抗生物質による影響を調べ、マイクロバイームにより、細菌の同定を行った。スクロース、抗生物質によって変化した菌と論文を参照して、責任腸内細菌を同定する。

ラット、マウスを糖質源として、すべてスクロースにした食事を4週間与えて、血清脂質、肝脂質を分析した。盲腸内容物の腸内細菌は16S rRNA を解析した。

#### 腸内細菌から肝臓へ情報を伝える代謝物メディエーターを決定する

腸内細菌叢の変化が遠隔臓器である肝臓へ影響を及ぼす場合に、細菌由来のエンドトキシンなどが誘発する炎症が脂質代謝異常を引き起こしている可能性が考えられている。しかし、私達のこれまでの研究から、短期間の高スクロース食の摂取では、脂質代謝異常は観察されるが、炎症が起きていないことを明らかにしている。長期にわたる場合には、炎症も原因と考えられるが、脂質代謝の異常を誘発する直接的なメカニズムは異なると考えられる。私達は、腸内細菌由来の代謝物である短鎖脂肪酸を始めとする代謝物に原因があるという仮説を立てて、まずは短鎖脂肪酸との関係を検討した。

#### スクロースによる脂質代謝異常の食事性腸内環境変動物質による制御

今回の研究で、高スクロース食による脂質代謝異常が腸内細菌叢の変化によることを明らかにしてきた。したがって、腸内細菌叢を正常化できれば高スクロース食による脂質代謝異常やそれに続く NAFLD、NASH を予防できる可能性がある。そこで、腸内細菌叢を変動させる食事因子として、フルクトオリゴ糖、浸透圧調節因子を高スクロース食と同時に摂取させてその影響を検討した。

### 4 . 研究成果

#### フルクトース代謝の責任腸内細菌を同定する

今回、スクロース、フルクトースの毒性に關与する腸内細菌を同定することを試みた。抗生物質カクテルを投与すると脂質代謝異常が見られなくなり、腸内細菌叢が重要であることがわかった。これは、ラットでもマウスでも同様にスクロースによる脂質代謝異常が抗生物質によって改善された。高スクロース食を摂取すると、ラットでは高中性脂肪血症と脂肪肝を引き起こす。一方、マウスでは高スクロース食によって高中性脂肪血症は起きず、脂肪肝が起きていた。高スクロース食は、ラットでは体重に影響を及ぼさないが、マウスでは僅かではあるが体重増加をもたらす。一般に、ヒトではスクロースによって体重増加をもたらすかは明らかになっていない。すべての種に共通する脂質代謝異常は脂肪肝であることが考

えられた。

次に抗生物質カクテルの抗生物質を1つずつ別々にラットに与えてどの抗生物質で影響を受ける腸内細菌が関与するか検討した。そうしたところ、一つの抗生物質 A で脂質代謝異常が抑えられることがわかった。一つの抗生物質で影響を受ける腸内細菌は多岐にわたり、抗生物質にはいくつかの作用機序が考えられている。そこで抗生物質 A のどの作用によって変化した腸内細菌が責任に細菌であるかと決めるために、A と同じグループに属するもののわずかに作用が異なる抗生物質を比較した。そうしたところ、抗生物質 A にのみその効果があることがわかった。その盲腸内腸内細菌叢の解析を行い、かなり責任細菌が狭められた。最終的に5つの細菌が責任細菌であることがわかった。現在、その候補細菌のみを与えることで、脂質代謝異常が起きるかなどの研究を始めている。

#### 腸内細菌から肝臓へ情報を伝える代謝物メディエーターを決定する

高スクロース食で変化した腸内細菌叢は、腸内環境を大きく変化させる。腸内細菌の成分のであるリポポリサッカライドなどは、肝臓に流入して炎症を起こす。これが脂質代謝異常を起こすことも知られているが、本研究では炎症が起きていないことをすでに確認している。腸内細菌が作り出す代謝物が遠隔の肝臓に到達して脂質代謝を変動させると仮説を立てた。腸内細菌が作り出す代謝物の代表的なものが短鎖脂肪酸である。高スクロース食をラットに与えると短鎖脂肪酸に大きな変化が起きることがわかった。そのうち酪酸が重要であると考えた。しかし、抗生物質を与えた実験などいくつかの実験を総合すると、脂質代謝の変動と連動する短鎖脂肪酸の変動は見られなかった。これらのことから、未だ未同定の代謝物が肝臓の脂質代謝を変動させていると考えている。現在、盲腸内容物のメタボローム解析を行い、脂質代謝変動と連動する代謝物を検討している。

#### スクロースによる脂質代謝異常の食事性腸内環境変動物質による制御

スクロースのフルクトースが肝臓に大量に流れ込み、急激にアセチル CoA が蓄積するために、肝脂質が蓄積するという従来の考え方(旧パラダイム)からでは、高スクロース食による脂質代謝異常の改善には、肝臓に作用する成分が必要であった。また、NAFLD、NASH についても肝臓に作用して肝臓脂質代謝を改善する薬剤が求められていた。しかし、私達が見出した新パラダイムでは、腸内環境を改善することによって高スクロースによる脂質代謝異常が改善する可能性が考えられたため、まずフルクトオリゴ糖の作用を検討した。フルクトオリゴ糖は、スクロースにフルクトースが連結し構造上類似の化合物であり、脂質代謝に与える影響が異なる点も興味のあるところであった。フルクトオリゴ糖の投与は高スクロース食による高中性脂肪血症や脂肪肝を抑制した。また腸内細菌叢も改善させた。構造上類似であっても、ホストのラットや腸内細菌の酵素がどう処理できるかが、脂質代謝異常に大きく影響することを示している。

次に浸透圧調製因子の影響について検討した。植物性の浸透圧調製因子として、イノシトールを取り上げ、動物性のものとしてタウリンを取り上げた。いずれも体内で合成されるが、食事に由来する量が多い。イノシトールもタウリンも血清中性脂肪濃度を低下、もしくは低下傾向を示した。肝脂質はイノシトールによって大きく低下し、タウリンに影響を及ぼさなかった。しかし、イノシトールもタウリンも肝臓での脂肪酸合成酵素系のスクロースによる誘導を大きく低下させた。また、両者とも腸内細菌叢を正常化させていた。両浸透圧調節因子の類似性に対して、肝脂質の抑制作用の違いは、タウリンにより肝臓

での脂肪酸の取り込みが増加したからであろうと考えた。

腸内細菌叢を変化させる食事因子として、食物繊維がよく知られている。現在食物繊維の効果を検討しているところである。

## 5 . 主な発表論文など

1. Suzuki, A., Hirakawa, E. Umeki, M., Sakai, K., Koya, M., Oda, H., Mochizuki, S., Nobuoka, K. and Ishikawa, Y. (2021) Yuzu, Citrus junos, peels extract ameliorated hepatic steatosis induced by chloretone in rats. *Food Sci. Technol. Res.* 27, 281-292. (IF 0.668, 2020) 査読有り
2. Sun, S., Araki, Y., Hanzawa, F., Umeki, M., Kojima, T., Nishimura, N., Ikeda, S., Mochizuki, S. and Oda, H. (2021) High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats. *J. Nutr. Biochem.* 93, 108621. (IF 6.117, 2021) 査読有り
3. 鈴木絢子、宮崎詩織、望月聡、梅木美樹、酒井久美子、古谷マミ、小田裕昭、信岡かおる、石川雄一 (2021) ユズ果皮エタノール抽出物による高シヨ糖食誘発脂肪肝の抑制効果. *日本食品科学工学会誌* . 68, 197-205. 査読有り
4. Kim, D., Hanzawa, F., Sun, S., Laurent, T., Ikeda, S., Umeki, M., Mochizuki, S. and Oda, H. (2021) Delayed meal timing, a breakfast skipping model, increased hepatic lipid accumulation and adipose tissue weight by disintegrating circadian oscillation in rats fed a high-cholesterol diet. *Front. Nutr.* 8, 681436 (IF 6.576, 2021) 査読有り
5. Kiriyama, K., Yamamoto, M., Kim, D., Sun, S., Yamamoto, H. and Oda, H. (2022) Skipping breakfast regimen induces an increase in body weight and a decrease in muscle weight with a shifted circadian rhythm in peripheral tissues of mice. *Br. J. Nutr.* 128, 2308 – 2319. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114522000356> (IF 3.718, 2020) 査読有り
6. Kim, D., Hanzawa, F., Shimizu, H., Sun, S., Umeki, M., Ikeda, S., Mochizuki, S. and Oda, H. (2023) Delayed feeding of a high-sucrose diet led to increased body weight by affecting the circadian rhythm of body temperature and hepatic lipid-metabolism genes in rats. *J. Nutr. Biochem.* 111, 109185. (IF 6.117, 2021) [10.1016/j.jnutbio.2022.109185](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109185) 査読有り
7. Song, Q., Guo, J., Ma, Y., Ou, T., Zhang, J., Li, H., Mi, S., Zhang, Y., Oda, H. and Chen, W. (2023) Taurine alleviated hepatic steatosis in oleic acid-treated-HepG2 cells and rats fed a high-fat diet. *Heliyon* 9, e16401. (IF 3.775, 2022) <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16401> Corresponding author 査読有り
8. Kobayashi, M., Kanbe, F., Ishii, R., Tsubouchi, H., Hirai, K., Miyasaka, Y., Ohno, T., Oda, H., Ikeda, S., Katoh, H., Ichiyanagi, K., Ishikawa, A., Murai, A. and Horio, F. (2023) C3H/HeNSlc mouse with low phospholipid transfer protein expression showed dyslipidemia. *Sci. Rep.* 13, 13813 (IF 4.6, 2022) <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40917-9> 査読有り
9. Song, Q., Nishitani, S., Saito, S., Nishimura, N., Mochizuki, S. and Oda, H. (2024) Inositol and taurine ameliorate abnormal liver lipid metabolism induced by high sucrose intake. *Food Biosci.* 60, 104368 (IF 5.2, 2024) <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104368> 査読有り
10. 小田裕昭、孫 淑敏 (2021) 糖質と肥満, 脂質代謝異常. 「糖質・甘味のおいしさ評価と健康・調理・加工」 エヌ・ティー・エス (東京) (共著) 査読なし
11. 小田裕昭 (2022) フリーシュガー・アデッドシュガーと健康を取り巻く現状 *臨床栄養*, 140, 984-990. 査読なし
12. 小田裕昭、孫 淑敏 (2022) スクロース・フルクトース代謝の新パラダイム *臨床栄養*, 140, 991-1000. 査読なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kim, D., Hanzawa, F., Shimizu, H., Sun, S., Umeki, M., Ikeda, S., Mochizuki, S. and Oda, H.	4. 巻 111
2. 論文標題 Delayed feeding of a high-sucrose diet led to increased body weight by affecting the circadian rhythm of body temperature and hepatic lipid-metabolism genes in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Nutr. Biochem.	6. 最初と最後の頁 109185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jnutbio.2022.109185	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 Sun, S., Araki, Y., Hanzawa, F., Umeki, M., Kojima, T., Nishimura, N., Ikeda, S., Mochizuki, S. and Oda, H.	4. 巻 93
2. 論文標題 High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 108621
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jnutbio.2021.108621	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 Song, Q., Nishitani, S., Saito, S., Nishimura, N., Mochizuki, S. and Oda, H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Inositol and taurine ameliorate abnormal liver lipid metabolism induced by high sucrose intake	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Food Bioscience	6. 最初と最後の頁 104368
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fbio.2024.104368	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
---------------------------	-----------------------	----

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