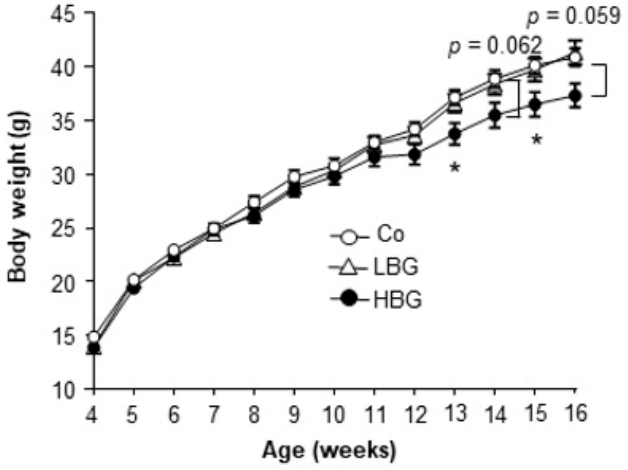
6　難消化性多糖・食事介入による高血糖抑制分子機序解明	木村　郁夫

【目的】従来、食物繊維の摂取は糖代謝を改善し、抗肥満効果、生活習慣病の予防にも繋がるとの報告がいくつか為されていたが、その科学的根拠に基づいた証明がなく、作用機序については不明なままであった。食物繊維・難消化性多糖である大麦β-グルカンの摂取は、摂食抑制、体重減少、および血糖コントロールのような代謝機能改善を有すると考えられている。しかしながら、その詳細な作用機序は、未だ明らかになっていない。本研究において、高脂肪食誘発性肥満のマウスモデルを用いて、大麦βグルカンの代謝機能改善作用の分子機能の解明を目指した。

【方法】4 週齢の C57BL/6J 雄マウスに、高βグルカンまたは低βグルカン含有 20%大麦粉高脂肪食を、通常環境と無菌環境において 12 週間投与した。さらに、マウスに、5%セルロースまたは 5%大麦 β グルカンを含む高脂肪食のいずれかを同様に 12 週間投与した。次いで、代謝パラメーター、腸内細菌叢組成、および糞便短鎖脂肪酸の産生を分析した。

【結果】高 β グルカン大麦粉含有食を与えたマウスの体重増加および脂肪量は、16 週齢のコントロールマウスよりも低かった。 さらに、腸管ホルモン PYY および GLP-1 の分泌が高 β グルカン含有大麦粉摂食マウスで増加し、腸内細菌叢を変化させ短鎖脂肪酸を増加させることにより摂食抑制を示した。これらの効果は、無菌環境下で消失した。 さらに、β グルカン含有飼料においても同様に、セルロース負荷群と比較して、PYY および GLP-1 分泌を増加させ、摂食抑制を示した。これらの結果は、腸内細菌産生短鎖脂肪酸を介して促進される腸管ホルモン分泌によって誘導される、食欲の抑制およびインスリン感受性の改善に起因する、大麦 β グルカンの代謝機能改善効果によるものであることを示唆している（Miyamoto et al. PLoS One 13, e0196579, 2018）。

大麦由来難消化性多糖 β-glucan は高脂肪食誘導肥満を抑制する



6. 難消化性多糖・食事介入による高血糖抑制分子機序解明

木村　郁夫

東京農工大学 大学院農学研究院 応用生命化学専攻

Key words：食物繊維，短鎖脂肪酸，肥満，大麦，βグルカン

緒　言

従来、食物繊維の摂取は糖代謝を改善し、抗肥満効果、生活習慣病の予防にも繋がるとの報告がいくつか為されていたが、その科学的根拠に基づいた証明がなく、作用メカニズムについては不明なままであった。近年の腸内細菌叢が宿主のエネルギー代謝に影響を与えるという多数の報告の中、直接的に宿主側に影響を与える分子として最も注目されたのが、腸内細菌の主要な代謝産物で宿主のエネルギー源になる短鎖脂肪酸である。短鎖脂肪酸は食事由来の食物繊維を含む難消化性多糖類から腸内細菌の発酵によって産生される。すなわち、食事（食物繊維）→ 腸内細菌→ 短鎖脂肪酸が、宿主のエネルギー代謝に影響を与えるという一連の流れが仮説として提唱されるに至った。今回の我々の高脂肪食による肥満誘導モデルを用いた実験結果により、食物繊維負荷及び短鎖脂肪酸負荷実験の結果得られた抗肥満作用から、食物繊維より産生される短鎖脂肪酸そのものが宿主の代謝改善効果の主要要因となることが示唆された［1］。

方　法

4 週齢の C57BL/6J 雄マウスに、高 β グルカンまたは低 β グルカン含有 20%大麦粉高脂肪食を、通常環境と無菌環境において 12 週間投与した。さらに、マウスに、5%セルロースまたは 5%大麦 β グルカンを含む高脂肪食のいずれかを同様に 12 週間投与した。次いで、代謝パラメーター、腸内細菌叢組成、および糞便短鎖脂肪酸の産生量を評価した。群間の差異をスチューデント t 検定（2 群）または ANOVA の有意差検定後、多重比較検定は Tukey-Kramer 法を用いて統計的有意性について調べた。値は平均±標準誤差として示す。P 値 <0.05 は統計的に有意であると考えられた。$*p<0.05$, $**p<0.01$

結果および考察

1. 高βグルカン含有大麦粉は高脂肪食誘導肥満を抑制する

まず、高脂肪食誘導肥満のマウスモデルにおける大麦粉の摂取後の代謝パラメーターの変化を調べた。20%大麦粉を含む高脂肪食を 12 週間与えた結果、体重は高βグルカン含有大麦粉を与えたマウスで対照群と比較して有意に低かった（図 1A）。また、白色脂肪組織重量も高βグルカン含有大麦粉摂取マウスで有意に低かった（図 1B）。さらに、高βグルカン含有大麦粉を与えたマウスの血漿グルコースレベルは対照マウスの血漿グルコースレベルよりも低い傾向があった（図 1C）。さらに血中腸管ホルモン GLP-1、PYY 共に高βグルカン含有大麦粉を与えたマウスで有意に高く、逆に摂餌量は高βグルカン含有大麦粉摂取群で有意に低かった（図 1D, E）したがって、高βグルカン含有大麦粉は、腸管ホルモンの分泌を介し、摂餌量を抑制することで体脂肪量の増加抑制のような代謝機能改善効果を発揮することが示唆された。

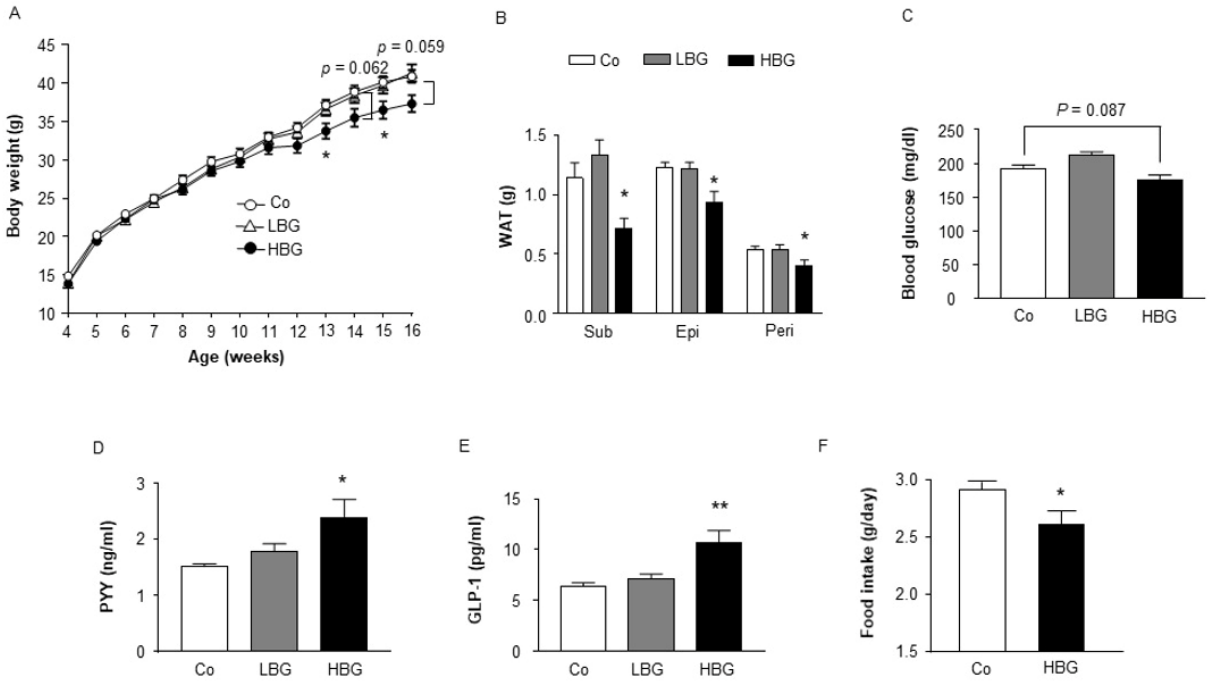


図１　高βグルカン含有大麦粉は高脂肪食誘導肥満を抑制する

A）高脂肪食摂取による体重推移　B）脂肪組織重量　C）血糖値　D）腸管ホルモン PYY 血中濃度

E）インクレチン GLP-1 血中濃度　F）摂餌量

2. 高βグルカン含有大麦粉は腸内細菌叢を変え、代謝機能改善効果を発揮する

さらに、高βグルカン含有大麦粉摂取マウスの糞便中短鎖脂肪酸量を測定したところ、対照群と比較して有意な上昇が確認できた（図 2A）。また、この時の腸内細菌叢を門レベルで測定した結果、ファーミキューテス門／バクテロイデテス門比は、大きくは変わらなかったが、ビフィズス菌が属するアクチノバクテリア門が高βグルカン含有大麦粉摂取マウスにおいて大きく増加することがわかった（図 2B, C）。したがって、これら腸内細菌叢変化と短鎖脂肪酸産生が高βグルカン含有大麦粉摂取マウスにおける代謝機能改善に寄与するか検討するために、腸内細菌叢の影響が全く反映されない、無菌マウスに高βグルカン含有大麦粉を負荷させ、同様の実験を行った。結果、通常環境で確認できた高βグルカン含有大麦粉摂取による体脂肪重量減少効果（図 2D, E）や血中腸管ホルモン濃度の上昇（図 2F）、摂餌量（図 2G）の抑制効果全てに関して消失を確認した。

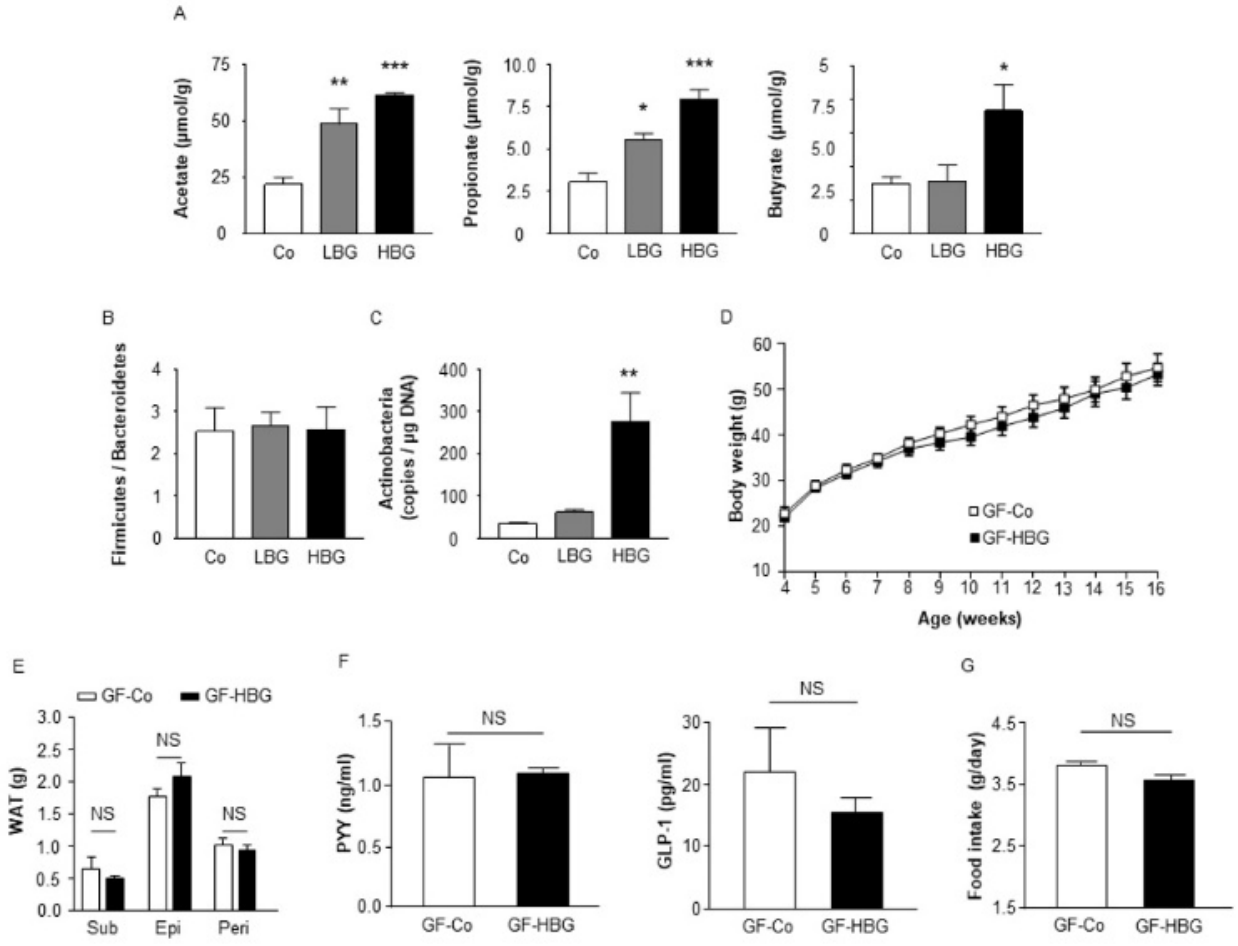


図２　高βグルカン含有大麦粉は腸内細菌叢を変え、代謝機能改善効果を発揮する

A）糞便中短鎖脂肪酸（酢酸・プロピオン酸・酪酸）量　B）糞便中ファーミキューテス／バクテロイデテス門比

C）糞便中アクチノバクテリア門比　D）高脂肪食摂取無菌マウスの体重推移　E）無菌マウス脂肪重量

F）無菌マウス腸管ホルモン PYY およびインクレチン GLP-1 血中濃度　G）無菌マウス摂餌量

3. 大麦βグルカン摂取は腸内細菌叢を変え、代謝機能改善効果を発揮する

最後に大麦粉によるこれらの効果が、大麦βグルカンによるものかを確認するために、精製βグルカンそのものを、同様に高脂肪食とともにマウスに負荷させた。結果、βグルカン含有大麦粉摂取マウスと同様に、βグルカン負荷は、血中腸管ホルモンの上昇（図 3A, B）、摂餌量の抑制（図 3C）、糞便中短鎖脂肪酸の増加（図 3D）と、ファーミキューテス門 / バクテロイデテス門比（図 3E）ではなく、アクチノバクテリア門の割合を有意に増加させた（図 3F）。

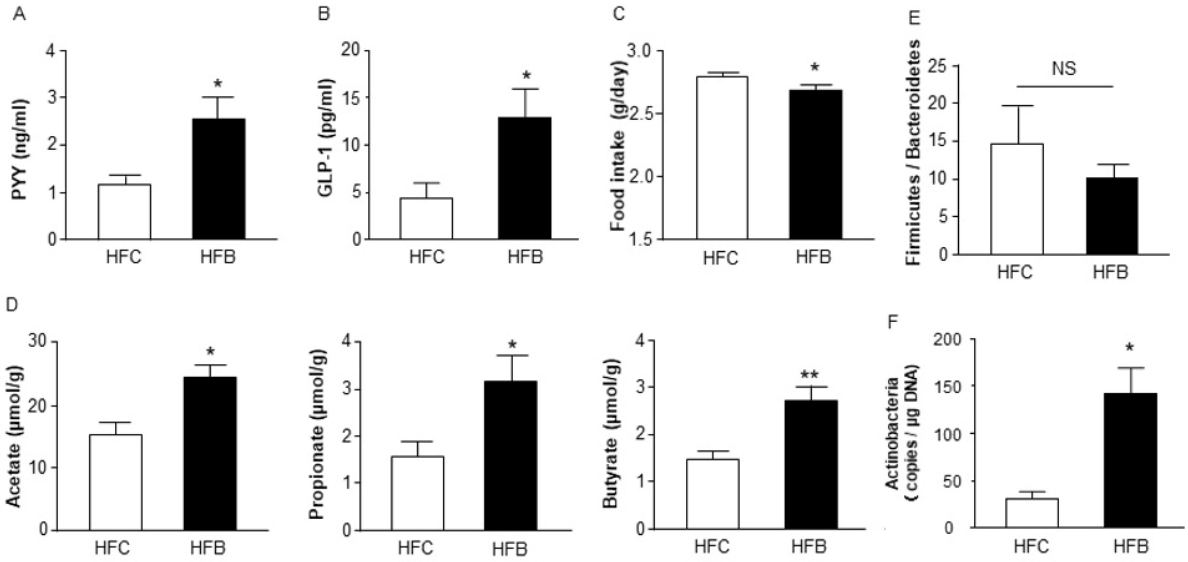


図 3　大麦βグルカン摂取は腸内細菌叢を変え、代謝機能改善効果を発揮する

A）腸管ホルモン PYY 血中濃度　B）糞インクレチン GLP-1 血中濃度　C）摂餌量

D）糞便中短鎖脂肪酸（酢酸・プロピオン酸・酪酸）量　E）糞便中ファーミキューテス／バクテロイデテス門比

F）糞便中アクチノバクテリア門比

以上、大麦粉による代謝機能改善効果のうち腸管ホルモンが関与する作用は大麦中の食物繊維であるβグルカンの腸内細菌による発酵で生じた短鎖脂肪酸によるものであることが確認できた。今後、βグルカンの高含有大麦の品種改良開発や、大麦由来βグルカンの改良が、新たな肥満・糖尿病等の代謝性疾患の予防のための新たな機能性食品素材開発につながることが期待される。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、慶應大学医学部腎臓・内分泌・代謝内科の伊藤裕教授、入江潤一郎専任講師である。

文　献

1）　Miyamoto J, Watanabe K, Taira S, Kasubuchi M, Li X, Irie J, Itoh H, Kimura I*. Barley ß-glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice. *PLoS One.* 2018 Apr 26;13(4):e0196579. doi: 10.1371/journal.pone.0196579. PMID: 29698465