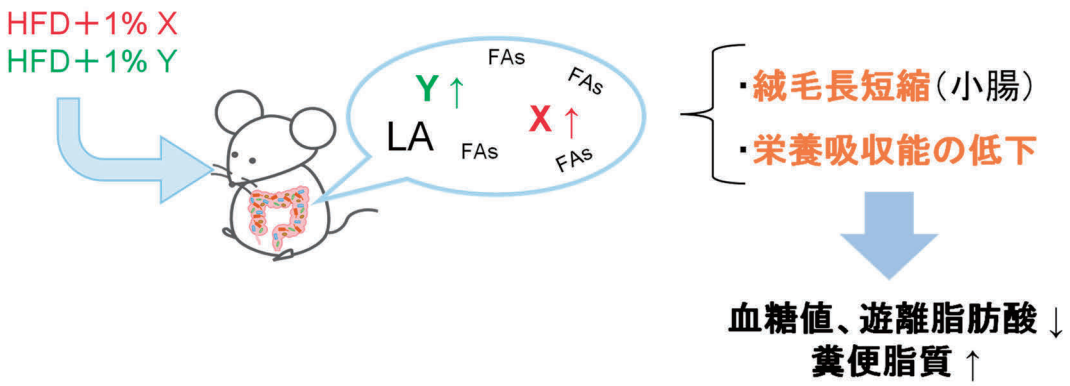
113　新規機能性脂肪酸と生体エネルギー代謝調節	宮本　潤基

【目的】近年の食の欧米化に伴う食用油の摂取バランスの破綻が生体のエネルギー代謝破綻と腸内細菌へ影響を及ぼすことが示唆されており、これまでの検討で食用油を構成する長鎖脂肪酸を基質とした腸内細菌代謝物群が脂肪酸受容体に対して高い親和性を示す結果、腸内分泌系を介した抗肥満作用を示すことを明らかにした（Miyamoto et al., Nature commun. 2019）。その過程で、生体における肥満症状と負に相関を示す特定の腸内細菌代謝物群を明らかにしている。これらは、構造上では非常に類似しているにも関わらず、既存の脂肪酸受容体に対して全く活性を示さずに、生体内においては非常に高濃度に存在していることから、肥満症状を悪化させる因子、もしくは肥満に関与するバイオマーカーとなる可能性が示唆されている。そこで、本研究では、肥満症状と負に相関する新規の腸内細菌代謝物群の生理的意義を明らかにすることを目的とする。

【方法】7 週齢の C57BL/6J オスマウスに、新規代謝脂肪酸（X もしくは Y）を高脂肪食に含有させた試験食を 1 ヶ月間負荷した。負荷期間終了後、肥満症状、血液生化学変化や小腸における病理解析を検討した。

【結果】新規代謝脂肪酸を負荷した群は、高脂肪食負荷群と比較して体重や組織重量に顕著な影響を及ぼさなかった一方、血糖値や血中遊離脂肪酸などが低値を示した。さらに、小腸における病理解析を検討した結果、高脂肪食負荷群と比較して新規代謝脂肪酸負荷群は絨毛の短縮に伴う糞便中 TGs の増加が観察された。

新規代謝脂肪酸の生体へ及ぼす影響



113. 新規機能性脂肪酸と生体エネルギー代謝調節

宮本　潤基

東京農工大学 大学院農学研究院 応用生命化学プログラム

Key words：機能性脂肪酸，腸内細菌，腸内細菌代謝物，肥満，食事

緒　言

近年の腸内細菌研究の発展は著しく、腸内環境変化が宿主の生体恒常性維持と密接に関与することが科学的根拠に　基づいて明らかにされ始めている。さらに、腸内細菌を標的とした医薬品・機能性食品の開発も行われており、腸内細菌が宿主に及ぼす影響は甚大であることが容易に想像できる。特に、腸内細菌と宿主を繋ぐ実質的な分子実体として「食由来腸内細菌代謝物」に着目し、また、その食由来代謝物を認識する宿主側の受容体を同定することで、食―腸内細菌・代謝物―宿主の相互連関による宿主エネルギー代謝制御機構の解明を目的として研究を行っている。その中で、最近、我々は食由来腸内細菌代謝物が宿主のエネルギー代謝調節に寄与することを明らかにした［1～4］。特に、食用油中に豊富に含まれる多価不飽和脂肪酸が腸内細菌によって代謝を受け、新規の代謝脂肪酸として生体内に存在していることに注目し、宿主のエネルギー代謝調節に及ぼす影響に焦点を当ててその生理的意義の解明を目指した。近年の欧米食の普及に伴い、食用油として用いられる植物性脂肪の大豆油や菜種油に多く含まれるリノール酸のようなω6 多価不飽和脂肪酸の摂取量は増加する一方、えごま油、シソ油や魚油などに多く含まれるαリノレン酸や DHA （docosahexaenoic acid）のようなω3 多価不飽和脂肪酸の摂取量は減少し続けている。最近では、腸内細菌が過剰摂取したω6 多価不飽和脂肪酸を代謝することで、食用油により誘導される宿主の肥満を改善する可能性を明らかにした ［1］。また、生体内における食用油由来腸内細菌代謝物が宿主の内分泌代謝疾患の制御に重要な役割を果たすことを、遺伝子改変マウスによる分子メカニズムの解明、無菌マウスやノトバイオートマウスなどの腸内細菌学的アプローチを駆使することで、食用油由来腸内細菌代謝物群が宿主エネルギー代謝制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。その過程で、通常食負荷マウスと高脂肪食負荷マウスの食用油由来腸内細菌代謝物群の網羅的な定量解析を行った結果、通常食負荷マウスと比較していくつかの代謝物群において、高脂肪食負荷マウスの肥満症状と相関性を示すことを見出した。そこで、本研究では、新規腸内代謝脂肪酸の受容体の探索、さらには、宿主エネルギー代謝調節に着目した新規腸内代謝脂肪酸の生理的意義の解明を目的とした。

方　法

7 週齢の C57BL/6J オスマウス、に新規代謝脂肪酸（X もしくは Y）を高脂肪食に含有させた試験食を 1 ヶ月間負荷した。対照群として、高脂肪食にリノール酸（LA : linoleic acid）を含有させた試験食を負荷した。負荷期間終了後、肥満症状、血液生化学変化や小腸における病理解析を検討した。

結　果

1. 高脂肪食負荷における新規代謝脂肪酸の影響

高脂肪食（HFD）負荷による肥満症状への影響を評価した。その結果、対照群である LA 群、新規代謝脂肪酸を含有する X 群や Y 群において体重や組織重量は HFD 群と同程度であった（図 1）。

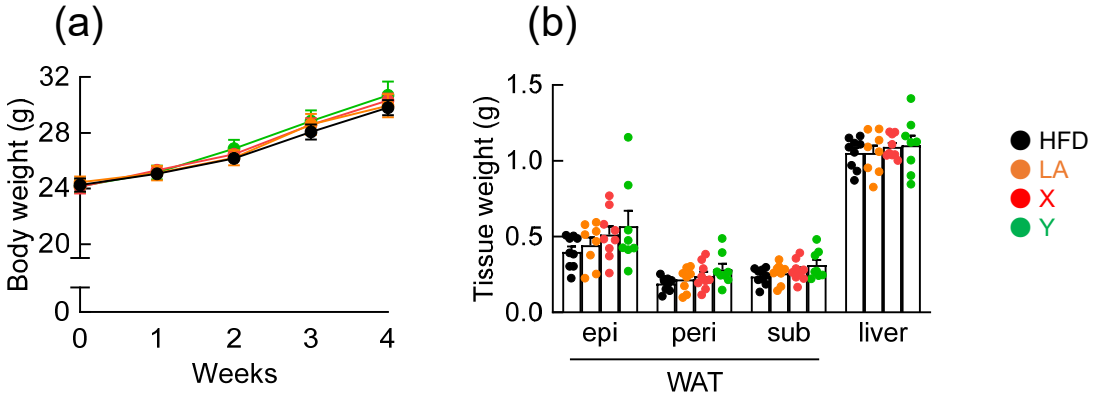


図 1. 高脂肪食負荷における新規代謝脂肪酸の影響

a）体重推移。

b）解剖剖検。epi：epididymal、peri：perirenal、sub：subcutaneous、WAT：white adipose tissue。

2. 新規代謝脂肪酸の血液生化学に及ぼす影響

次に、血液生化学変化へ及ぼす影響を検討するために、血糖値、血中遊離脂肪酸（NEFAs）及び血中中性脂肪（TGs）レベルを測定した。その結果、HFD 群と比較して、対照群である LA 群はほぼ同程度の変化が観察されたが、X 群では血糖値や NEFAs が低値を示し、Y 群では血糖値や NEFAs の低下傾向を示したが、TGs には各群で変化は示さなかった（図 2）。

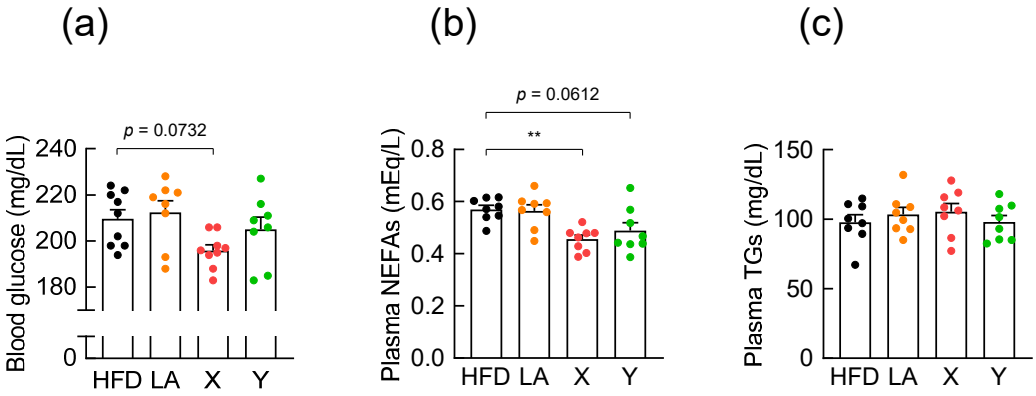


図2. 新規代謝脂肪酸の血液生化学に及ぼす影響

a） 血糖値。

b） 遊離脂肪酸（NEFAs）。

c） 中性脂肪（TGs）。

** $p < 0.01$（Dunn's test）。

3. 新規代謝脂肪酸の栄養吸収に及ぼす影響

HFD による血糖値や血中脂質の増加に対して、X 群や Y 群で低下傾向を示したことから、腸管における栄養素の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性が示唆されたため、小腸における病理解析と糞便中の TGs レベルを測定した。その結果、HFD 群や LA 群と比較して、X 群や Y 群で小腸絨毛の長さが短縮することを見出し、さらに、糞便中の TGs 排泄レベルも亢進していることを明らかにした（図 3）。

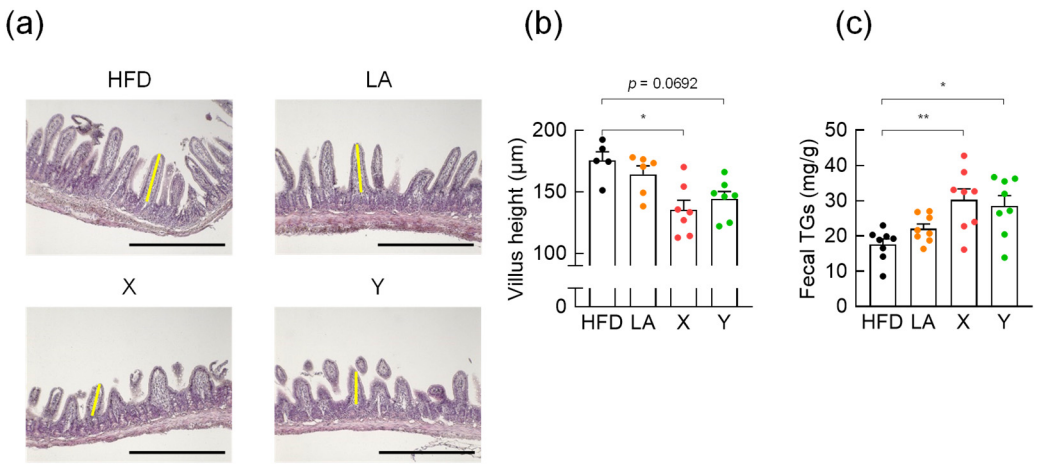


図3. 新規代謝脂肪酸の栄養吸収に及ぼす影響

a) 小腸組織のHE染色（スケールバー：400 μm）。

b) 絨毛長。

c) 糞便中中性脂肪（TGs）。

** p＜0.01、* p＜0.05（Dunn's test）。

考　察

本研究では、新規代謝脂肪酸が生体内における代謝変化に何らかの影響を及ぼしていることを明らかにした。様々な病態と腸内環境の変化が密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされ、昨今では腸内環境を標的とした臨床応用まで進められている。腸内環境を制御することは我々の健康増進に寄与する可能性が示唆されている中で、食事は生命を維持するために重要であると同時に腸内環境に影響を及ぼす代表的な因子の一つでもある。食事の摂取による腸内環境変化を統合的に理解することで、新たな機能性食品や治療薬の開発の一助となる可能性が期待される。

腸内細菌と宿主を繋ぐ実質的な分子実体として、腸内細菌由来代謝物研究は益々注目を集めており、病態や食事に依存した代謝物パターンの違いに着目した臨床応用なども積極的に行われている。本来、生体内における応答として、食事摂取や医薬品投与による受容体を介した生理機能が期待されているが、本研究で明らかとなったアンタゴニスト活性を有する腸内細菌代謝物の存在なども明らかにされつつある。生体における生理機能に影響を及ぼす腸内細菌代謝物群の解明は、腸内細菌と病態との相互作用を理解するために重要な成果となることが期待される。

共同研究者・謝辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財団法人上原記念生命科学財団および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

文　献

1) Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe K, Karaki SI, Mukouyama H, Kishino S, Li X, Ichimura A, Irie J, Sugimoto Y, Mizutani T, Sugawara T, Miki T, Ogawa J, Drucker DJ, Arita M, Itoh H, Kimura I. Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. Nat Commun. 2019 Sep 5;10(1):4007. PMID: 31488836 DOI: 10.1038/s41467-019-11978-0.

2) Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Mukouyama H, Nishida A, Watanabe K, Igarashi M, Irie J, Tsujimoto G, Satoh-Asahara N, Itoh H, Kimura I. Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Nov 19;116(47):23813-23821. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31685604 DOI: 10.1073/pnas.1912573116.
3) Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, Aoki R, Isobe Y, Kashihara D, Inoue D, Inaba A, Takamura Y, Taira S, Kumaki S, Watanabe M, Ito M, Nakagawa F, Irie J, Kakuta H, Shinohara M, Iwatsuki K, Tsujimoto G, Ohno H, Arita M, Itoh H, Hase K. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. Science. 2020 Feb 28;367(6481):eaaw8429. PMID: 32108090 DOI: 10.1126/science.aaw8429.
4) Miyamoto J, Shimizu H, Hisa K, Matsuzaki C, Inuki S, Ando Y, Nishida A, Izumi A, Yamano M, Ushiroda C, Irie J, Katayama T, Ohno H, Itoh H, Yamamoto K, Kimura I. Host metabolic benefits of prebiotic exopolysaccharides produced by Leuconostoc mesenteroides. Gut Microbes. 2023 Jan-Dec;15(1):2161271. PMID: 36604628 DOI: 10.1080/19490976.2022.2161271.