

# 食由来栄養シグナルに基づく宿主生体恒常性維持機構の解明

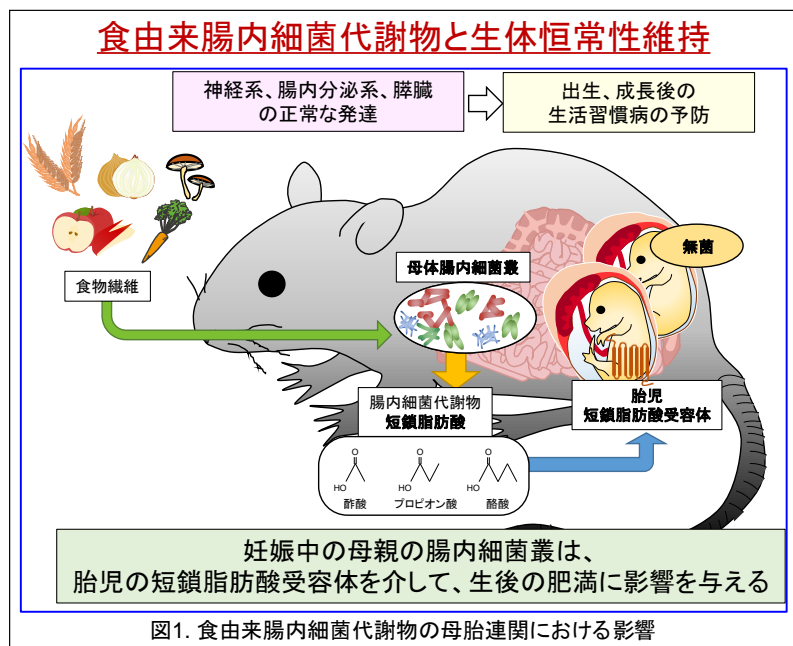
宮本潤基（東京農工大学 大学院農学研究院）

[m-junki@go.tuat.ac.jp](mailto:m-junki@go.tuat.ac.jp)

近年の細胞膜上受容体の発見は、食事が単なるエネルギー源としてだけでなくシグナル分子として機能することを示唆しており、生体恒常性維持と密接に関与することから「食の重要性」が再認識されている。また、我々が生命を維持するために重要な食事は、私たちと共生関係にある腸内細菌にも影響を及ぼし、その結果として産生される食由来代謝物が細胞膜上受容体を介して宿主に影響を及ぼすことも明らかになり始めている。すなわち、食—腸内環境—宿主の相互連関が生体恒常性維持において重要な役割を果たすことが期待される。

## 母胎連関における食由来腸内細菌代謝物の影響

近年の腸内細菌学研究の発展に伴い、我々と共生関係にある腸内細菌叢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な根拠に基づいて明らかにされ始めている。その中で、腸内細菌叢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」が注目を集め、宿主の生体恒常性維持機構に及ぼす影響が期待されている。例えば、第六の栄養素として注目され始めた難消化性多糖（食物繊維など）は従来、ヒトが消化・利用することの出来ない不要な栄養素として捉えられていたが、腸内細菌の発酵によって生じる短鎖脂肪酸が宿主のエネルギー源としてだけでなく、生体恒常性維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。近年では短鎖脂肪酸が内分泌代謝疾患や免疫系疾患などの様々な病態に影響を及ぼすことが示唆されており、宿主の生体恒常性維持において、短鎖脂肪酸を含めた食由来腸内細菌代謝物が重要な役割を果たしていると考えられる。加えて、我々が生命を維持するために重要な食事の種類の違いが、腸内細菌叢の構成を変化させることも明らかにされている。実際に、様々な食事成分の違いによって腸内細菌叢の構成が劇的に変化する結果、それに伴う食由来腸内細菌代謝物パターンを制御することで、宿主の生体恒常性維持に影響を及ぼすことが示されており、我々の摂取する食事の種類や質が腸内環境変化を介して、我々の健康維持に重要な役割を果たしている。我々は、このような食由来腸内細菌代謝物の中でも、短鎖脂肪酸が成人期における病態に影響を及ぼすだけでなく、母胎連関においても重要な因子として機能することに着目した結果、妊娠した母親

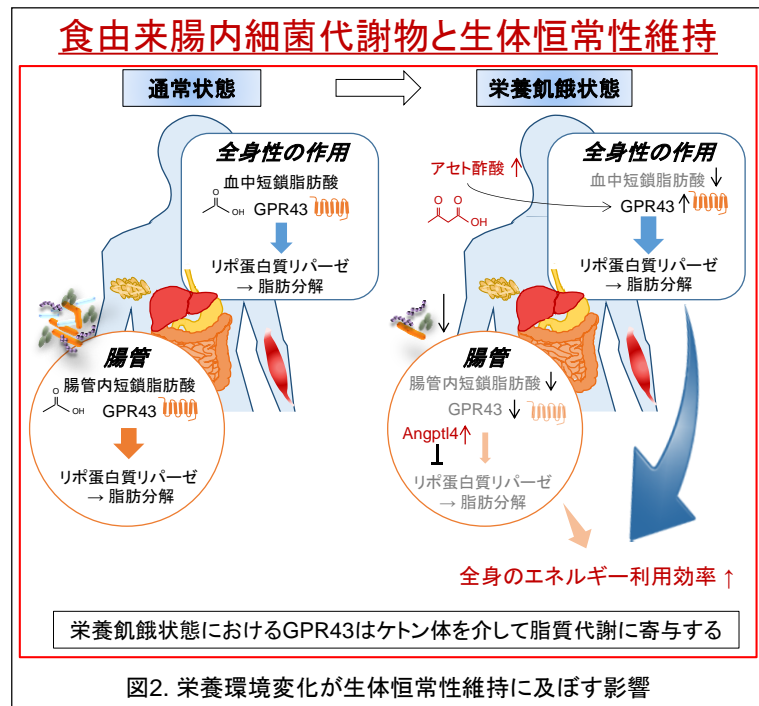


の食物繊維や短鎖脂肪酸の摂取が産後の子供の成長に伴う内分泌代謝疾患を調節することを明らかにした (図 1)。本研究の成果は、母体への食事介入や栄養管理を介した先制医療や予防医学、さらには食由来代謝物やその生体側受容体を標的とした新たな内分泌代謝疾患治療薬の開発に寄与する可能性が大いに期待される。

### 栄養環境変化における生体維持機構の解明

また、絶食や飢餓のようなエネルギー不足な環境下において、食事による栄養素の枯渇の影響により、腸内細菌叢及びその代謝物の劇的な変化が引き起こされることも知られている。我々はエネルギー不足な環境下における生体内の生体恒常性維持機構に着目した結果、腸内細菌の構成は劇的な変化を受け、食由来腸内細菌代謝物も枯渇することが示されたが、一方、エネルギー不足な環境下では、生体の有する特異的な代謝物合成が促進し、宿主の生体恒常性維持において全身と局所 (腸管) で全く異なるメカニズムに参与することを明らかにした (図 2)。食事は我々が生命を維持するために非常に重要なエネルギー源であるが、エネルギー枯渇状態においては、飽食な環境下とは異なる生体内の応答によって生命を維持する新たな機構

(代替エネルギー源としてケトン体の産生) を備えていることが示された。本研究成果は食事介入や栄養管理を介した先制医療や予防医学、さらには栄養学を基盤とした腸内環境に着目した内分泌代謝疾患治療薬の開発に寄与する可能性が大いに期待される。このように、食事摂取の有無や、摂取する食事の種類の違いによって、腸内環境に変化を来すことは、食事の質や量に応じてヒトの健康に影響を及ぼし、また、腸内細菌の重要な栄養源ともなり、食事が直接的・間接的にヒトの健康と密接に参与する「食の重要性」を再認識する成果だと考えられる。



### 食事脂質構成脂肪酸と腸内細菌の相互作用が生体恒常性維持に及ぼす影響

さらに、我々は食事脂質の構成脂肪酸が生体において重要な栄養源であり、且つ細胞膜上の脂肪酸受容体を介したシグナル分子として機能することに着目し、研究を進めている。また、食事脂質の構成脂肪酸の組成の違いもまた、腸内環境に著しく影響を及ぼすことから、食事脂質の構成脂肪酸が腸内環境を介して生体構成維持において重要な役割を果たしていることが示唆されている。我々は食事脂質中に豊富に含まれる必須脂肪酸であるリノール酸が腸内細菌によって代謝を受け、新規の脂肪酸として生体内に存在していることに注目し、その生理的意義の解明を目的に研究を進めている。実際に、食事脂質由来腸内細菌代謝物が腸管バリア保護作

用、腸炎症状の改善作用、自然免疫系の活性化やアトピー性皮膚炎の症状改善に寄与することを明らかにした。その過程で、我々は食事脂質由来腸内細菌代謝物群の受容体探索を行った結果、細胞膜上の脂肪酸受容体に対して新規リガンドとして作用し、さらに、この脂肪酸受容体に対して、一部の食事脂質由来腸内細菌代謝物は内因性リガンドで食事脂質の構成脂肪酸よりも高い親和性を示すことを見出した。また、生体内における食事脂質由来腸内細菌代謝物群が脂肪酸受容体を介して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、申請者の所属する研究室が独自に有する安定発現株

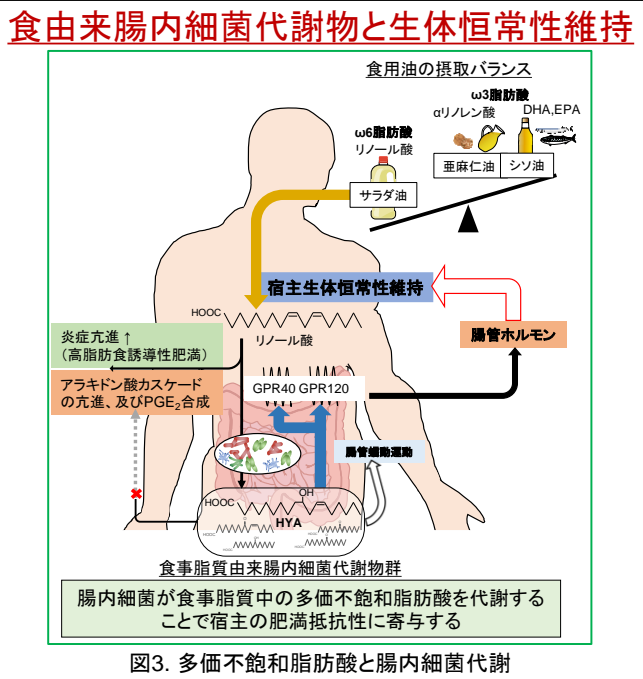
や遺伝子改変マウスを用いて明らかにした。さらに、無菌マウスやノトバイオートマウスなどの腸内細菌学的アプローチを駆逐することで、食事脂質由来腸内細菌代謝物群の生理的意義を明らかにした(図3)。これらの研究の成果は、腸内細菌と宿主の生体恒常性維持における実質的な分子実体として「食由来腸内細菌代謝物」が重要な役割を果たしており、さらに、食事が我々の生命を維持するエネルギー源としてだけでなく、腸内環境変化を介した生体恒常性維持にまで影響を及ぼすことを明らかにした。

おわりに

本研究は、これまで食事成分や栄養素が我々の身体を構成するためのエネルギー源としてだけでなく、腸内細菌との相互作用を介することで、シグナル分子として機能し、生体恒常性維持に寄与する新たな食の重要性を明らかにした。昨今の健康志向の高まりにより、我々の生活に身近に存在する食事の有する機能性の解明が期待されている。医食同源の概念のように食の重要性が再認識されている今日、科学的な根拠に基づいて食の機能性の解明は、人々の健康維持・増進に大きく寄与することが期待される。今後も、継続して食事成分の有する新たな生体調節機能を探索するとともに、基礎研究を基盤とした機能性食品の創出に取り組んでいきたい。

謝辞

本研究は、東京農工大学 大学院農学研究院 代謝機能制御学研究室で行われました。本研究を遂行するために御指導賜りました木村郁夫教授(現 京都大学)に厚く御礼を申し上げます。また、様々な面から御支援賜りました同研究室の諸先生方、卒業生及び在学生の皆さま、共同研究者の先生方に深く感謝いたします。最後に、日本農学進歩賞の受賞にあたり、東京農工大学 大学院農学研究院から推薦を賜りました。船田良農学府長をはじめ、関係の先生方に心より感謝申し上げます。



## 引用文献

1. **Miyamoto J**, Mizukure T, Park SB, Kishino S, Kimura I, Hirano K, Bergamo P, Rossi M, Suzuki T, Arita M, Ogawa J, Tanabe S. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem*. 2015. 290, 2902-2918.
2. **Miyamoto J**, Watanabe K, Taira S, Kasubuchi M, Li X, Irie J, Itoh H, Kimura I. Barley  $\beta$ -glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice. *PLoS One*. 2018. 13, e0196579.
3. **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. 10, 4007.
4. **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. 116, 23813-23821.
5. 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. 367, eaaw8429. # Contribution equally 1<sup>st</sup> author.