

腸内細菌が血糖値・血中脂質に影響するメカニズムを解明

～腸内細菌を標的とした代謝疾患の治療に期待～

【概要】

近年、腸内細菌は宿主であるヒトの生理機能や疾患に様々な影響を与えることで注目されています。今回、熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野 大槻純男教授と久野琢矢博士らは、腸内細菌の変化が糖や脂質の代謝に与える影響を解析した結果、腸内細菌によって産生される二次胆汁酸が血糖値及び血中の脂質（トリグリセリド）濃度に関与していること、さらに、最新解析技術によってその分子メカニズムの一端を明らかにしました。本成果は、二次胆汁酸を産生する腸内細菌を標的とした糖尿病や脂質異常症などの代謝疾患の治療につながることで期待されます。

本研究の成果は、平成30年1月19日に科学雑誌「Scientific Reports」に掲載されました。

【研究の背景】

我々の腸内には100兆個以上もの細菌が生息しており、その細菌種は約1,000種にも及ぶと見積もられています。腸内細菌は宿主の健康に関与することが知られており、肥満のヒトでは*Bacteroidetes*門の細菌が少なく*Firmicutes*門が多いことや、腸内細菌によって産生される短鎖脂肪酸が脂肪酸受容体を刺激することで生体のエネルギー消費の上昇及び脂肪蓄積の抑制を引き起こす可能性が報告されています。その他に、2型糖尿病などの生活習慣病、自閉症などの神経疾患、大腸がんなどの腸疾患の発症とも関連があることが明らかになっています。

腸内細菌を変化させる一つの要因は抗菌薬の服用です。抗菌薬は細菌感染症の治療及び予防に対して有効な薬である一方で、腸内の細菌集団の質的、量的なバランスの破綻（*dysbiosis*）をもたらすとともに、生体機能に対しても様々な影響を与えることが明らかになってきています。例えば短期的な抗菌薬服用による重篤な副作用としては、頻度は多いものではないですが、低血糖が知られています。実際に、ガチフロキサシンなどのいくつかの抗菌薬は低血糖を含む副作用のため、販売中止となっています。他にも、幼児もしくは小児期の抗菌薬の服用は、その後の体重増加のペースを早める可能性が報告されています。

これまでの我々も含めた研究成果から、抗菌薬投与による *dysbiosis* は糖及び脂質の代謝を担う組織である肝臓のタンパク質発現量に影響を与えることが明らかになっています。そこで、抗菌薬投与による *dysbiosis* が宿主の糖・

脂質代謝に与える影響、及びそのメカニズムを明らかにすることを旨として研究を行いました。

【研究の内容】

抗菌薬の5日間投与によって作成したdysbiosisモデルマウスでは、血糖値及び血中の脂質成分トリグリセリド濃度が抗菌薬非投与マウスと比較してそれぞれ64%及び43%に減少しました（図1）。これらの減少に関わるメカニズムとして、我々は腸内細菌が産生する代謝物であり、糖や脂質代謝に関わる肝臓の機能を制御している二次胆汁酸に注目しました。

抗菌薬の5日間投与によってdysbiosisモデルマウスでは、二次胆汁酸を産生する腸内細菌が減少しており、肝臓の二次胆汁酸（リトコール酸及びデオキシコール酸）濃度がそれぞれ抗菌薬非投与マウスの20%及び0.6%に減少していました。さらに、抗菌薬投与と同時に二次胆汁酸を補充することによって血糖値及び血中のトリグリセリド濃度の低下が回復しました（図1）。この結果は、腸内細菌が産生する二次胆汁酸が宿主の糖、脂質代謝に影響を与える要因であることを示しています。

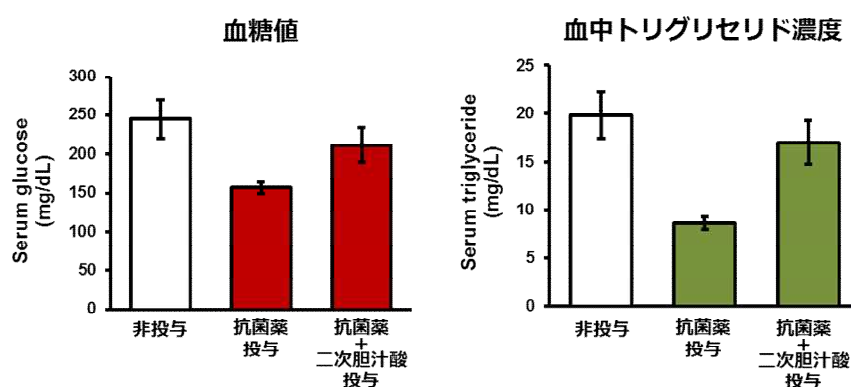


図1 抗菌薬及び二次胆汁酸投与による血液中の糖・脂質濃度の変動

次に、腸内細菌が産生する二次胆汁酸がどのようにして肝臓の糖、脂質代謝に影響を与えるかを、タンパク質の量を網羅的に解析する定量プロテオミクスによって解析しました。その結果、dysbiosisモデルマウスの肝臓では、グリコーゲン代謝（糖の貯蔵）及びコレステロール・胆汁酸の生合成に関わるタンパク質の発現量に変化しており、その変化が二次胆汁酸の補充によって回復することを示しました。

本研究の成果は、二次胆汁酸及びそれを産生する腸内細菌が生体の糖・脂質濃度に関与している可能性を示しています。今後、二次胆汁酸を産生する細菌が糖尿病や脂質異常症などの代謝疾患の予防もしくは治療の標的となることが期待されます（図2）。

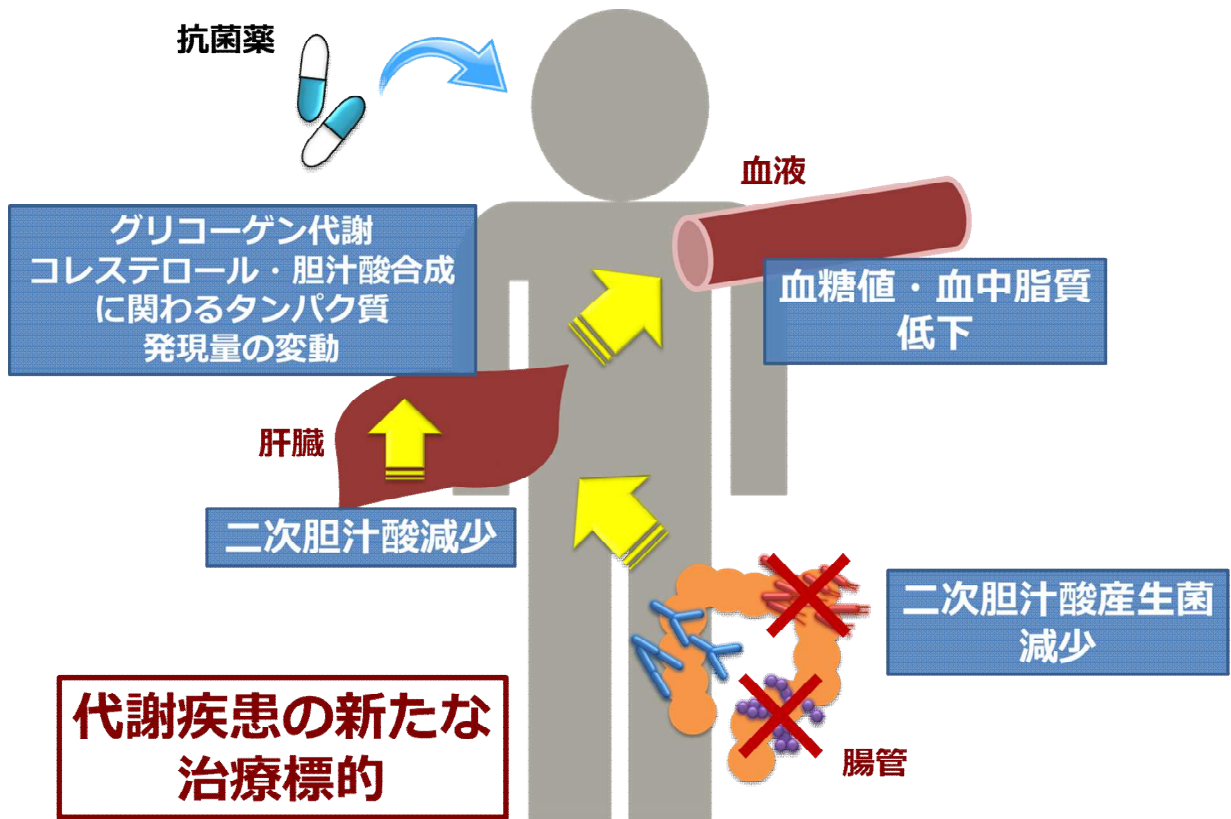


図2 二次胆汁酸の減少による血液中の糖・脂質濃度の低下

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構AMED-CREST「疾患における代謝産物の解析および、代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」の支援を受けて行われました。本研究成果は「Scientific Reports」で1月19日に公開されました。

用語の説明

胆汁酸：胆汁を構成する有機成分であり、肝臓内でコレステロールから生成される。食事の脂質栄養分の吸収のため、食後に十二指腸に排泄され、排泄されたおよそ95%は腸管上皮から吸収されて再び肝臓に戻る。核内受容体に作用することで糖や脂質濃度などの生体機能の制御に関わることが近年報告されている。

二次胆汁酸：胆汁酸の一部は腸管内で腸内細菌（*Clostridium* cluster XI and XIVa及び*Bacteroides*属に属する細菌など）によって二次胆汁酸に代謝さ

れる。ヒトの主要な胆汁酸であるケノデオキシコール酸及びコール酸はそれぞれ二次胆汁酸であるリトコール酸及びデオキシコール酸に代謝される。

グリコーゲン：余剰のグルコース（糖）が連なった貯蔵多糖。肝臓でのグリコーゲン合成及び分解によって血糖値が制御される。

【論文名】

Reduction in hepatic secondary bile acids caused by short-term antibiotic-induced dysbiosis decreases mouse serum glucose and triglyceride levels.

DOI : 10.1038/s41598-018-19545-1

URL : <http://www.nature.com/articles/s41598-018-19545-1>

【著者名・所属】

Takuya Kuno^{1,2}, Mio Hirayama-Kurogi^{1,3}, Shingo Ito^{1,3,4}, and Sumio Ohtsuki^{1,3,4}

¹ Department of Pharmaceutical Microbiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

² Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Nonclinical Research Center, Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

³ Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

⁴ AMED-CREST, Japan Agency for Medical Research and Development

【掲載雑誌】

Scientific Reports

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野

担当：大槻純男

電話：096-371-4323

e-mail : sohtsuki@kumamoto-u.ac.jp