

2026 年 10 月 21 日

報道関係者各位

北里大学
慶應義塾大学

腸内細菌が食物繊維と「腸粘膜の修復」をつなぐ

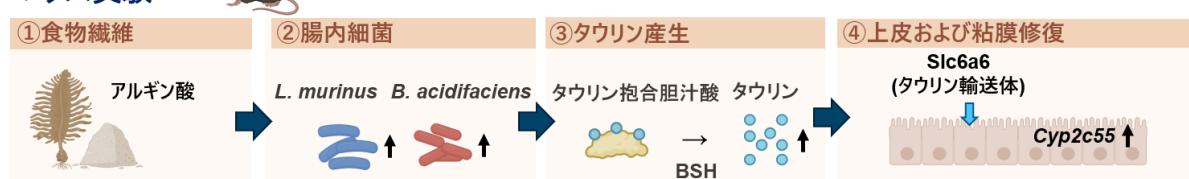
— 鍵を握る代謝物「タウリン」の新たな役割を解明、潰瘍性大腸炎への応用にも期待 —

北里大学薬学部金倫基教授、慶應義塾大学薬学部関夏実助教（論文投稿時は同創薬研究センター特任助教）、順天堂大学大学院医学研究科石川大教授、小田倉里奈助手らの研究グループは、海藻由来の食物繊維であるアルギン酸【※1】が腸内細菌叢【※2】の構成と代謝機能を変化させるとともに、腸管内のタウリン【※3】を増加させ、このタウリンを介して傷害された腸粘膜の修復を促す新たな仕組みを明らかにしました。また潰瘍性大腸炎患者を対象に、腸内細菌叢移植療法【※4】後のアルギン酸の効果を検証する臨床試験を実施し、マウスで見いだした経路と整合する生物学的変化が観察されました。今後、食事による腸内細菌機能の制御が、炎症性腸疾患などの予防・治療につながる研究への発展が期待されます。本研究成果は、2026 年 10 月 21 日（米国標準時）に国際学術誌『*Gastroenterology*』（電子版）に掲載されました。

研究成果のポイント

- ① 海藻由来の食物繊維「アルギン酸」が、腸内細菌叢を介して傷害された腸粘膜の修復を促進することを発見。
- ② アルギン酸によって *Bacteroides acidifaciens* や *Ligilactobacillus murinus* 【※5】などの腸内細菌が増加するとともに、腸管内のタウリンが増加することを発見。
- ③ ゲノム解析により、*B. acidifaciens* および *L. murinus* が胆汁酸塩加水分解酵素（BSH）【※6】をコードする遺伝子を持つことを確認し、培養実験によりタウリン抱合胆汁酸からタウリンを遊離することを実証。
- ④ アルギン酸による大腸炎からの回復促進にはタウリン経路が必要であることを、タウリン輸送体 Slc6a6 【※7】欠損マウスを用いて実証。
- ⑤ タウリンによって誘導される *Cyp2c55* 【※8】が、腸粘膜の修復に重要であることを発見。
- ⑥ 抗菌薬投与後の腸内細菌叢移植療法を行った活動期潰瘍性大腸炎患者へのアルギン酸介入では、主要評価項目に有意差は認められなかった一方、糞便中タウリンの増加と大腸粘膜での *CYP2C18* 【※9】発現上昇を確認。

マウス実験



ヒト試験

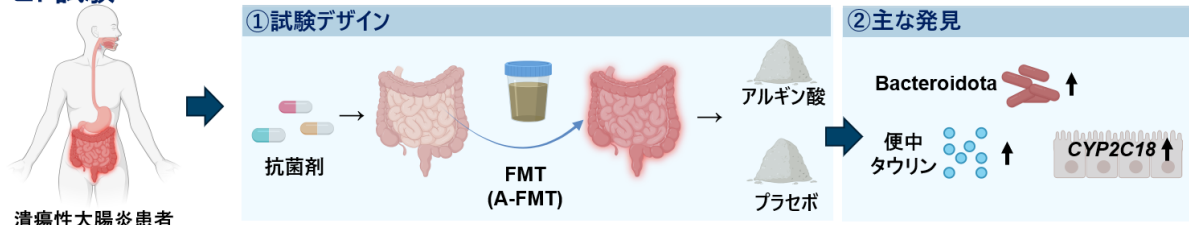


図 1. 本研究の概念図

【マウス実験】

- ① 食物繊維： 海藻由来の食物繊維であるアルギン酸は、腸内細菌叢を介して大腸炎からの回復と傷害された腸粘膜の修復を促進する。
- ② 腸内細菌： アルギン酸の摂取によって腸内細菌叢が変化し、*Bacteroides acidifaciens* や *Ligilactobacillus murinus* などの細菌が増加する。
- ③ タウリン産生： アルギン酸の摂取によって腸管内のタウリンが増加する。また、これらの細菌が胆汁酸塩加水分解酵素（BSH）をコードする遺伝子を有し、培養実験ではタウリン抱合胆汁酸からタウリンを遊離することが示された。
- ④ 上皮および粘膜修復： アルギン酸による大腸炎からの回復には、タウリン輸送体 Slc6a6 を介したタウリン経路が必要である。また、タウリンによって誘導される Cyp2c55 が腸粘膜の修復に重要である。

【ヒト試験】

- ① 試験デザイン： 活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、抗菌薬による前処置後に腸内細菌叢移植療法（A-FMT）を実施し、その後アルギン酸またはプラセボを投与する臨床試験を行った。
- ② 主な発見： 主要評価項目に両群間の有意差は認められなかった一方、Bacteroidota の増加、便中タウリンの増加、大腸粘膜における CYP2C18 遺伝子の発現上昇など、マウスで見いだした経路と整合する生物学的変化が観察された。

研究成果の概要

本研究では、マウス大腸炎モデルを用いて複数の食物繊維を比較し、腸粘膜の修復を促す作用が認められた海藻由来の食物繊維「アルギン酸」に着目しました。アルギン酸は腸内細菌叢を介して大腸炎からの回復と腸粘膜の修復を促進しました（図 1 ①）。さらに、アルギン酸によって *Bacteroides acidifaciens* や *Ligilactobacillus murinus* などの腸内細菌が増加するとともに、腸管内のタウリンが増加しました。ゲノム解析から、これらの細菌が胆汁酸塩加水分解酵素（BSH）をコードする遺伝子を持つことを確認し、培養実験では、タウリン抱合胆汁酸からタウリンを遊離することを明らかにしました。タウリン輸送体 Slc6a6 欠損マウスではアルギン酸の効果が失われ、さらにタウリンによって誘導される Cyp2c55 が腸粘膜の修復に重要であることが、遺伝子欠損マウスや大腸オルガノイド^{【※10】}を用いた解析から示されました。これらの結果から、「食物繊維－腸内細菌－タウリン－腸上皮」へとつながる新たな粘膜修復経路が明らかになりました。

さらに、抗菌薬投与後に腸内細菌叢移植療法を行った活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として、アルギン酸とプラセボを比較する無作為化プラセボ対照試験を実施しました。主要評価項目について両群間に有意な差は認められませんでした。糞便中タウリンの増加や大腸粘膜における CYP2C18 の遺伝子発現上昇など、マウスで見いだした経路と整合する生物学的変化が観察されました。

本研究は、食物繊維が腸内細菌の代謝機能を変化させ、その代謝物を介して組織修復を制御す

る新たな仕組みを示したものです。今後、食事によって腸内細菌の機能を制御することで、炎症性腸疾患をはじめとする腸疾患の予防・治療につながる新たな研究展開が期待されます。

研究の背景

潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患では、慢性的な炎症によって腸粘膜が繰り返し傷害されます。腸粘膜は、腸管内の細菌やさまざまな物質と体内を隔てる重要なバリアとして働いているため、炎症を抑えるだけでなく、傷害された腸粘膜を修復し、その機能を回復させることが重要です。

近年、こうした腸粘膜の状態に、食事と腸内細菌叢が密接に関わっていることが明らかになってきました。中でも食物繊維は、小腸で消化・吸収されにくく大腸まで到達し、腸内細菌に利用されることで、腸内細菌叢の構成や代謝機能を変化させます。その過程で産生される腸内細菌代謝物は、腸管バリア機能や免疫応答など、さまざまな宿主機能を調節することが知られています。

しかし、食物繊維によって腸内細菌叢の機能を変化させることで、傷害された腸粘膜の修復を促すことができるのかについては、十分に分かっていませんでした。また、食物繊維の種類によって腸内細菌叢への作用は異なりますが、どのような食物繊維が腸粘膜の修復を促し、それがどの腸内細菌や代謝物によってもたらされるのか、その仕組みも明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、まずマウス大腸炎モデルを用いて複数の食物繊維を比較し、その中から海藻由来の食物繊維である「アルギン酸」に着目しました。さらに、アルギン酸が大腸炎からの回復や腸粘膜の修復に及ぼす作用を詳しく解析しました。また、腸内細菌叢と代謝物を網羅的に解析することで、アルギン酸の作用に関わる腸内細菌と代謝物を探索し、腸粘膜の修復につながる作用機序を解析しました。加えて、潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験を通じて、マウスで見いだした経路のヒトにおける意義についても検討しました。

研究内容と成果

はじめに、腸粘膜の修復を促す食物繊維を探索するため、致死性の的大腸炎を誘導したマウスに複数の食物繊維を投与し、生存率を比較しました。その結果、複数の食物繊維で生存率の改善が認められましたが、中でも海藻由来の食物繊維であるアルギン酸が最も高い生存率を示しました（図2A）。そこで、以降の解析ではアルギン酸に着目しました。

アルギン酸を投与したマウスでは、大腸炎による体重減少からの回復が早まり（図2B）、大腸の病理スコアが有意に低下しました（図2C）。さらに、腸管バリア機能が改善し（図2D）、腸上皮細胞の増殖も促進されました（図2E）。一方、抗菌薬によって腸内細菌叢が攪乱されると、アルギン酸による改善効果は失われました（図2F）。

以上の結果から、アルギン酸は腸内細菌叢を介して傷害された腸粘膜の修復を促進することが示されました。

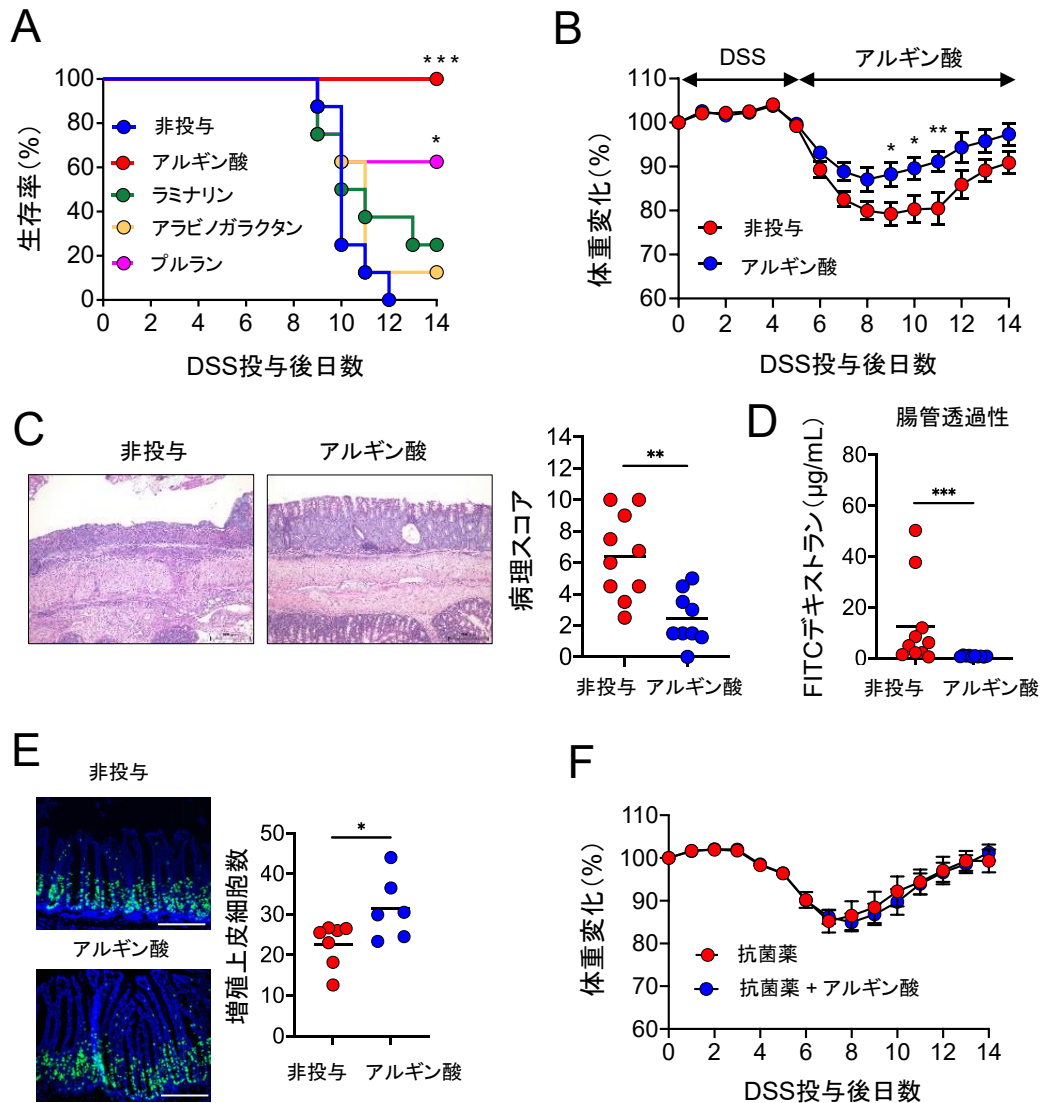


図 2. アルギン酸は腸内細菌叢を介して大腸炎からの回復を促進する

(A) DSS 誘導大腸炎マウスにアルギン酸、ラミナリン、アラビノガラクトサン、プルランを投与し、DSS 投与後の生存率を比較した。

(B) DSS 誘導大腸炎マウスにアルギン酸を投与し、DSS 投与後の体重変化を評価した。

(C) アルギン酸投与群および非投与群の大腸組織を病理学的に解析し、病理スコアを評価した。

(D) FITC-デキストランを経口投与し、血中 FITC-デキストラン濃度を測定することで腸管透過性を評価した。

(E) 大腸組織における腸上皮細胞の増殖を評価した。

(F) 抗菌薬投与により腸内細菌叢を攪乱したマウスに DSS およびアルギン酸を投与し、大腸炎からの回復を評価した。

データは平均値±SEM で示した。各点は個々のマウスを示す。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。

次に、アルギン酸による粘膜修復に関与する腸内細菌を明らかにするため、16S rRNA 遺伝子解析を行いました。その結果、アルギン酸投与によって腸内細菌叢の構成が変化し、特に *Bacteroides* 属菌や *Lactobacillus* 属菌などの細菌が増加しました (図 3 A, B)。

そこで、腸内細菌がどのような物質を介して粘膜修復に関与しているのかを明らかにするため、腸管内の代謝物を網羅的に解析しました。その結果、アルギン酸投与によってタウリンが顕著に増加することを見いだしました。マウス由来 *Bacteroides* 属菌である *B. acidifaciens* または *Lactobacillus* 属菌である *L. murinus* をそれぞれ無菌マウスに定着させると、いずれの場合にも糞便中のタウリン濃度が上昇しました (図 3 C)。

次に、この 2 菌がタウリンを増加させる仕組みを調べました。ゲノム解析の結果、*B. acidifaciens*

と *L. murinus* はいずれも、タウリン抱合胆汁酸からタウリンを切り離す胆汁酸塩加水分解酵素 (BSH) の遺伝子を持つことが分かりました。実際に、これらの細菌をタウロコール酸とともに培養すると、培養液中の遊離タウリン濃度が増加しました (図 3 D)。これらの結果から、アルギン酸によって増加した BSH を持つ腸内細菌が、タウリン抱合胆汁酸から遊離タウリンを放出することで、腸管内のタウリン増加に寄与することが示されました。

さらに、タウリンがアルギン酸による粘膜修復に必要かどうかを検証するため、タウリン輸送体 Slc6a6 を欠損したマウスを用いて大腸炎を誘導しました。Slc6a6 欠損マウスでは、アルギン酸を投与しても大腸炎からの回復は促進されませんでした (図 3 E)。

以上の結果から、アルギン酸によって増加した腸内細菌が、胆汁酸からのタウリンの遊離を促し、このタウリンを介して腸粘膜の修復を促進することが明らかになりました。

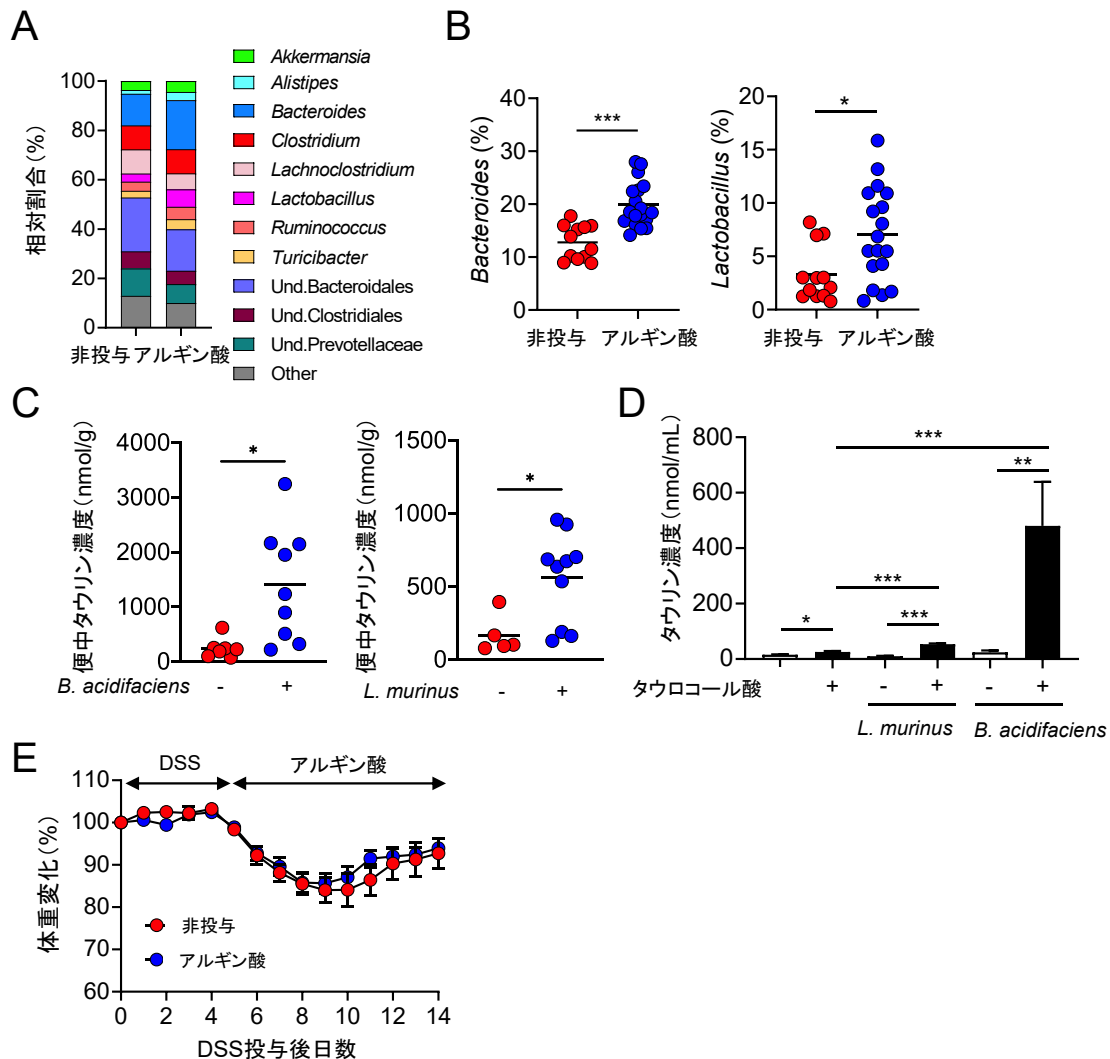


図 3. アルギン酸による腸内細菌叢の変化がタウリンを介して粘膜修復につながる

(A) アルギン酸投与群および非投与群のマウス糞便について 16S rRNA 遺伝子解析を行い、腸内細菌叢の構成を比較した。

(B) 16S rRNA 遺伝子解析により、アルギン酸投与群と非投与群における *Bacteroides acidifaciens* および *Ligilactobacillus murinus* の相対存在量を比較した。

(C) 無菌マウスに *B. acidifaciens* または *L. murinus* をそれぞれ定着させ、糞便中のタウリン濃度を測定した。

(D) *B. acidifaciens* および *L. murinus* をタウロコール酸 (TCA) 存在下で培養し、培養液中の遊離タウリン濃度を測定した。

(E) タウリン輸送体 Slc6a6 欠損マウスに DSS で大腸炎を誘導し、アルギン酸投与後の体重変化を評価した。各点は個々のマウスを示す。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。

次に、タウリンが腸粘膜の修復を促す仕組みを明らかにするため、腸管組織の遺伝子発現を網羅的に解析しました。その結果、アルギン酸およびタウリンの投与によって、*Cyp2c55* の発現が増加することを見いだしました（図 4 A）。そこで、*Cyp2c55* がアルギン酸やタウリンによる大腸炎からの回復に必要などうかを検証しました。*Cyp2c55* 欠損マウスでは、アルギン酸を投与しても大腸炎からの回復は促進されず（図 4 B）、タウリンを投与した場合にも同様に回復促進効果が認められませんでした（図 4 C）。さらに、*Cyp2c55* 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して DSS による大腸炎からの回復そのものが遅れることが分かりました（図 4 D）。最後に、腸上皮における *Cyp2c55* の役割を直接検証するため、野生型および *Cyp2c55* 欠損マウスの大腸組織から作製したオルガノイドを用いて解析しました。オルガノイドを DSS で傷害したところ、*Cyp2c55* 欠損マウス由来のオルガノイドでは、野生型と比較して生存率が有意に低下しました（図 4 E）。この結果から、*Cyp2c55* が腸上皮細胞の傷害応答に重要な役割を果たすことが示されました。

以上の結果から、腸内細菌によって増加したタウリンが腸上皮に作用し、*Cyp2c55* を介して傷害された腸粘膜の修復を促進することが示唆されました。これにより、食物繊維から腸内細菌、タウリン、そして腸上皮の修復へとつながる「食物繊維－腸内細菌－タウリン－腸上皮」経路が示されました。

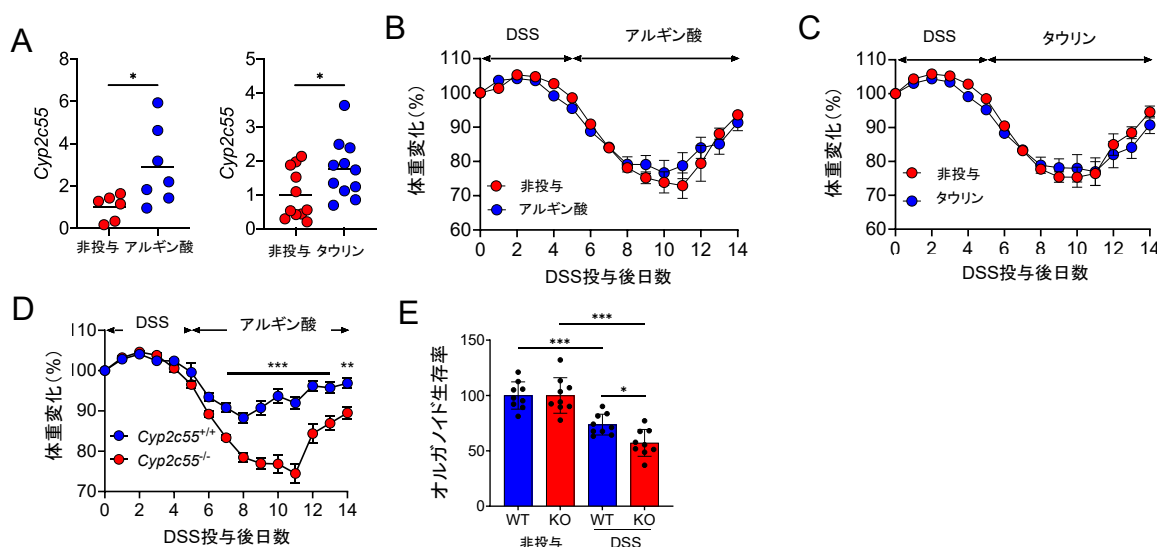


図 4. タウリンは *Cyp2c55* を介して大腸炎からの粘膜修復を促進する

- (A) アルギン酸またはタウリンを投与したマウスの大腸組織における *Cyp2c55* の発現を解析した。
 (B) *Cyp2c55* 欠損マウスに DSS で大腸炎を誘導し、アルギン酸投与後の体重変化を評価した。
 (C) *Cyp2c55* 欠損マウスに DSS で大腸炎を誘導し、タウリン投与後の体重変化を評価した。
 (D) 野生型マウスおよび *Cyp2c55* 欠損マウスに DSS で大腸炎を誘導し、体重変化を比較した。
 (E) 野生型および *Cyp2c55* 欠損マウス由来の大腸オルガノイドを DSS で傷害し、オルガノイド生存率を評価した。
- データは平均値±SEM で示した。各点は個々のマウスまたはオルガノイド試料を示す。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。

最後に、マウスで明らかになった経路のヒトにおける意義を検討するため、53 名の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施しました。本試験では、抗菌薬を 2 週間内服後に腸内細菌叢移植療法 (A-FMT) を行い、その後、アルギン酸またはプラセボ飲料を 8 週間摂取してもらいました。その結果、有効・寛解率は両群ともに 60~70% 台でしたが、主要評価項目である Total Mayo Score (TMS: 潰瘍性大腸炎の病勢を症状や内視鏡所見などから総合的に評価する指標) について、アルギン酸群とプラセボ群の間に有意な差は認められませんでした。一方、糞便中タウリンや、マウス *Cyp2c55* に対応するヒト *CYP2C18* の大腸粘膜での発現など、基礎研究で明らかにした経路と整合する生物学的変化が観察されました。

これらの結果から、A-FMT 後の潰瘍性大腸炎患者において、アルギン酸投与による主要評価項目の有意な改善は認められなかったものの、マウスで見いだした「腸内細菌－タウリン－腸上皮」経路と関連する生物学的変化がヒトでも観察されました。今後、この経路がヒトの腸粘膜修復にどのような意義を持つのかを検証していくための重要な手がかりとなると考えられます。

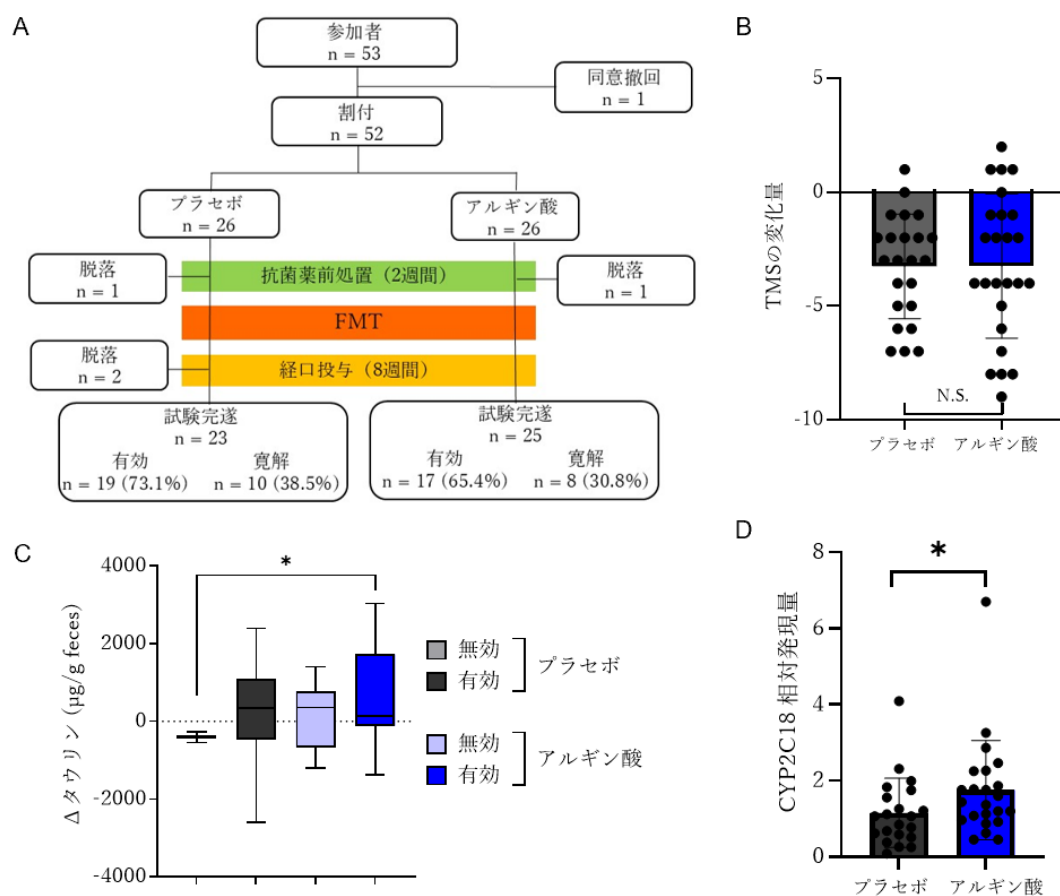


図 5. 潰瘍性大腸炎患者におけるアルギン酸介入と腸内細菌－タウリン経路の解析

(A) 潰瘍性大腸炎患者に抗菌薬投与後、腸内細菌叢移植療法 (A-FMT) を行い、その後アルギン酸またはプラセボ飲料を 8 週間摂取する無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

(B) アルギン酸群およびプラセボ群における主要評価項目 (TMS) を比較した。

(C) アルギン酸群およびプラセボ群における介入前後の糞便中タウリン濃度を測定した。

(D) アルギン酸群およびプラセボ群における大腸粘膜の CYP2C18 発現を解析、比較した。

* $P < 0.05$, N.S. (not significant) : 有意差なし。

今後の展開

本研究では、食物繊維であるアルギン酸が腸内細菌叢の構成と代謝機能を変化させ、タウリンを介して腸粘膜の修復を促進する新たな仕組みを明らかにしました。今後は、この「食物繊維－腸内細菌－タウリン－腸上皮」経路をさらに詳しく解析し、腸内細菌の代謝機能を利用して腸粘膜の修復を促す新たなアプローチの開発につなげることを目指します。

また、A-FMT 後の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験では、アルギン酸投与による主要評価項目の有意な改善は認められなかった一方、糞便中タウリンの増加や大腸粘膜における CYP2C18 の遺伝子発現上昇など、基礎研究で見いだした経路と整合する生物学的変化が観察されました。今後は、この仕組みがヒトにおいてどのような条件で機能するのかを明らかにするとともに、腸内細菌叢やタウリンなどを指標として、応答しやすい患者を層別化できる可能性について検証していきます。

さらに、本研究で示した「食事によって腸内細菌の代謝機能を変え、その代謝物を介して宿主の組織修復を制御する」という考え方は、アルギン酸や潰瘍性大腸炎に限らず、さまざまな食事成分や疾患へ展開できる可能性があります。本研究を基盤として、腸内細菌の「種類」だけではなく「機能」を食事によって制御する、新たなマイクロバイオーム研究の展開を目指します。

論文情報

掲載誌： *Gastroenterology* (Elsevier) [Impact Factor (2025): 29.7]

論文名： *Microbiota-Taurine Pathway Links Dietary Fiber to Mucosal Healing*

著 者： Rina Odakura*, Natsumi Seki*, Kei Nomura, Yukinobu Inoue, Kyosuke Yakabe, Masahiro Akiyama, Takashi Yao, Soh Okano, Wataru Suda, Hiroaki Masuoka, Xiaochen Zhang, Masayuki Oriyasa, Masashi Omori, Masao Koma, Takafumi Maruyama, Naotake Yanagisawa, Takumi Murakami, Hiroshi Mori, Atsushi Toyoda, Junto Suzuki, Honoka Izuta, Tanakorn Srirat, Takeshi Haneda, Tsuyoshi Miki, Masahiro Ito, Takashi Ito, Tomoyoshi Shibuya, Ryo Katsumata, Gaku Nakato, Sayaka Mizutani, Takuji Yamada, Nobuo Sasaki, Koji Hase, Shinji Fukuda, Akihito Nagahara, Dai Ishikawa†, Yun-Gi Kim†
(*第一著者) (†責任著者)

DOI : 10.1053/j.gastro.2026.09.028

■本研究は、AMED (JP21ae0121038、JP23gm1010009)、JSPS 科研費 (JP24K11138、JP23K27409、JP23K18223)、JST ERATO (JPMJER1902) の助成を受けて実施されました。また、本研究の一部は、カイゲンファーマ株式会社、キリンホールディングス株式会社、メタジェンセラピューティクス株式会社との共同研究講座の支援を受けて実施されました。

用語解説

※1 アルギン酸：

褐藻類などの海藻に多く含まれる多糖類の一種で、水溶性食物繊維として利用されている。ヒトの消化酵素では分解されにくく、大腸に到達して腸内細菌叢やその代謝機能に影響を与える。本研究では、複数の食物繊維を比較する中で、腸粘膜の修復を促す食物繊維としてアルギン酸に着目した。

※2 腸内細菌叢：

ヒトや動物の消化管内に存在する多様な細菌の集合体であり、互いに作用しながら複雑な生態系を形成している。特に大腸には多くの細菌が生息しており、食事成分の代謝、免疫応答、腸管バリア機能など、さまざまな宿主の生理機能に関与している。

※3 タウリン：

含硫アミノ酸に関連する生体内成分で、さまざまな組織に存在し、胆汁酸の抱合、浸透圧調節、細胞保護など多様な生理機能に関与する。本研究では、アルギン酸による腸内細菌叢の変化に伴って腸管内のタウリンが増加し、腸粘膜の修復に重要な役割を果たすことが明らかになった。

※4 腸内細菌叢移植療法 (fecal microbiota transplantation : FMT)：

健康なドナーなどから採取した糞便中の微生物叢を患者の腸管内に移植し、腸内細菌叢を再構築する方法。本研究の臨床試験では、抗菌薬による前処置後に FMT を行う「antibiotic-primed FMT (A-FMT)」を実施した後、アルギン酸またはプラセボを 8 週間摂取してもらい、潰瘍性大腸炎患者における臨床的・生物学的変化を解析した。

※5 *Bacteroides acidifaciens*, *Ligilactobacillus murinus*：

マウスの腸管に生息する腸内細菌。本研究では、アルギン酸の摂取によってこれらの細菌が増加することを見いだした。いずれもタウリン抱合胆汁酸からタウリンを切り離す胆汁酸塩加水分解酵素 (BSH) の遺伝子を持ち、腸管内の遊離タウリンの増加に寄与することが示さ

れた。

※6 胆汁酸塩加水分解酵素 (BSH) :

腸内細菌などが持つ酵素で、胆汁酸に結合したタウリンなどを切り離す働きを持つ。本研究では、アルギン酸によって増加した *Bacteroides acidifaciens* や *Ligilactobacillus murinus* が BSH 遺伝子を持ち、タウリン抱合胆汁酸から遊離タウリンを放出することで、腸管内のタウリン増加に寄与することが示された。

※7 *Slc6a6* :

細胞膜に存在し、タウリンを細胞内へ取り込む「タウリントランスポーター」をコードする遺伝子。本研究では、*Slc6a6* を欠損したマウスでアルギン酸による大腸炎からの回復促進効果が失われたことから、アルギン酸による粘膜修復作用にタウリン経路が重要であることが示された

※8 *Cyp2c55* :

マウスの腸上皮に発現するシトクロム P450 (CYP) ファミリーに属する酵素をコードする遺伝子。本研究では、アルギン酸やタウリンによって *Cyp2c55* の発現が誘導され、*Cyp2c55* 欠損マウスを用いた解析から、腸粘膜の修復に重要であることが示された。

※9 *CYP2C18* : マウス *Cyp2c55* と同じ CYP2C サブファミリーに属するヒトの遺伝子。本研究では、潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜における *CYP2C18* の発現を解析した。

※10 大腸オルガノイド :

大腸組織から採取した細胞を三次元的に培養し、腸上皮の構造や性質の一部を生体外で再現した培養モデル。腸上皮細胞における遺伝子の働きなどを、腸内細菌や免疫細胞などの影響から切り分けて解析することができる。本研究では、野生型および *Cyp2c55* 欠損マウス由来の大腸オルガノイドを用いて、腸上皮の傷害応答における *Cyp2c55* の役割を解析した。

問い合わせ先

＜＜研究に関すること＞＞

北里大学薬学部微生物学教室

教授 金 倫基

e-mail : kim.yungi@kitasato-u.ac.jp

＜＜取材に関すること＞＞

学校法人北里研究所広報室

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6422

e-mail : kohoh@kitasato-u.ac.jp

慶應義塾広報室

〒108-8345 東京都港区三田 2-15-45

TEL : 03-5427-1541

e-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp