



2021年6月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

腸菌細菌が人工甘味料の過剰摂取によって引き起こされる 下痢を防ぐことを発見

－「人工甘味料消費細菌」のプロバイオティクス利用に期待－

慶應義塾大学の研究グループは、腸内細菌が人工甘味料の摂取によって引き起こされる下痢を抑制することを明らかにしました。本研究は慶應義塾大学薬学研究科修士課程の服部航也（はっとり こうや）（研究当時）、同薬学部の秋山雅博（あきやま まさひろ）特任講師、金倫基（きむ ゆんぎ）教授の研究グループの成果です。

ソルビトールやマンニトールなどの糖アルコールは、低カロリーの人工甘味料として飴、ガム、飲料などに幅広く使用されています。しかし、糖アルコールの過剰摂取は、一部の人に対して軟便や、体重減少を伴う重度の下痢を引き起こすことが知られています。糖アルコール誘発性の軟便や下痢については、起こりやすさに個人差がありますが、その原因は不明なままです。

本研究では、腸内細菌の全くいない無菌マウスや、抗生剤で腸内細菌叢（注1）を攪乱させたマウスを使用することにより、腸内細菌が糖アルコール誘発性の下痢を防ぐ重要な因子であることを見出しました。また、糖アルコール誘発性の下痢を発症しないマウスでは *Enterobacteriales* 目または *Clostridiales* 目細菌群が腸内に多いことや、糖アルコールの投与により、腸内で *Enterobacteriales* 目細菌群が増加することが分かりました。そこで、*Enterobacteriales* 目細菌群の中で、糖アルコール誘発性の下痢を抑制する腸内細菌を探索したところ、糖アルコールを栄養源として利用できる *Escherichia coli* (*E. coli* ; 大腸菌) に、糖アルコール誘発性の下痢を抑制する効果があることを発見しました。実際に、遺伝子を変異させることにより、糖アルコールを栄養源として利用できなくした大腸菌は、糖アルコール誘発性の下痢を抑制できませんでした。

以上のことから、糖アルコール誘発性の下痢の発症は、糖アルコール消費能を持つ大腸菌などの腸内細菌により予防できることが明らかとなりました。

現在、人工甘味料を含む加工食品がますます溢れています。人工甘味料の多くは消化管で消化・吸収されにくいいため、大腸まで届きやすく、その結果、腸内環境にマイナスの影響を与える可能性が指摘されています。本研究では、腸内に共生している大腸菌が人工甘味料によって誘発される腸への有害作用に対して、保護的な役割を果たしていることが新たに分かりました。大腸菌の中には感染症を引き起こすものや、炎症性疾患と関連するものなどもあることから、いわゆる「悪玉菌」としてのイメージが強いのですが、多くの大腸菌は病原性を持たず、食物の消化を助けたたり、有害な微生物から宿主を守ったりする働きを担っていることも知られており、プロバイオティクス（注2）として使用されている大腸菌株（注3）も存在します。今後、人工甘味料による有害作用（下痢など）を抑制する大腸菌など、新たなプロバイオティクスの実用化が期待されます。

本研究成果は、2021年6月12日に国際学術誌『Nutrients』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・低カロリーの人工甘味料として知られる糖アルコールは重度の下痢を引き起こすことがある。
- ・糖アルコール誘発性の下痢の抑制には腸内細菌が関与する。
- ・糖アルコール誘発性の下痢を起こさないマウスの腸内には特定の細菌群（Enterobacteriales 目細菌群、Clostridiales 目細菌群など）に属する腸内細菌が存在する。
- ・Enterobacteriales 目細菌群の中の特定の細菌（大腸菌）は糖アルコールを消費することで、糖アルコール誘発性下痢に対して抑制的に働く。

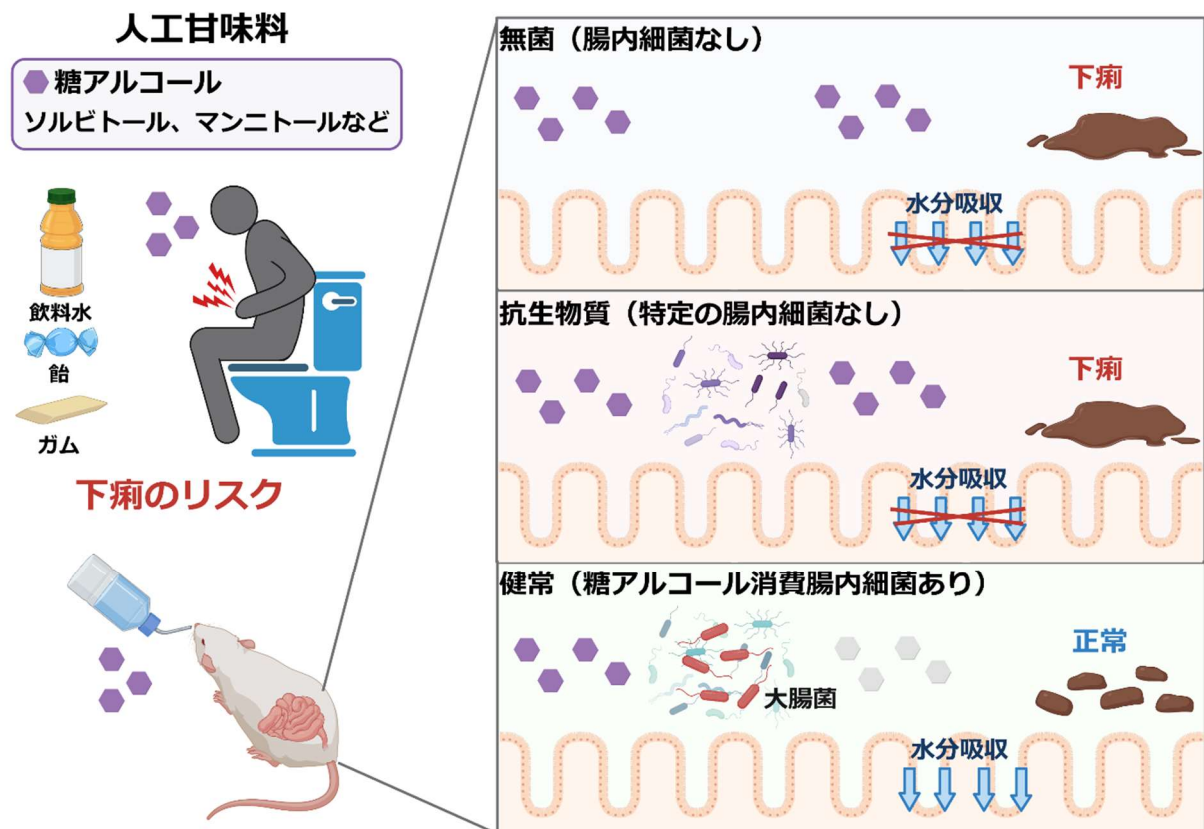


図 1. 本研究の概念図

糖アルコールを過剰に摂取すると、下痢が引き起こされてしまう危険性がある。腸内細菌の全くいない無菌マウスや、抗生物質により腸内細菌叢を攪乱させたマウスでは糖アルコール摂取後に下痢が発症する。一方、特定の腸内細菌（糖アルコールを消費する大腸菌など）が存在すると、糖アルコール誘発性の下痢が起こらない。

2. 研究の背景

ソルビトールをはじめとする糖アルコールは、低カロリーの人工甘味料として飴、ガム、飲料などに幅広く利用されています。その一方で、糖アルコールの過剰摂取によって軟便や、体重減少を伴うような重度の下痢が引き起こされることも知られています。その要因として、難吸収性の糖アルコールが、腸管内の浸透圧を増加させ、水の再吸収を妨げることで下痢を発症すると考えられています。この糖アルコールによる下痢の起こりやすさには個人差がありますが、その理

由は明らかにされていません。本研究ではこの感受性を規定する因子の一つが腸内細菌ではないかという仮説のもと、研究を開始しました。

3. 研究の内容・結果

まず、腸内細菌が糖アルコール誘発性の下痢に関与しているかどうかを明らかにするために、通常マウス、および体内に細菌を持たない無菌マウスに糖アルコールであるソルビトールを投与し、下痢症状を観察しました。その結果、通常マウスはソルビトール投与しても下痢を発症しませんでした。無菌マウスは体重減少を伴う重度の下痢症状を呈しました（図2）。

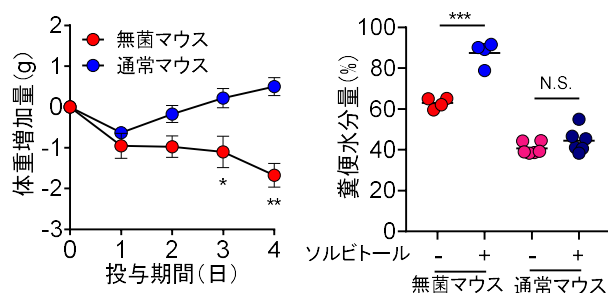


図2. 無菌マウスは糖アルコールの投与により、重度の下痢を発症する

通常マウスまたは無菌マウスにソルビトールを投与した結果、無菌マウスにおいて体重減少（左）と糞便中水分量の増加（右）を伴う重度の下痢症状が観察された。

次に、特定の腸内細菌が糖アルコール誘発性の下痢の抑制に関わっているかどうかを検証するために、異なる抗菌スペクトラム（注4）を持つ抗生物質を投与し、腸内細菌叢を攪乱した状態でソルビトールを投与しました。その結果、アンピシリンまたはストレプトマイシン投与マウスでは重度の下痢が引き起こされたのに対し、バンコマイシン・エリスロマイシン投与マウスでは下痢は起こりませんでした。以上の結果から、特定の腸内細菌が糖アルコールによる下痢の抑制に関わっている可能性が示唆されました（図3）。

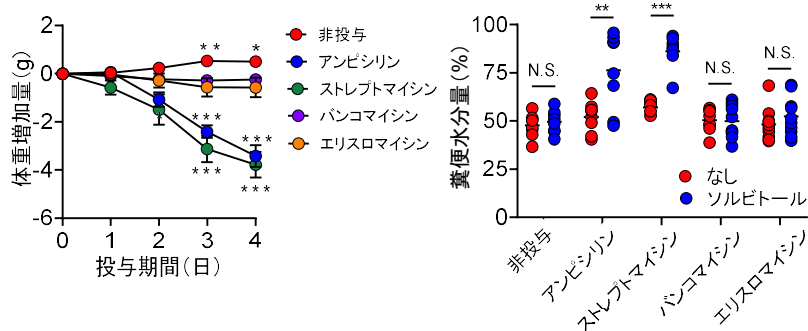


図3. 特定の腸内細菌が糖アルコール誘発性下痢の感受性に関与する

抗生剤によって腸内細菌叢を攪乱させたマウスにソルビトールを投与した結果、特定の抗生剤投与下でのみ、体重減少（左）と糞便中水分量の増加（右）を伴う重度の下痢症状が観察された。

そこで次に、糖アルコール誘発性の下痢を抑制する腸内細菌を探索するために、抗生剤を投与したマウスの腸内細菌叢の解析を行いました。その結果、下痢を発症しなかったマウス（バンコマイシン、エリスロマイシン群）の腸内では *Enterobacteriales* 目細菌群または *Clostridiales* 目細菌群が優勢であることが分かりました。さらに、ソルビトールの投与により、濃度依存的に *Enterobacteriales* 目細菌群の割合が増加することも明らかとなりました（図4）。以上のことから、これらの細菌群が糖アルコール誘発性の下痢を抑制している可能性が考えられました。

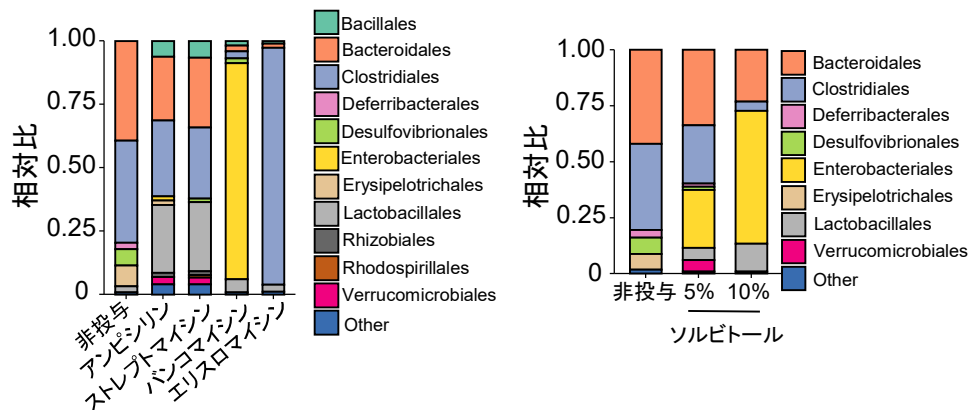


図 4. Enterobacteriales が糖アルコール誘発性下痢の感受性に関する

抗生剤を投与したマウスの腸内細菌叢（左）とソルビトールを投与したマウスの腸内細菌叢（右）を解析した。下痢を発症しなかったバンコマイシン投与マウスとエリスロマイシン投与マウスではそれぞれ Enterobacteriales 目細菌群または Clostridiales 目細菌群がそれぞれ優勢となった。また、ソルビトールの投与により、Enterobacteriales 目細菌群の割合が増加した。

そこで、ソルビトール投与により増加した Enterobacteriales 目細菌群に着目し、糖アルコール誘発性の下痢を抑制する腸内細菌の探索を行いました。Enterobacteriales 目細菌群の中にも、ソルビトールを栄養源として利用できる細菌と利用できない細菌がいることが分かったため、ソルビトールを利用できないプロテウス菌（*Proteus mirabilis*）と、利用できる大腸菌（*E. coli*）をそれぞれ無菌マウスに定着させ、ソルビトール投与後の下痢症状を観察しました。その結果、無菌マウスやプロテウス菌が定着したマウスはソルビトール摂取後に下痢を発症したのに対し、大腸菌が定着したマウスは下痢になりませんでした（図 5）。以上のことから、Enterobacteriales 目細菌群の中でソルビトールを利用できる大腸菌が糖アルコール誘発性の下痢を抑えることが分かりました。

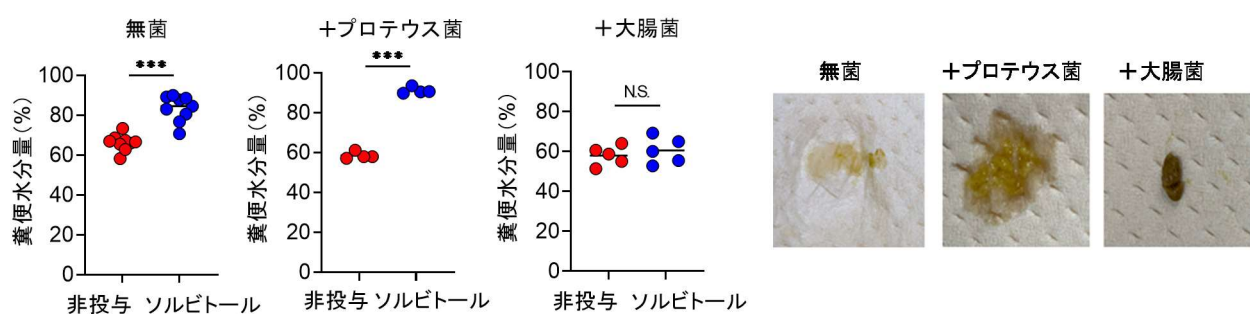


図 5. 大腸菌（*E. coli*）の定着は無菌マウスにおける糖アルコール誘発性の下痢を抑制する

無菌マウスおよび、プロテウス菌（*Proteus mirabilis*）または大腸菌（*E. coli*）を定着させたノトバイオオートマウスにソルビトールを投与したところ、無菌マウスやプロテウス菌定着マウスは下痢を発症したのに対し、大腸菌定着マウスは下痢を引き起こさなかった。

最後に、大腸菌によるソルビトールの消費が糖アルコール誘発性の下痢の抑制に関わっているかどうかを検証しました。大腸菌のソルビトールの代謝に関わる遺伝子である *srlA*、*srlB*、*srlE*、*srlD* 遺伝子の内、*srlA*、*srlB*、*srlE* 遺伝子変異株では、野生株（注5）と同様に、ソルビトールを単一の炭素源とした場合でも増殖し、培地中のソルビトールを減少させました。ところが、*srlD* 遺伝子を欠損した大腸菌はソルビトールを炭素源として利用することができなくなり、培地中のソルビトールも減っていませんでした。また、無菌マウスに大腸菌の野生株を定着させると、糖アルコール誘発性の下痢が抑制されましたが、*srlD* 遺伝子変異株を無菌マウスに定着させても下痢を予防することはできませんでした（図6）。以上のことから、大腸菌は糖アルコールを栄養源として利用・消費することにより、下痢の発症を抑えていることが示唆されました。

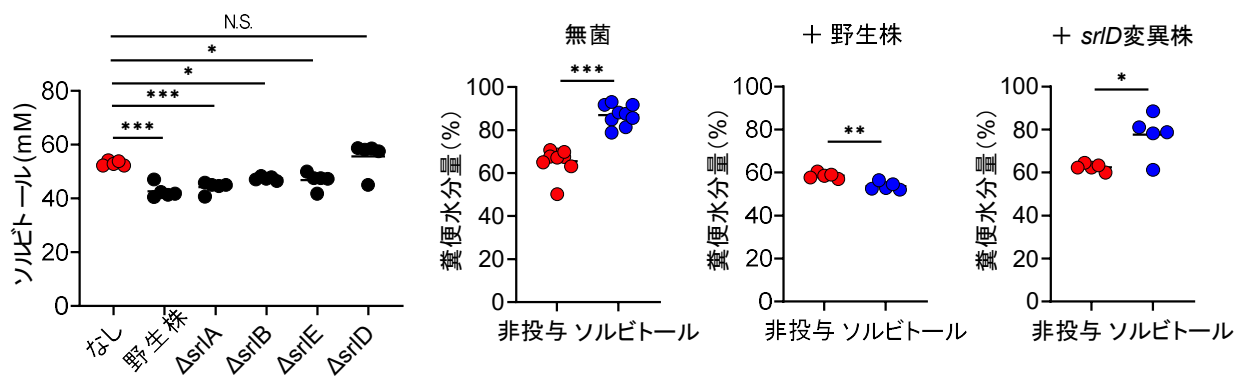


図6. 大腸菌による糖アルコールの消費が下痢の抑制に必要なである

大腸菌の野生株や、ソルビトール代謝関連遺伝子のうち、*srlA*、*srlB*、*srlE* 遺伝子変異株はソルビトールを炭素源として消費できたが、*srlD* 遺伝子変異株 (*ΔsrlD*) はソルビトールを消費できなくなった (左)。実際に、無菌マウスに大腸菌の野生株を定着させると、下痢が起こらなくなったが、*srlD* 遺伝子変異株を定着させても下痢が抑制されなかった (右)。

4. 結論

糖アルコールは人工甘味料として加工食品に広く使用されていますが、一部の人に軟便や重篤な下痢を引き起こすことが知られています。本研究では、糖アルコール誘発性の下痢の抑制に腸内細菌が関与していることが明らかになりました。さらに、腸内細菌の中で、糖アルコールを利用・消費できる大腸菌が下痢を予防できることも分かりました。

大腸菌はヒトの大腸に存在する細菌の中ではそれほど多くはありません。また、大腸菌の中には感染症を引き起こすものや、炎症性疾患と関連するものなどがあるため、「悪玉菌」というイメージが強いかと思います。しかし、大腸菌の多くは非病原性で、食物の消化を助けたり、有害な微生物から宿主を守る働きを担っています。本研究結果から、大腸菌は、人工甘味料の腸への有害な作用からも私たちを保護していることが示唆されました。

人工甘味料の多くは難消化性・難吸収性であるため、大腸にまで到達し、下痢だけでなく、腸内環境に負の影響を及ぼすことも指摘されています。人工甘味料の消費が増えている中、人工甘味料による腸内環境異常を是正する新たなプロバイオティクスの開発が今後期待されます。

5. 論文情報

〈タイトル〉 Gut Microbiota Prevents Sugar Alcohol-induced Diarrhea.

〈著者名〉 Kouya Hattori, Masahiro Akiyama, Natsumi Seki, Kyosuke Yakabe, Koji Hase and Yun-Gi Kim

〈雑誌〉 『Nutrients』

〈DOI〉 10.3390/nu13062029

<用語説明>

(注1) 腸内細菌叢：ヒトの腸管内には百数十種類、100兆個ほどの細菌が絶えず増殖を続けています。これらは腸内細菌と呼ばれ、複雑な生態系を構築している。この腸内細菌集団のことを腸内細菌叢と呼んでいる。

(注2) プロバイオティクス：充分量を摂取したときにヒト（宿主）に有益な効果を与える生きた微生物。

(注3) 菌株：1つの細菌から分裂増殖した菌の集まりをいう。同じ菌種（例えば *Escherichia coli*）に属する異なる菌株は、菌種（*Escherichia coli*）としての共通の特徴や性質を持つ一方で、菌株ごとに異なる性質を持つ。

(注4) 抗菌スペクトラム：抗菌剤が有効な微生物の種類や範囲を示したもので、最小発育阻止濃度などの値に基づき決められる。

(注5) 野生株：本来その生物が備えている遺伝子型を持つ菌株。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 創薬研究センター

教授 金 倫基（きむ ゆんぎ）

TEL：03-5400-2624

E-mail：ykim@keio.jp

<本リリースの配信元>

慶應義塾広報室（若原）

TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

Email：m-pr@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/>