

2021年9月27日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部  
カイゲンファーマ株式会社

## 海食物繊維アルギン酸が腸内細菌を介して メタボリックシンドロームを抑制することを発見

### ー腸内環境健全化による予防への展開に期待ー

慶應義塾大学薬学部とカイゲンファーマ株式会社（本社：大阪府中央区、社長：中桐信夫、以下カイゲンファーマ）は、海藻に含まれる食物繊維アルギン酸ナトリウム（以下、SA）が腸内細菌を介してメタボリックシンドローム（以下、MS）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部薬学科6年の江島竜太（えじま りゅうた）、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 むんぎ）教授、慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣（ふくだ しんじ）特任教授、カイゲンファーマ株式会社の佐藤弘規（さとう ひろき）を中心とする研究グループの成果です。

SAは、コンブやワカメ、ヒジキ、モズクなどの褐藻類に含まれている多糖類です。SAは、「増粘剤」「ゲル化剤」など、食品の品質改良材として広く用いられていることに加えて、水溶性食物繊維としても用いられています。また、肥満モデル動物を用いた試験において、SAが体重増加を抑える、コレステロールを減少させるなど、MSに対する効果も報告されています。さらに、一部の腸内細菌がSAを栄養源として利用できることも明らかとなっています。近年、腸内細菌は我々の代謝機能に影響を及ぼすことが知られていますが、SAのMS抑制作用における腸内細菌の寄与については不明なままでした。

本研究では、抗菌剤で腸内細菌叢（注1）を攪乱させたマウスを使用し、オミックス解析（注2）を行うことにより、腸内細菌がSAによるMS抑制効果に必須であることを明らかにしました。また、高脂肪食を与えたマウスにSAを摂取させると、*Bacteroides* 属菌が著明に増加することが分かりました。食事によるMSの発症に腸管の炎症性マクロファージ（以下、Mφ）が深く関わっていることが知られていたため、次に、SA摂取後の腸管内Mφの量的・質的变化を観察しました。その結果、高脂肪食負荷マウスにSAを与えると、大腸内の炎症性Mφの割合が低下し、逆に抗炎症性Mφの割合が上昇することが分かりました。SAによるこの炎症性Mφの割合低下は、*Bacteroides* 属菌を含む腸内細菌を除去する抗菌剤投与により見られなくなりました。さらに、腸内メタボローム解析により、SAで増加した*Bacteroides* 属菌と正の相関を示す代謝物が同定され、その中にはニコチン酸、パントテン酸、リボフラビン、ピリドキサーールといったビタミンB群やアミノ酸誘導体、核酸などが含まれていました。

以上のことから、SAは腸内細菌を介して腸管の炎症性Mφを減少させ、MSを抑制することが明らかになりました。これまでSAのMSへの効果については、食物中の脂質を吸着し、体内へ吸収されにくくするなどの物理的作用が考えられていました。本研究成果により、SAが腸内細菌叢の組成や代謝物を変化させることにより腸管内の炎症を抑え、MSを抑制することが新たに分かりました。今後、「腸内環境を健全に保つことでMSを予防し得る」という概念が広く浸透していくとともに、MSの予防・改善を目的として腸内環境を変化させる食品・医薬品の開発が期待されます。本研究成果は、2021年8月16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

- SA の摂取は飲食による MS を抑制する。
- SA の MS 抑制作用は腸内細菌によるものである。
- SA は、腸内の *Bacteroides* 属菌の割合を上昇させる。
- SA は、MS の進展に深く関わる炎症性 Mφ が腸管へ広がることを抑制する。
- SA によって増加する *Bacteroides* 属菌の割合は腸管の炎症性 Mφ の割合と負の相関を示し、ビタミン B 群などの腸内代謝物の濃度と正の相関を示す。

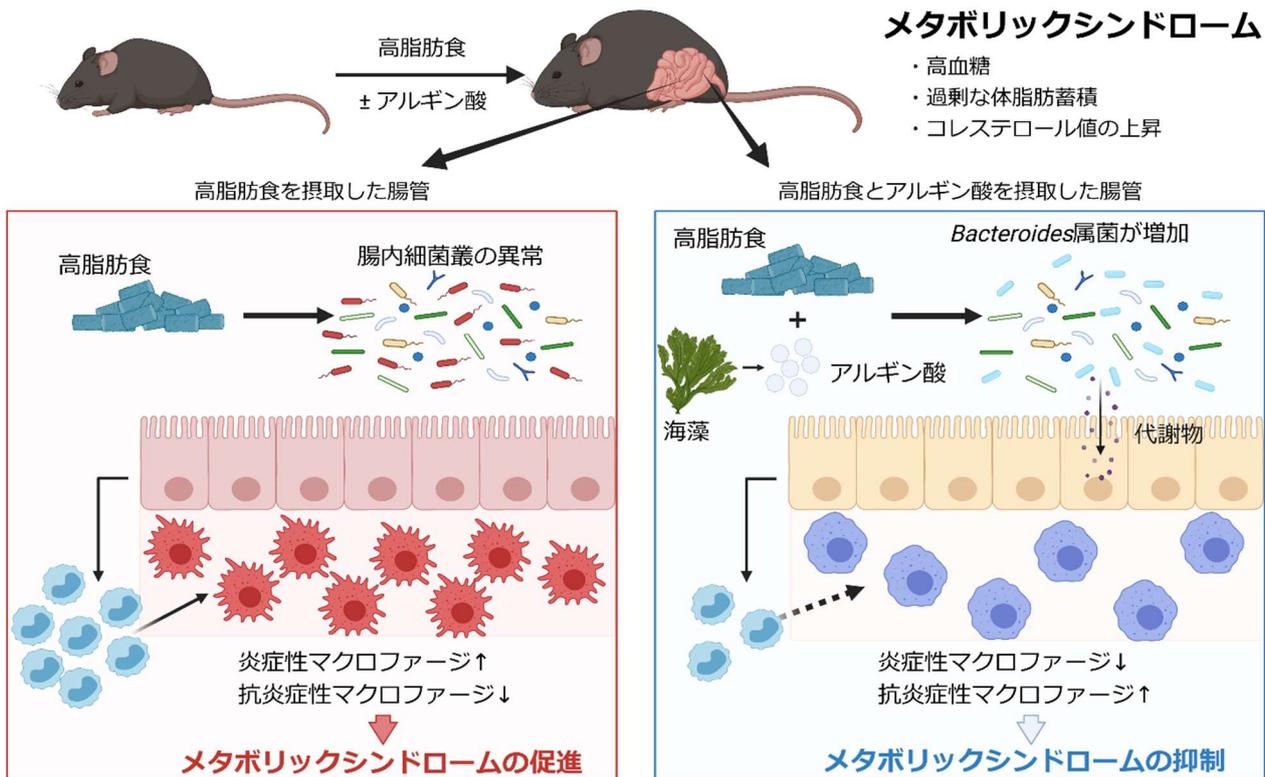


図 1. 本研究の概念図

高脂肪食を摂取すると、腸内細菌叢の構成異常と腸管内への炎症性 Mφ の浸潤が引き起こされ、MS が促進される。SA を摂取すると、*Bacteroides* 属菌の割合が増加し、炎症性の腸管 Mφ の浸潤が減少し、MS が抑制される。

## 2. 研究の背景

SA は、「増粘剤」「ゲル化剤」「安定剤」「糊料」など、食品の品質改良材として広く用いられています。また、SA は褐藻由来の食物繊維（難消化性多糖類）として MS を抑制することも報告されています。SA は食事由来の脂質を物理的に吸着し、小腸からの脂肪酸やコレステロールの吸収を抑えると考えられていますが、MS を抑制する詳細なメカニズムは不明のままです。SA はヒトの消化酵素では分解されませんが、一部の腸内細菌によって利用されることが知られています。近年、腸内細菌がヒトの代謝機能に多大な影響を与えていることが次第に明らかになっています。そのため、SA は腸内細菌を介して MS の抑制に働いているのではという仮説のもと、研究を開始しました。

### 3. 研究の内容・結果

まず、SA に MS の抑制効果があるかどうかを確認するために、高脂肪食を与えたマウスに SA を同時に摂取させました。その結果、SA を与えていない対照マウスと比べて、SA を摂取させたマウスでは高脂肪食負荷後の体重増加量や血中コレステロール値、脂肪・肝臓重量、肝臓脂肪滴が有意に減少し、耐糖能（血液中のブドウ糖濃度である血糖値が高くなったときに、正常値まで下げる能力）も改善していました（図2）。以上の結果から、SA は高脂肪食による MS の進展を抑制することが分かりました。

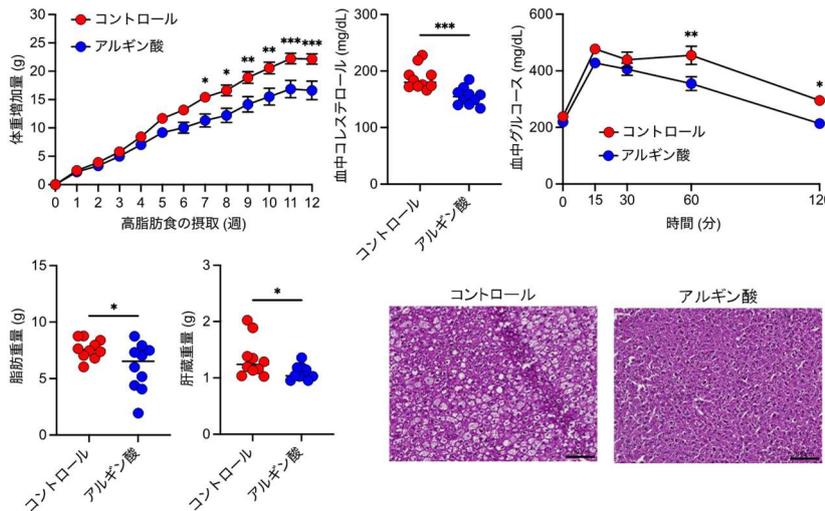


図2. SA の摂取は、高脂肪食摂取後の MS を抑制する

高脂肪食負荷マウスに SA を摂取させた結果、体重増加量（上段左）や血中コレステロール値（上段中央）、脂肪重量（下段左）、肝臓重量（下段中央）、肝臓脂肪滴（下段右）が有意に減少した。また、耐糖能の改善効果も見られた（上段右）。\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ 。

次に、SA によって腸内細菌叢が変化するかどうかを検証しました。まず、マウスに高脂肪食を与えたところ、摂取4週目に腸内細菌叢が大きく変化しました。この高脂肪食負荷マウスに SA を同時に摂取させたところ、*Bacteroides* 属菌が著明に増加しました（図3）。以上のことから、SA は高脂肪食負荷マウスの腸内細菌叢を変化させることが示唆されました。

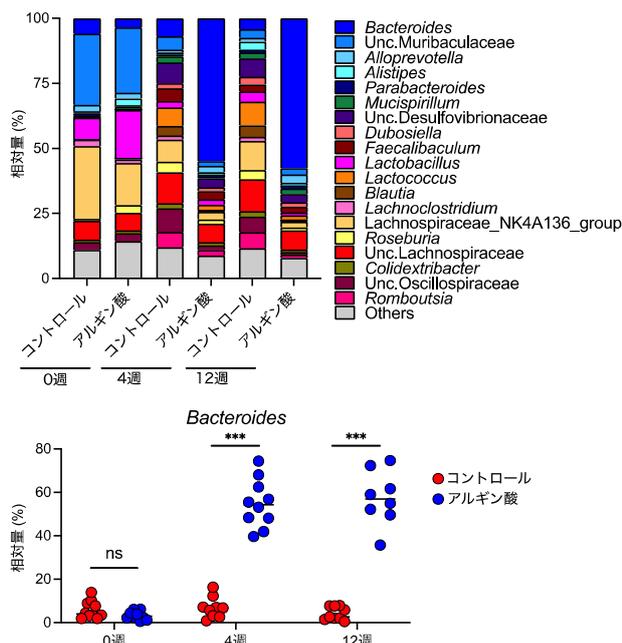
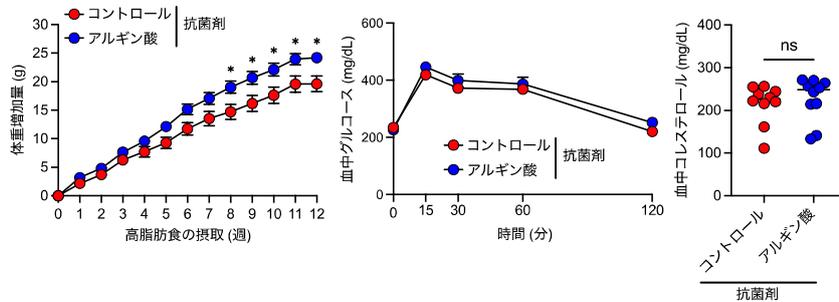


図3. 高脂肪食負荷マウスへの SA の投与は、腸内細菌叢を変化させ、*Bacteroides* 属菌を増加させる

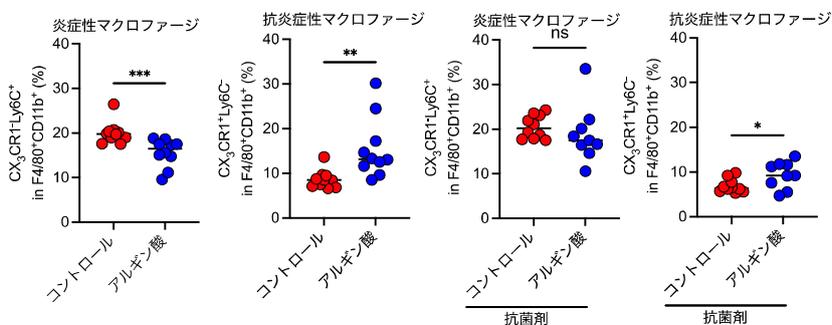
高脂肪食を与えたマウスでは腸内細菌叢の組成が変化し、さらに SA を同時摂取させると、異なる腸内細菌叢を示した（上）。SA を与えた高脂肪食マウスでは *Bacteroides* 属菌の割合が著明に上昇した（下）。\*\*\* $p < 0.001$ ; ns., 有意差なし。

そこで次に、SA による MS 抑制作用に腸内細菌が関与しているかどうかを検証するため、高脂肪食負荷マウスに SA を摂取させる際に抗菌剤を投与しました。その結果、高脂肪食負荷後の SA による体重増加抑制や耐糖能改善、血中コレステロール値の低下は抗菌剤の投与によって見られなくなりました (図 4)。以上のことから、SA による MS 抑制効果は腸内細菌に依存することが明らかになりました。



**図 4. SA による MS 抑制効果は抗菌剤の投与によって消失する**  
高脂肪食負荷マウスに抗菌剤を投与したところ、SA による体重増加の抑制 (左)、耐糖能の改善 (中央)、血中コレステロール値の低下 (右) が見られなくなった。\* $p < 0.05$ ; ns., 有意差なし。

食事による MS の進展には腸管の炎症性 Mφ が深く関わっていることが報告されています。そこで、SA の摂取により腸管の炎症性 Mφ の数が変化するかどうかを検証しました。その結果、SA の摂取により、大腸内の炎症性 Mφ の割合が低下し、逆に抗炎症性の Mφ の割合が上昇しました。SA によるこの Mφ 集団の変化は抗菌剤の投与により消失・または減弱しました (図 5)。以上のことから、SA の摂取により、腸管の炎症性 Mφ が減少することが分かりました。



**図 5. 高脂肪食負荷マウスに SA を与えることにより、腸管の炎症性 Mφ の割合が低下する**  
高脂肪食負荷マウスに SA を摂取させると、大腸の炎症性 Mφ (IMφ) の割合が低下し、抗炎症性 Mφ (AMφ) の割合が上昇した。SA による Mφ 集団の変化は抗菌剤の投与により消失した。\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ; ns., 有意差なし。

最後に、SA 摂取によって増加する *Bacteroides* 属菌と炎症性・抗炎症性 Mφ、腸内代謝物との関連性について解析を行いました。その結果、*Bacteroides* 属菌の割合は、炎症性 Mφ の割合と負の相関、抗炎症性 Mφ の割合と正の相関を示すことが分かりました (図 6)。また、腸内代謝物についてメタボローム解析 (注 3) を行ったところ、*Bacteroides* 属菌の割合と正の相関を示す代謝物 (相関代謝物) が同定されました。その中にはニコチン酸、パントテン酸、リボフラビン、ピリドキサーールといったビタミン B 群や、グルタル酸、L-アラニル-L-アラニンなどのアミノ酸誘導体、チミジンなどの核酸などが含まれていました。逆に、炎症性 Mφ の割合と正の相関を示し

た、Lachnospiraceae, Rikenellaceae, Ruminococcaceae, Muribaculaceae, Oscillospiraceae 科細菌群の割合はこれらの代謝物と負の相関を示しました (図7)。抗肥満作用が知られている腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸 (注4) については *Bacteroides* 属菌の割合と相関を示しませんでした。以上の結果から、*Bacteroides* 属菌ならびに相関代謝物が腸管における炎症性・抗炎症性 Mφ集団の制御に関与している可能性が示唆されました。

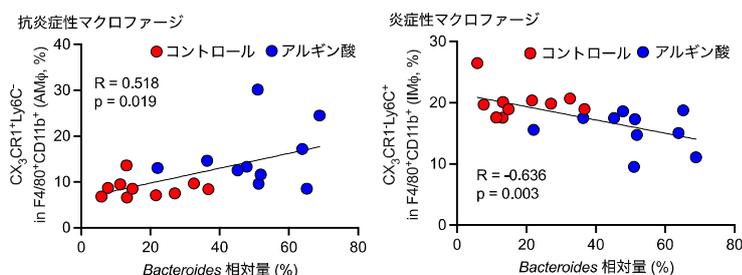


図 6. *Bacteroides* 属菌の割合は炎症性・抗炎症性 Mφの割合と相関を示す

*Bacteroides* 属菌の割合は、抗炎症性 Mφの割合と正の相関 (左)、炎症性 Mφの割合と負の相関を示すことが分かった (右)。

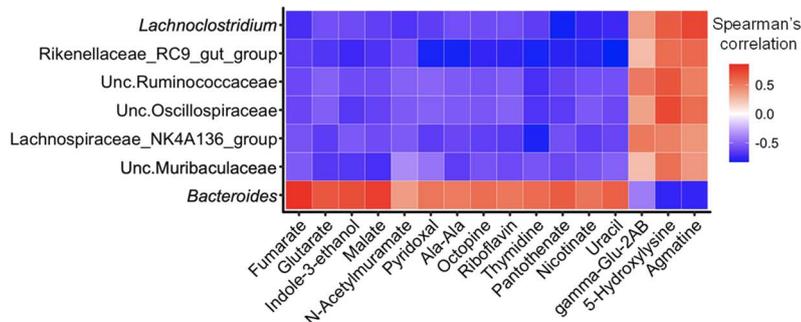


図 7. *Bacteroides* 属菌の割合は複数の腸内代謝物の量と相関を示す

*Bacteroides* 属菌と正の相関を示す代謝物 (相関代謝物) が見出された。逆に、炎症性 Mφの割合と正の相関を示した、Lachnospiraceae, Rikenellaceae, Ruminococcaceae, Muribaculaceae, Oscillospiraceae 科細菌群の割合はこれらの相関代謝物と負の相関を示した。

#### 4. 結論

SA は食品の品質改良材として広く使用されている褐藻由来の水溶性多糖類です。これまで SA は、食物由来の脂質や胆汁酸を物理的に吸着させることにより、体内への脂肪酸やコレステロールの吸収を抑える働きがあると言われていました。また、SA は食物繊維として、特定の腸内細菌によって利用されることも知られています。本研究では、SA が腸内細菌を介して MS の引き金となる腸管への炎症性マクロファージの浸潤を抑えることが新たに明らかとなりました。高脂肪食を摂取すると、腸内環境が炎症状態に傾き、腸管内へ浸潤する炎症性マクロファージが MS を進展させることが報告されています。そのため、SA は高脂肪食摂取による腸内の炎症を鎮静化させることで、MS を抑制していると考えられます。本研究結果は、「腸内環境を改善することが MS 予防に有効」である可能性を示唆するものであり、今後は MS の予防・改善を目的とした、腸内環境改善剤の開発が期待されます。

#### 5. 論文情報

〈タイトル〉 Seaweed Dietary Fiber Sodium Alginate Suppresses the Migration of Colonic Inflammatory Monocytes and Diet-Induced Metabolic Syndrome via the Gut Microbiota.

〈著者名〉 Ryuta Ejima, Masahiro Akiyama, Hiroki Sato, Sawako Tomioka, Kyosuke Yakabe, Tatsuki Kimizuka, Natsumi Seki, Yumiko Fujimura, Akiyoshi Hirayama, Shinji Fukuda, Koji Hase, Yun-Gi Kim

〈雑誌〉 『Nutrients』  
〈DOI〉 10.3390/nu13082812

<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る。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) オミックス解析：生体内分子を網羅的に調べること。DNA：ゲノミクス、mRNA：トランスクリプトミクス、タンパク質：プロテオミクス、代謝物：メタボロミクスなどと呼んでいる。
- (注3) メタボローム解析：体内の低分子化合物を網羅的に解析する技術で、糖や有機酸、アミノ酸の他、代謝活動によって作り出された代謝物質を網羅的に調べる手法。生体内の代謝動態の包括的理解だけでなく、創薬やバイオマーカー探索にも活用されている。
- (注4) 短鎖脂肪酸：腸内細菌が食物繊維やオリゴ糖などを発酵することにより産生する酢酸、プロピオン酸、酪酸などの脂肪酸。酢酸やプロピオン酸は抗肥満作用を有することが報告されている。

※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/>