



2022年7月20日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

腸内細菌の栄養源となる二つの糖の協調作用が肥満を抑制

―腸内細菌利用糖の組合せによる新規プレバイオティクス開発に期待―

慶應義塾大学の研究グループは、腸内細菌によって利用される二つの異なる糖が特定の腸内細菌に協調的に作用することにより高脂肪食誘導性の肥満を抑制することを発見しました。本研究は慶應義塾大学大学院薬学研究科修士課程の富岡佐和子（とみおか さわこ）（研究当時）、慶應義塾大学薬学部の関夏実（せき なつみ）特任助教（研究当時）、金倫基（きむ ゆんぎ）教授を中心とする研究グループの成果です。

食物繊維に代表される難消化性・難吸収性の糖類は、体内へ取り込まれずに腸内細菌の栄養源となることから、腸内細菌利用糖（Microbiota-Accessible Carbohydrates: MACs）と呼ばれています。MACs は腸内環境を改善し、健康維持や疾患予防に寄与することが知られています。MACs には多様なものがありますが、それぞれの MACs の特性、すなわち、各 MAC が腸内環境や宿主生理機能に与える影響の違いについては詳細な解析がされていません。

L-アラビノースは、トウモロコシや米・小麦などの穀物の繊維質に含まれる単糖で、小腸から吸収されにくい性質を持っています。また、L-アラビノースにはスクロース（ショ糖）の消化に関わるスクラーゼ（注1）という酵素の活性を阻害することも知られています。

本研究では、L-アラビノースとスクロースを同時に摂取すると、どちらも MACs として機能し、特定の腸内細菌に協調的に作用することにより、有益な腸内細菌代謝物として知られている短鎖脂肪酸（注2）である酢酸・プロピオン酸の産生を相乗的に促進させ、高脂肪食誘導性の肥満を抑制することを明らかにしました。また、腸内細菌の酢酸産生において、L-アラビノースとスクロースが異なる代謝経路を活性化することも新たに解りました。

スクロースを主成分とする砂糖は料理等に多用されていますが、過剰摂取により肥満のリスクを高めます。スクロースを多く含む食品とともに L-アラビノースを摂取すると、スクロースの消化・吸収が抑えられるだけでなく、二つの糖の協調作用により腸内環境も改善され、肥満を抑制できる可能性が本研究から示唆されます。

腸内環境を改善する方法として、代表的な MACs である食物繊維を摂取することが挙げられますが、これまで各 MAC の持つ機能の違いについては詳細に検証されていませんでした。本研究により、複数の MACs が腸内環境改善に協調的・相乗的な作用を発揮し得ること、各 MAC が腸内細菌（環境）に異なる影響を及ぼすことが解りました。またこれらのことから、適切な MACs を摂取することにより、個人に応じた腸内環境を構築できる可能性も示唆されます。

本研究成果は2022年7月19日（米国東部標準時）に国際学術誌『Cell Reports』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・L-アラビノースは、腸内の酢酸・プロピオン酸産生菌の相対的な存在量を増加させる。
- ・スクロースは、L-アラビノースによる酢酸・プロピオン酸の産生を促進させる。
- ・L-アラビノース/スクロースは、酢酸産生菌の異なる代謝経路を活性化する。
- ・上記の作用によって、L-アラビノースはスクロースとともに摂取することにより高脂肪食負荷マウスの肥満を抑制する。

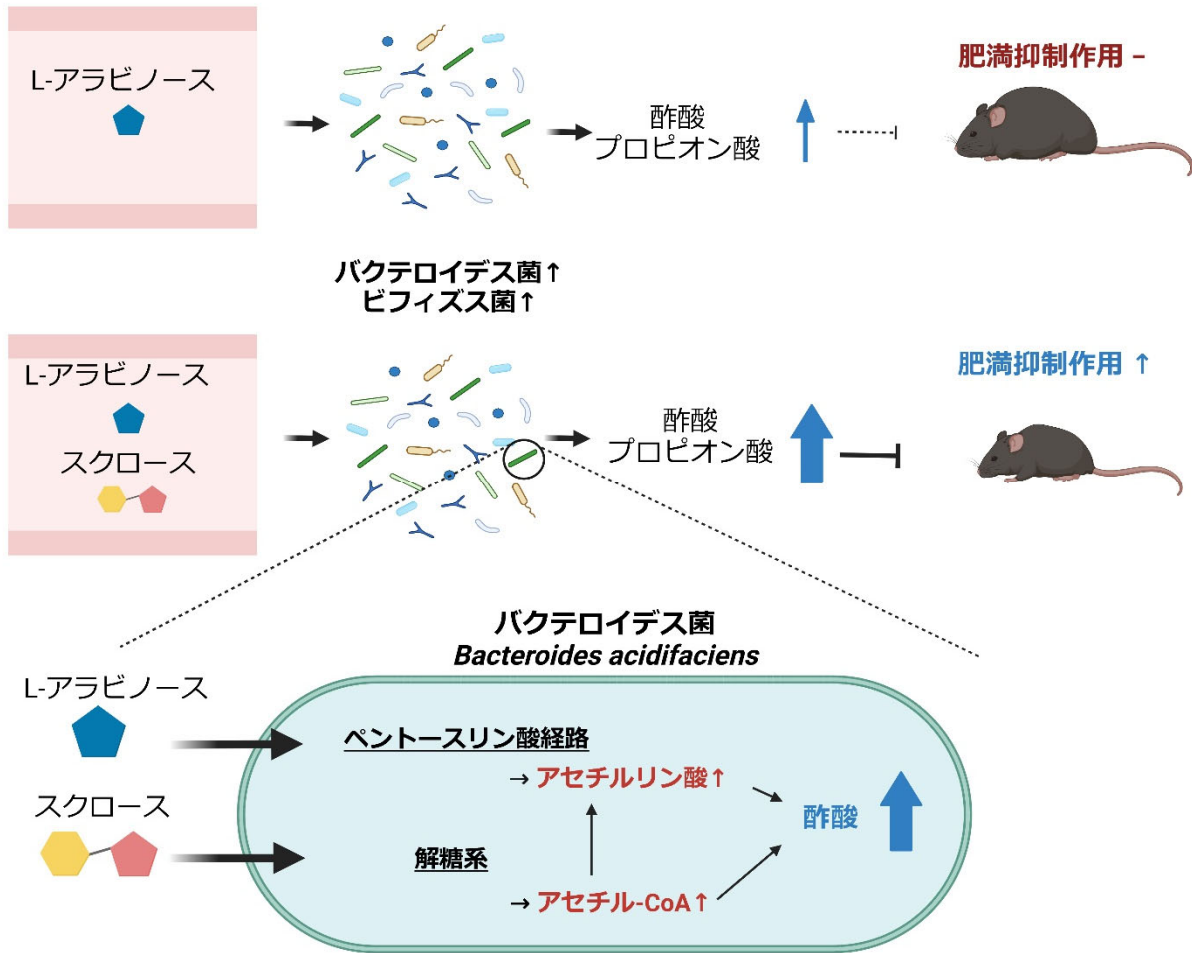


図 1. 本研究の概念図

2つの異なる糖である L-アラビノースとスクロースは、同時に摂取することによりどちらも MACs として協調的に機能し、高脂肪食誘導性の肥満を抑制する。L-アラビノースは宿主に有益な作用を發揮する腸内細菌代謝物である酢酸・プロピオン酸を産生する腸内細菌（バクテロイデス菌やビフィズス菌）を増加させる。さらにスクロースはこれらの腸内細菌からの酢酸・プロピオン酸産生を増強させる。L-アラビノースとスクロースはそれぞれ、バクテロイデス菌内の異なる産生経路（ペントースリン酸および解糖経路）を活性化することにより、酢酸産生に協調的に働いている。このように二つの糖は腸内細菌からの酢酸・プロピオン酸産生を促進させることにより肥満を抑制する。

2. 研究の背景

食物繊維はヒトの酵素で消化・吸収できない難消化性の糖類ですが、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。これら難消化性・難吸収性の糖は近年、腸内細菌利用糖（MACs）と呼ばれています。MACs は特定の腸内細菌の主要なエネルギー源であり、これらを発酵・分解する際に、短鎖脂肪酸（注1）などの宿主に有益な代謝物を産生します。MACs には難消化性多糖・オリゴ糖、難吸収性糖など、多様なものがありますが、これらを栄養源として利用できるかは各腸内細菌によって異なります。そのため、MACs が腸内細菌叢（注3）および宿主の生理機能に与える影響は各 MAC によって異なるといえます。

穀物の繊維質に多く含まれる低カロリーの単糖である L-アラビノースは、天然甘味料および食品添加物として使用されています。L-アラビノースは小腸で吸収されにくく、また、腸のスクラーゼ活性を阻害することによってスクロースの吸収も減少させます。そのため、L-アラビノースとスクロースを同時に摂取することにより、両者は MACs として機能し、腸内環境改善に相乗的な効果を発揮する可能性があるのではと考えました。しかし、L-アラビノースとスクロースが協力して腸内細菌叢に作用し、宿主機能を促進するかどうか、また、両者が腸内細菌にどのように作用するかは不明でした。

そこで本研究では、2つの MACs、L-アラビノースとスクロースの腸内環境に及ぼす協調作用について明らかにすることを目的としました。

3. 研究の内容・結果

まず、スクラーゼに対する L-アラビノースの阻害効果を検証しました。L-アラビノースの存在下または非存在下で絶食マウスにスクロースを経口投与し、血糖値を比較したところ、アラビノース投与マウスで血糖値の上昇が抑えられました（図 2A 左）。次に、L-アラビノースの抗肥満効果を検証しました。スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに、L-アラビノースを投与したところ、非投与マウスと比べて体重増加量や脂肪重量が小さいことが分かりました（図 2A 中央、右）。さらに、高脂肪食誘発性肥満に対する L-アラビノースの抑制効果が、食餌性スクロースの存在下で発揮されるかどうかを評価しました。小腸から吸収される際にスクラーゼによる影響を受けないグルコースを経口投与した場合、L-アラビノース投与マウスと非投与マウスで同等のレベルまで血糖値が上昇したことから、L-アラビノースはグルコースの吸収を阻害しないことが分かりました（図 2B 左）。そこで、スクロースを除去し、糖源をすべてグルコースにした高脂肪食をマウスに与えました。その結果、L-アラビノースによる抗肥満作用は見られなくなりました（図 2B 中央、右）。

L-アラビノースの特性をさらに評価するために、スクラーゼ阻害活性を持たない光学異性体（注4）の D 体のアラビノース（D-アラビノース）と、L-アラビノース同様にスクラーゼ活性を阻害する D-キシロースの抗肥満作用を検証しました。その結果、スクロースを経口投与した後の血糖値の上昇は、D-アラビノースでは抑制されませんでした（図 2C 左）。また、スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに D-アラビノースを投与しても肥満を抑制することはできませんでした（図 2C 中央、右）。一方、D-キシロースは、スクロース経口投与後の血糖値の上昇を抑制しました（図 2D 左）。しかし、スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに D-キシロースを投与しても肥満は抑制されませんでした（図 2D 中央、右）。

以上のことから、L-アラビノースはスクロースの存在下で抗肥満作用を発揮すること、その

効果は、スクラーゼ阻害以外の別の機能も持つ可能性が示唆されました。

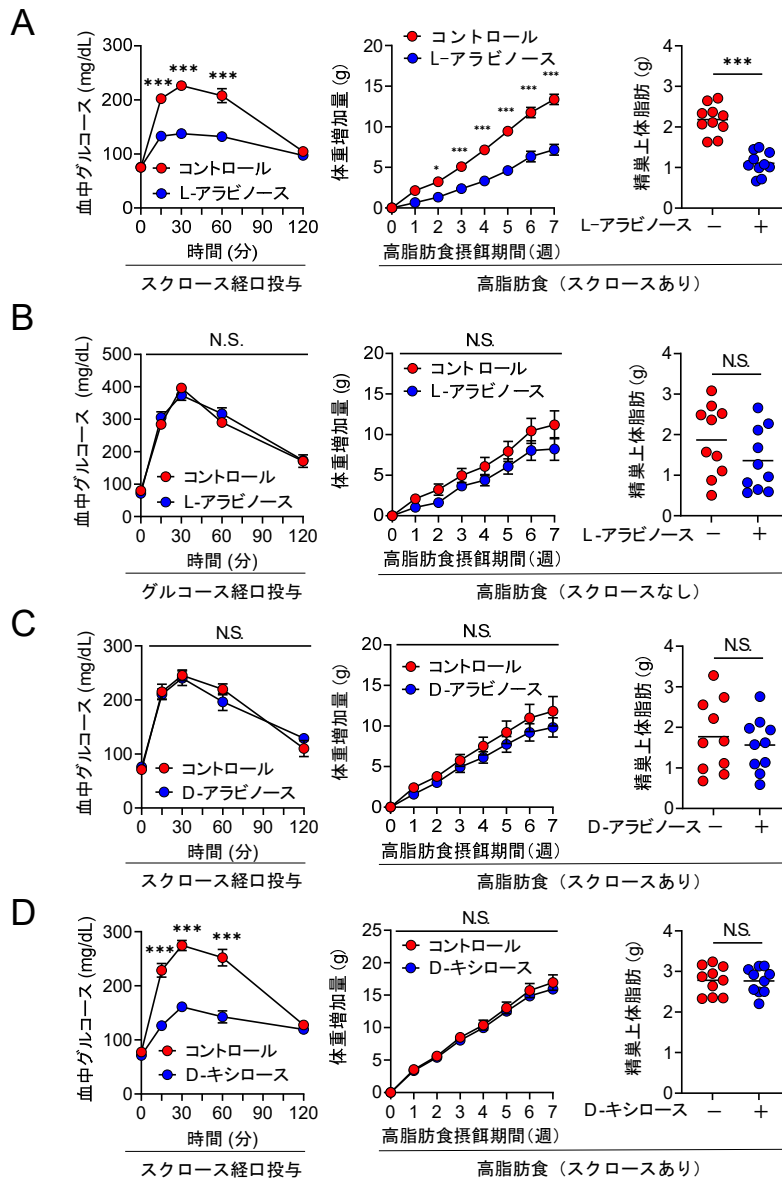


図2. L-アラビノースは、スクロースの存在下で抗肥満効果を発揮する。

(A) (左) 24時間絶食後、L-アラビノース (アラビノース) の投与下または非投与下でスクロースを経口投与したマウスの血糖値。(中央・右) スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与した。(中央) 体重増加、(右) 精巣上体白色脂肪組織の重量。

(B) (左) 24時間絶食後、L-アラビノースの投与下または非投与下でグルコースを経口投与したマウスの血糖値。(中央・右) スクロースを含まない (糖源がグルコースのみ) の高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与した。(中央) 体重増加、(右) 精巣上体白色脂肪組織の重量。

(C) (左) 24時間絶食後、D-アラビノースの投与下または非投与下でスクロースを経口投与したマウスの血糖値。(中央・右) スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに D-アラビノースを投与した。(中央) 体重増加、(右) 精巣上体白色脂肪組織の重量。

(D) (左) 24時間絶食後、D-キシロースの投与下または非投与下でスクロースを経口投与したマウスの血糖値。(中央・右) スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに D-キシロースを投与した。(中央) 体重増加、(右) 精巣上体白色脂肪組織の重量。

各ドットは、個々のマウスまたは平均±SEM。* p < 0.05; *** p < 0.001; N.S.有意差なし

前述のように、L-アラビノースは難吸収性の糖であることから、MAC として機能している可能性が考えられました。そこで次に、L-アラビノースの抗肥満作用が腸内細菌叢に依存しているかどうかを検証しました。マウスの腸内細菌叢の組成を解析したところ、高脂肪食の摂食に加え、L-アラビノースの投与によっても腸内細菌叢の組成が変化することが明らかになりました（図3左）。また、L-アラビノースの投与によって、バクテロイデス属菌 (*Bacteroides*) とビフィズス属菌 (*Bifidobacterium*) の相対割合が増加しました（図3中央）。興味深いことに、スクロースを含まない高脂肪食を与えたマウスにおいても L-アラビノースの投与によってバクテロイデス属菌とビフィズス属菌の相対割合が増加することが分かりました。すなわち、L-アラビノースはスクロースの非存在下でも腸内細菌叢の組成を変化させました。

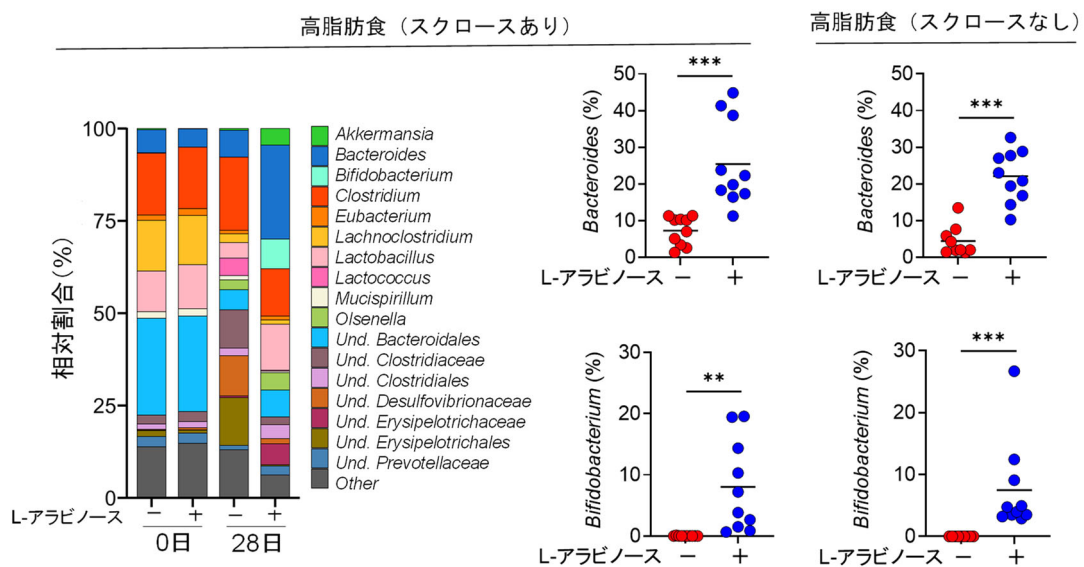


図3. L-アラビノースは腸内細菌叢の組成を変化させる。

スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与した。(左) 腸内細菌叢の組成変化 (相対割合)。色は各細菌属に対応。(中央) 腸内のバクテロイデス属菌とビフィズス菌の相対割合。(右) スクロースを含まない高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与した後の腸内のバクテロイデス属菌とビフィズス菌の相対割合。各ドットは、個々のマウス。

** p < 0.01; *** p < 0.001

そこで、L-アラビノースによる抗肥満作用に腸内細菌が関わっているかを検証するため、バクテロイデス属菌とビフィズス属菌を含む腸内細菌を抗菌剤で除去しました。その結果、抗菌剤投与マウスでは L-アラビノースによる抗肥満作用は発揮されませんでした（図4左）。さらに、L-アラビノースによる抗肥満作用は無菌マウスにバクテロイデス属菌 (*Bacteroides acidifaciens*) のみが定着しているマウスでは発揮されましたが、大腸菌のみが定着しているマウスでは発揮されませんでした（原著論文参照）。食物繊維の摂取により、有益な腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸が産生されることが知られているため、次に短鎖脂肪酸の主な受容体である Gpr43 および GPR41 の欠損マウスを用いて、L-アラビノースによる抗肥満作用を観察しました。その結果、L-アラビノースによる肥満抑制作用は Gpr43 および GPR41 の欠損マウスでは発揮されませんでした（図4中央、右）。以上のことから L-アラビノースによる抗肥満作用には特定の腸内細菌が寄与し、その実効代謝物として短鎖脂肪酸が関与していることが示唆されました。

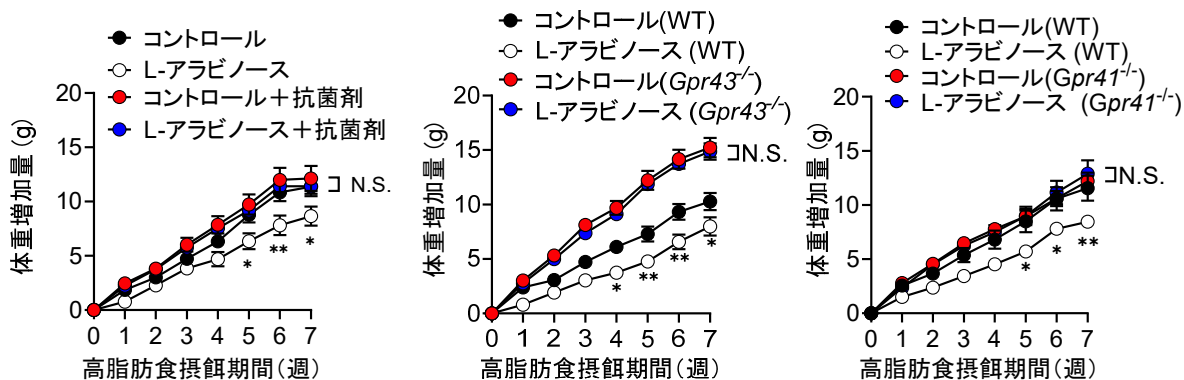


図4. L-アラビノースによる抗肥満作用は腸内細菌および短鎖脂肪酸受容体 GPR43/GPR41 が関与する。

スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与した後の体重増加量。(A) 抗菌剤投与マウス。(B) GPR43 欠損マウス。(C) GPR41 欠損マウス。各ドットは、平均±SEM。* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; N.S.有意差なし

そこで次に、L-アラビノース投与後の腸内の短鎖脂肪酸の濃度を測定しました。その結果、高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与すると、腸内の短鎖脂肪酸である酢酸・プロピオン酸の濃度が上昇しました (図5 上段左)。この結果は、L-アラビノース投与で相対割合の増加したバクテロイデス属菌が酢酸・プロピオン酸を、ビフィズス属菌が酢酸を産生すること、GPR43/GPR43 が酢酸・プロピオン酸の受容体として知られていることと合致します。また、L-アラビノース投与による腸内の酢酸・プロピオン酸濃度の上昇はスクロース存在下でさらに促進されました (図5 上段右)。

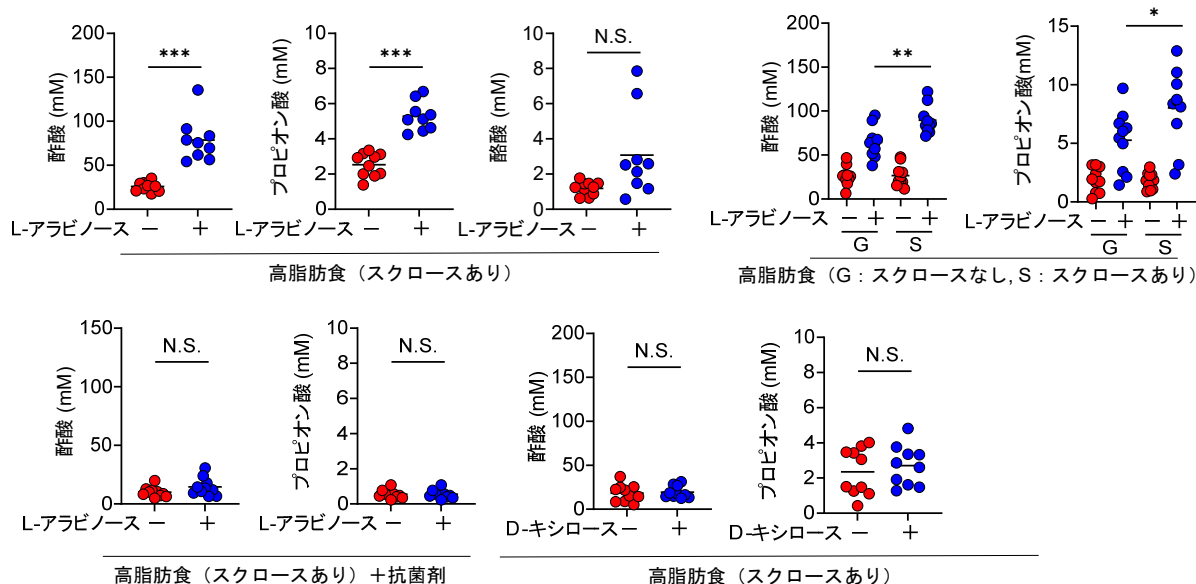


図5. L-アラビノースの投与は腸内の短鎖脂肪酸の濃度が上昇させ、スクロースの存在下でさらに増強する。

(上段、下段左) 高脂肪食を与えたマウスに L-アラビノースを投与した後の腸内短鎖脂肪酸濃度。(上段左) スクロースを含む高脂肪食を与えたマウス。(上段右) スクロースを含むまたは含まない高脂肪食を与えたマウス。(下段左) スクロースを含む高脂肪食を与えた抗菌剤投与マウス。(上段右) スクロースを含む高脂肪食を与えたマウスに D-キシロースを投与した後の腸内短鎖脂肪酸濃度。各ドットは、個々のサンプルを表す。*p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; N.S. 有意差なし

さらに、L-アラビノースによる短鎖脂肪酸の産生増加は抗菌剤投与により起こらなくなるこ
と（図5下段左）、また、D-キシロースの投与では腸内の酢酸・プロピオン酸濃度の上昇は見ら
れない（図5下段右）ことも解りました。

これまでの結果から、L-アラビノースとスクロースは特定の腸内細菌からの短鎖脂肪酸の産生
を相乗的に促進させることにより抗肥満作用を発揮することが示唆されました。そこで最後
に、これら2つの糖が短鎖脂肪酸の産生において腸内細菌のどの代謝経路を活性化しているの
かを検証しました。L-アラビノースの投与で相対割合が増加し、抗肥満作用にも関わっていた
B. acidifaciens（バクテロイデス属菌）を糖添加なし、またはL-アラビノース、スクロース存在
下で培養後、菌体内の代謝物を比較しました。その結果、すべての培養群で *B. acidifaciens* の菌
体内代謝物が異なることが分かりました（図6上段左）。酢酸産生経路についてさらに細かく解
析したところ、L-アラビノースとスクロースの添加により、それぞれペントースリン酸経路、
解糖系に関連する代謝物の増加が観察されました（図6上段右、下段）。以上の結果から、L-ア
ラビノースとスクロースは、バクテロイデス属菌の異なる代謝経路を活性化することにより、
協調的・相乗的な酢酸産生を誘導していることが示唆されました。

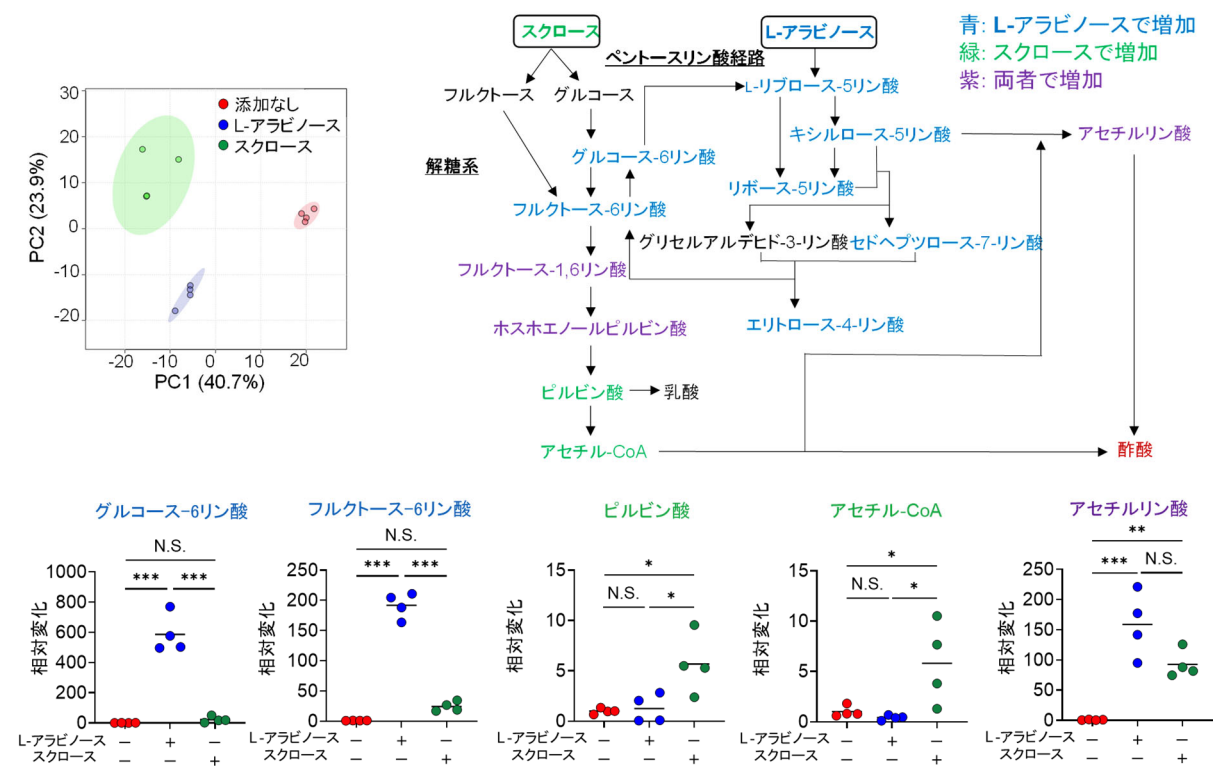


図6 L-アラビノースとスクロースは、バクテロイデス属菌の酢酸産生において異なる代謝経路を活性化する。

(A-C) *B. acidifaciens*（バクテロイデス属菌）を、糖添加なし、L-アラビノース、スクロースの存在下で8時間培養した。（上段左）菌体内代謝物の主成分分析。（上段右）糖代謝経路（解糖系およびペントースリン酸経路）。経路の色付きの文字は、糖を添加しない培養群と比較して、糖を添加した培養群で増加している代謝物を表している。青：L-アラビノース、緑：スクロース、紫：両方で増加。（下段）解糖系およびペントースリン酸経路に関連する代謝物。各ドットは、個々のサンプルを表す。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; N.S. 有意差なし

4. 結論

食物繊維やオリゴ糖など、腸内細菌によって消費される MACs は宿主の生理機能を向上させることが数多く報告されています。ヒトの健康に有益な作用を持つ MACs はプレバイオティクスとも呼ばれています。ヒトの腸内には数百種類の腸内細菌が生息していますが、腸内細菌ごとに利用できる糖が異なるため、各 MAC が腸内細菌叢および宿主生理機能に与える影響も異なると考えられます。したがって、各 MAC を個人の健康状態や疾患に応じた腸内環境を構築できる「腸内細菌叢モジュレーター（変動因子）」として利用できる可能性があります。しかし、各 MAC が腸内細菌の代謝にどのような影響を与え、宿主の生理機能を調節するかについては不明な点が多く残されています。本研究では、L-アラビノースとスクロースが MACs として協調的に作用することにより、肥満を抑制することや特定の腸内細菌に異なる代謝変化を引き起こすことが新たに分かりました。今後も各 MAC の特性を一つずつ明らかにしていくことにより、個人に合った腸内環境を作り上げる、プレシジョン・プレバイオティクスの実装化が期待されま

5. 論文情報

〈タイトル〉 Cooperative action of gut microbiota-accessible carbohydrates improves host metabolic function.

〈著者名〉 Sawako Tomioka, Natsumi Seki, Yuki Sugiura, Masahiro Akiyama, Jun Uchiyama, Genki Yamaguchi, Kyosuke Yakabe, Ryuta Ejima, Kouya Hattori, Tatsuki Kimizuka, Yumiko Fujimura, Hiroki Sato, Monica Gondo, Satoru Ozaki, Yoshiko Honme, Makoto Suematsu, Ikuo Kimura, Naohiro Inohara, Gabriel Núñez, Koji Hase, and Yun-Gi Kim* (*責任著者)

〈雑誌〉 『Cell Reports』(電子版)

〈DOI〉 10.1016/j.celrep.2022.111087

<用語説明>

- (注1) スクララーゼ：スクロースの 1, 2-グリコシド結合を切断してβ-フルクトースとα-グルコースに分解する酵素。
- (注2) 短鎖脂肪酸：腸内細菌によって産生される、酢酸・プロピオン酸・酪酸などの有機酸。腸上皮細胞の増殖や粘液の分泌、多様な免疫細胞の機能制御、代謝機能制御、感染防御など多彩な機能を有する。
- (注3) 腸内細菌叢：ヒトの腸管内には数百種類、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4) 光学異性体：分子の構成原子は全く同じだが、立体構造だけが左右逆になっている分子。これらは互いに鏡に写した関係にあり、一方を L 体、もう一方を D 体という。

※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 (山中)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp

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