

報道解禁時間：日本時間 8 月 18 日（木）午後 6 時 ※必ず報道解禁時間以降に記事にしてください



2022年8月15日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

学校法人早稲田大学

Noster 株式会社

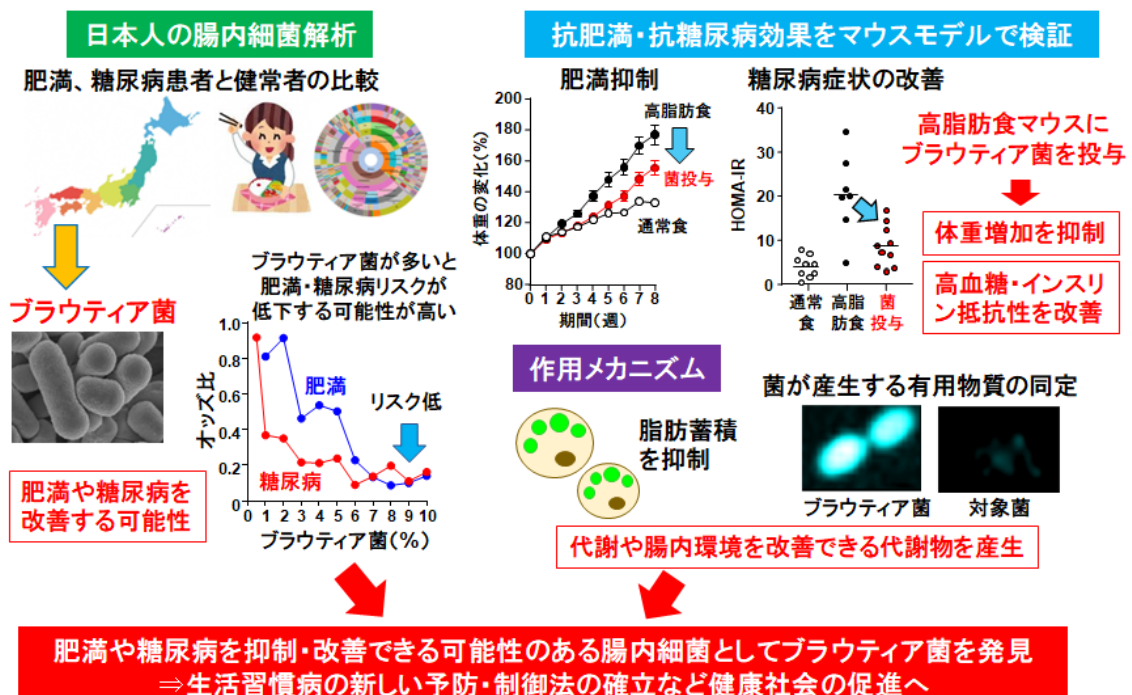
分野：微生物学、免疫学、医学、疫学

キーワード：腸内環境、代謝物、オミクス解析、肥満、糖尿病、健康増進

日本人の腸内細菌の解析から 肥満・糖尿病を改善する可能性がある有用な腸内細菌を発見し、 作用メカニズムを解明！！

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（大阪府茨木市、理事長・中村祐輔）（以下「NIBIOHN」という。）ヘルス・メディカル連携研究センター 腸内環境システムプロジェクト/ワクチン・アジュバント研究センター ワクチンマテリアルプロジェクトの國澤純センター長と細見晃司主任研究員らの研究グループは、学校法人早稲田大学（東京都新宿区、理事長・田中愛治）の竹山春子教授らの研究グループ、Noster 株式会社（京都府向日市、代表取締役 CEO・北尾浩平）、山口県周南市及び新南陽市民病院と共同で、健常な人と糖尿病患者を比較したヒト研究ならびに動物モデルを用いた検証から、肥満や糖尿病を予防・改善する可能性がある有用な新たな腸内細菌としてブラウティア菌を発見しました。ブラウティア菌は、脂肪蓄積抑制効果があるオルニチン、アセチルコリン、S アデノシルメチオニンなどを作り出し、さらに、他の腸内細菌と協調的に働き、腸内環境を改善することで、肥満や糖尿病を予防・改善する可能性があることが明らかになりました。

今回の発見は、腸内細菌の機能や健康への関わりを理解する上で重要であり、学術的に大きな意義があります。今後の実用化のためには、今回の動物モデルでの結果をもとに、ヒトにおける有効性や安全性の評価などさらなる検討が必要となりますが、今回の発見から、ブラウティア菌を対象にした創薬や健康食品への展開など、健康社会実現の促進につながることを期待されます。



報道解禁時間：日本時間 8 月 18 日（木）午後 6 時 ※必ず報道解禁時間以降に記事にしてください

注意

- ◇ 本成果は英国科学雑誌「Nature Communications」(<https://www.nature.com/ncomms/>) に発表されます。
- ◇ ロンドン時間 8 月 18 日（木）午前 10 時（日本時間同日午後 6 時）から発表可能となります。
- ◇ Embargo（発表禁止期間）の遵守をお願い申し上げます。

❖ 研究の背景と意義

私たちの腸管には、「腸内細菌」や「マイクロバイーム」などと称される多くの細菌が共生しています。腸内に共生する細菌は、食べたものの消化を助けたり、ビタミンなどの栄養素を作り出したりすることで、私たちの健康に深く関わっています。

私たちの体にとって良い働きをしてくれる細菌は「善玉菌」や「有用菌」などと呼ばれており、例えば、乳酸菌やビフィズス菌は体に良い菌として社会的にも広く認知され始めています。しかし、腸管には乳酸菌やビフィズス菌以外にも千種類以上もの細菌がいることが知られていますが、その機能や働きが分かっているのは、ごく一部の腸内細菌だけです。そこで NIBIOHN では、腸内細菌と健康や病気の関わりを明らかにすることで国民の健康増進に貢献すべく、日本人 5,000 名以上の腸内細菌を分析した大規模なデータベースの構築と解析を進めています（参考 1）。その一環として、NIBIOHN は、国民・市民の健康増進に寄与することを目的として、山口県周南市及び新南陽市民病院と連携・協力して調査研究を行うための連携協定を 2017 年に締結、生活習慣病などの新しい予防・改善法の確立と健康社会実現の促進に向けた研究に取り組んできました（参考 2）。

今回、このような調査研究をはじめとする腸内細菌研究から、肥満や糖尿病を予防・改善する可能性がある有用菌として、ブラウティア菌を新しく見出し、さらに最先端の基礎研究により、そのメカニズムを明らかにしました。この研究成果は、ブラウティア菌を対象にした創薬や食品の開発、また、ブラウティア菌を指標にした栄養や生活の指導など新しい予防・改善法の確立へつなげると期待されます。

❖ 本研究の内容

近年、肥満や糖尿病の生活習慣病が社会問題となっていますが、その原因として食べ過ぎや運動不足などの生活習慣に加え、私たちの腸管の中に棲息している腸内細菌の関与が示唆されています。本研究では、日本人の腸内細菌と肥満や糖尿病との関連について、ヒトを対象にしたデータ解析を行った結果、腸内細菌の一つであるブラウティア菌が BMI や糖尿病リスクと逆相関するという知見が得られました。そこで、ブラウティア菌の抗肥満、抗糖尿病効果を検証するために、高脂肪食負荷マウスにブラウティア菌を摂取させたところ、内臓脂肪の蓄積抑制を伴う体重の増加抑制が確認されました。この結果から、ブラウティア菌は脂肪の蓄積を抑えて、肥満を予防できる可能性があることが明らかになりました。

高脂肪食負荷マウスは、肥満と共に 2 型糖尿病を発症することが知られているため、糖尿病に伴う指標を検討した結果、通常食マウスに比べて高脂肪食マウスで上昇していた血糖値と血中インスリン濃度が、ブラウティア菌の摂取により低下することが確認されました。さらに糖尿病の診断に使用されている HOMA-IR というインスリン抵抗性の指標においても、ブラウティア菌の摂取によるインスリン感受性の改善効果が確認されました。

報道解禁時間：日本時間 8 月 18 日（木）午後 6 時 ※必ず報道解禁時間以降に記事にしてください

メカニズムを解明する目的で、脂肪細胞を用いた培養系での脂肪蓄積の評価を行ったところ、ブラウティア菌の培養上清の作用により、細胞内の脂肪蓄積が抑制されたことから、ブラウティア菌から分泌される成分に実効物質が含まれていることが示唆されました。そこで、ゲノム情報やメタボローム、ラマン分析などを組み合わせたオミクス解析を実施したところ、ブラウティア菌は脂肪蓄積抑制効果があるオルニチン、アセチルコリン、S アデノシルメチオニンなどのユニークな物質を作り出していることが明らかになりました。加えて、アミロペクチンの蓄積やコハク酸、乳酸、酢酸の産生などを介して他の腸内細菌と協調的に働き、腸内環境を改善できる可能性があることも明らかにしました。以上の結果から、ブラウティア菌は脂肪組織などへの直接作用や腸内環境の改善によって、肥満及び糖尿病を改善する可能性がある有用細菌であることを新規に見出しました。

❖ 特記事項

本研究成果は、内閣府官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）及び厚生労働科学研究費補助金による「糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイオーム解析 AI の開発」と、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発）」と「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（食-腸-医をつなぐ生活習慣病の新規メカニズムの解明と腸内細菌叢やその代謝産物に着目した病態制御法の開発）」、「革新的先端研究開発支援事業（ヒトマイクロバイオーム研究開発支援拠点の形成）」の一環として得られたとともに、その他、厚生労働省、文部科学省、日本学術振興会、科学技術振興機構、新エネルギー・産業技術総合開発機構、東京大学、小野医学研究財団、キャノン財団からの助成を受けて行われました。

❖ 論文情報

論文タイトル：

Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota

著者：

Koji Hosomi, Mayu Saito, Jonguk Park, Haruka Murakami, Naoko Shibata, Masahiro Ando, Takahiro Nagatake, Kana Konishi, Harumi Ohno, Kumpei Tanisawa, Attayeb Mohsen, Yi-An Chen, Hitoshi Kawashima, Yayoi Natsume-Kitatani, Yoshimasa Oka, Hidenori Shimizu, Mari Furuta, Yoko Tojima, Kento Sawane, Azusa Saika, Saki Kondo, Yasunori Yonejima, Haruko Takeyama, Akira Matsutani, Kenji Mizuguchi, Motohiko Miyachi, Jun Kunisawa

掲載雑誌：

Nature Communications

ウェブサイト：<https://www.nature.com/ncomms/>

報道解禁時間：日本時間 8 月 18 日（木）午後 6 時 ※必ず報道解禁時間以降に記事にしてください

❖ 参考情報

1. NIBIOHN で構築した腸内細菌データベース「NIBIOHN JMD (Japan Microbiome Database)」のホームページ
ウェブサイト：<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>
2. 周南市、新南陽市民病院、NIBIOHN の 3 者連携協定に関するプレスリリース
ウェブサイト：<https://www.nibiohn.go.jp/information/nibio/2017/01/005023.html>

用語解説

腸内細菌：

ヒトや動物（マウスなど）の腸管には千種類以上の細菌が存在しており、腸内細菌と呼ばれています。腸内細菌は、私たちが摂取した食料成分の消化を助けたり、ビタミンを合成したりと私たちの健康と密接に関わっています。さらには、肥満や糖尿病を含む様々な疾患とも関わっていることが明らかになってきています。

ブラウティア菌：

Blautia 属に属する腸内細菌です。本研究では、Blautia 属の Blautia wexlerae 種の細菌を研究に供しました。

肥満：

BMI (Body Mass Index) はボディマス指数と呼ばれ、体重と身長から算出される肥満度を表す体格指数です。計算式は $BMI = \text{体重 (kg)} \div (\text{身長 (m)})^2$ です。日本肥満学会の基準では BMI が 18.5 以上 25 未満を普通体重、25 以上を肥満としています。世界保健機関 (WHO) の基準では、25 以上 30 未満は前肥満、30 以上を肥満としています。本研究では日本肥満学会の基準に基づいて、BMI 25 以上を肥満と定義しています。

2 型糖尿病：

遺伝的要因等によるインスリン分泌能低下に、生活習慣の変化（運動不足や食べ過ぎなど）などの環境的要因に伴うインスリン抵抗性が加わることで発症する糖尿病で、最近では腸内細菌との関わりも注目されています。糖尿病の中で最も多いタイプで、一般に中高年で発症します。

オルニチン：

アミノ酸の 1 種で、オルニチン回路（尿素回路ともいう）によるアンモニアの分解に関わることで、エネルギー産生を円滑にします。また、研究レベルでは脂質代謝を促進する可能性が報告されています。

アセチルコリン：

神経伝達物質の 1 つで、自律神経や運動神経で働き、腸管では蠕動運動の制御などに関わっています。また、アセチルコリンの受容体は免疫細胞にも発現しており、炎症を抑制する働きがあります。医薬品としても承認されています。

S アデノシルメチオニン：

アミノ酸の一種であるメチオニンを原料に作られる物質で、生命活動に必須なメチル基のドナー

報道解禁時間：日本時間 8 月 18 日（木）午後 6 時 ※必ず報道解禁時間以降に記事にしてください

としての機能を担っています。海外では栄養サプリメントや処方薬として販売されており、うつ病や肝疾患などに対する効果があるとされています。また、研究レベルではインスリン抵抗性を減らす働きなども報告されています。

❖ 医薬基盤・健康・栄養研究所について

2015 年 4 月 1 日に医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所が統合し、設立されました。本研究所は、メディカルサイエンスからヘルスサイエンスまでの幅広い研究を特長としており、我が国における科学技術の水準の向上を通じた国民経済の健全な発展その他の公益に資するため、研究開発の最大限の成果を確保することを目的とした国立研究開発法人として位置づけられています。

ウェブサイト：<https://www.nibiohn.go.jp/>

本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）

ヘルス・メディカル連携研究センター／ワクチン・アジュバント研究センター センター長

國澤 純（くにさわ じゅん）

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8

TEL: 072-641-9871; FAX: 072-641-9872

E-mail: kunisawa※nibiohn.go.jp（※に@を入力して送信願います）

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 研究支援部研究支援課

TEL: 072-641-9803

E-mail: shien-div※nibiohn.go.jp（※に@を入力して送信願います）

<共同研究機関>

早稲田大学広報室広報課

TEL: 03-3202-5454

E-mail: koho※list.waseda.jp（※に@を入力して送信願います）

Noster 株式会社

広報担当 久 景子（ひさ けいこ）

TEL: 075-921-5303

E-mail: k.hisa※noster.inc（※に@を入力して送信願います）