

腸内環境変化と宿主エネルギー代謝制御

東京農工大学 大学院農学研究院 食品機能学研究室
宮本 潤基

<背景・目的>

近年の腸内細菌研究の発展に伴い、様々な病態と腸内細菌の変化が密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされ始めている。その中で、当研究室は独自に食-腸内環境-宿主の生体恒常性維持における相互関連に着目し、食由来腸内細菌代謝物群が宿主側の受容体を介して、様々な生体調節機能を有することを明らかにしてきた。特に、最近では、腸内細菌の主要な代謝物である短鎖脂肪酸が母体連関によるエネルギー代謝制御機構の解明 (Kimura[#] and Miyamoto[#] et al., *Science*, 2020) や栄養飢餓時における腸内細菌の変化と宿主エネルギー代謝へ及ぼす影響 (Miyamoto et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019) を明らかにしてきた。また、食用油を構成する脂肪酸の質や量が宿主のエネルギー代謝制御破綻と腸内細菌へ影響を及ぼすことに着目し、食用油由来の腸内細菌代謝物群が腸内分泌系を介した抗肥満作用を示すことを明らかにした (Miyamoto et al., *Nature commun.* 2019)。その過程で、腸管ホルモンの一種で、インクレチンである GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の作用に着目した結果、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは高脂肪誘導性肥満に対し抵抗性を示す可能性が示唆された。GLP-1 受容体作動薬は既に II 型糖尿病患者や肥満症患者の治療薬としても広く使用されている薬剤であるにもかかわらず、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは高脂肪食誘導性肥満モデルに対して痩身の表現型を示すという非常に興味深い現象が確認されている。本研究では、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスが高脂肪食誘導性肥満モデルに対して抵抗性を示すことに着目し、肥満時における野生型と GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスの腸内細菌が及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。すなわち、肥満者に対して GLP-1 受容体作動薬が抗肥満作用を示す、一方、その受容体欠損マウスでも肥満抵抗性を示すという、エネルギー代謝異常に対して相反する作用が明らかにされた。そこで、本研究では、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスが高脂肪食誘導性肥満モデルに対して抵抗性を示すことに着目し、腸内細菌変化が GLP-1 シグナルに及ぼす影響を腸内細菌学の観点から明らかにすることを目的とし、腸内細菌を標的とした肥満・糖尿病などエネルギー代謝異常に対する新たな治療的知見及び新薬開発を目指した基礎研究成果の提供を目的とする。

<方法>

GLP-1 受容体遺伝子欠損マウス (*Glp1r*^{-/-}) と C57BL/6J マウス (野生型、WT) を用いて高脂肪食負荷試験を実施した。高脂肪食負荷期間中は経過的に体重を測定し、解剖後、GLP-1 分泌量と 16S rRNA シークエンス解析によって腸内細菌を検討した。また、高脂肪食負荷期間中に抗生剤を投与することで、疑似的な無菌環境を作成し、高脂肪食誘導性肥満に及ぼす影響を評価した。

<結果>

GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスと C57BL/6J マウスに対する高脂肪食負荷試験の結果、C57BL/6J マウスは体重増加する一方、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは体重増加に対して抵抗性を示した (図 1)。体重増加の結果と同様に、白色脂肪組織や肝臓などの代謝関連臓器の重量もまた、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは低値を示した。一方、GLP-1 分泌は GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスと C57BL/6J マウスの間に顕著な差は観察されなかった (図 1)。

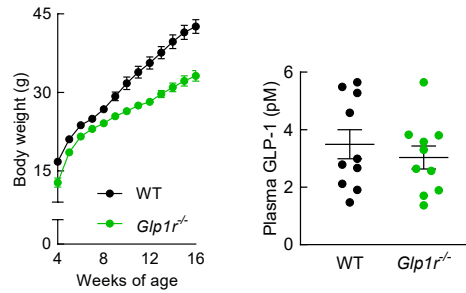


図1. 高脂肪食誘導性肥満

次に高脂肪食負荷時における GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスと C57BL/6J マウスの腸内細菌解析を実施した。その結果、門レベルでの腸内細菌の構成には大きな変化は観察されなかったが、主成分分析によって、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスと C57BL/6J マウスの間に劇的な構成変化が確認された (図 2)。

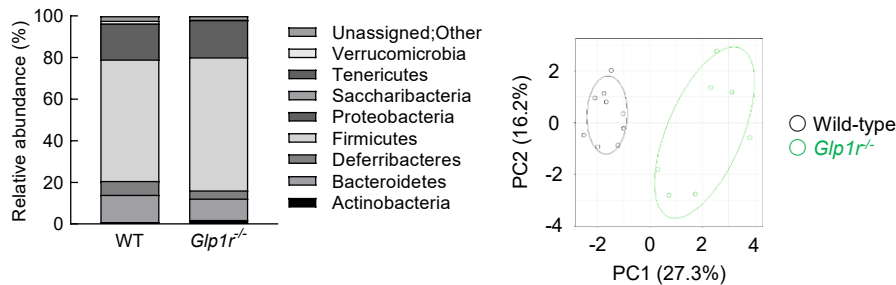


図2. 腸内細菌変化

高脂肪食負荷時における腸内細菌の構成に劇的な変化が観察されたことから、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスと C57BL/6J マウスの体重差に腸内細菌が関与することが示唆されたため、高脂肪食負荷期間中に抗生物質 (4Abx.: ampicillin, neomycin, metronidazole, and vancomycin) を自由飲水で投与することで、疑似的な無菌環境における影響を評価した。その結果、C57BL/6J マウスに抗生物質を処置することで、高脂肪食負荷による体重増加が抑制された一方、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは抗生物質処置による体重増加に影響を及ぼさなかった (図 3)。

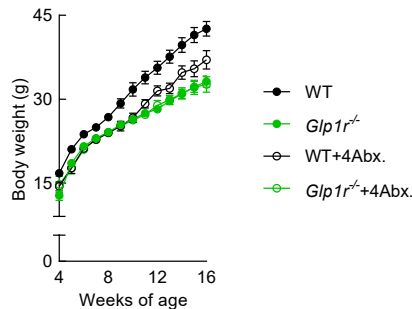


図3. 高脂肪食誘導性肥満に及ぼす腸内細菌の影響

< 考察 >

GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは高脂肪食負荷誘導性肥満モデルに対して抵抗性を示すことを明らかにした。従来、GLP-1 作動薬は肥満などの代謝性疾患に対する抗肥満薬として用いられているにも関わらず、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスは肥満抵抗性を示すという相反的な結果が観察されている。リガンドである GLP-1 分泌には影響が観察されなかったことから、GLP-1 シグナルの欠損が何らかの代謝系・内分泌系に影響を及ぼす結果、成獣期における肥満抵抗性を示した可能性が示唆された。また、両群における腸内細菌の解析を検討した結果、GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスと C57BL/6J マウスの間で顕著な変化が観察されたが、抗生物質投与による体重増加には影響を及ぼさなかったことから、宿主側の代謝変化に起因した腸内細菌の構成変化である可能性が示唆された。

GLP-1 受容体遺伝子欠損マウスにおける肥満抵抗性の原因は不明なままであるが、図 1 の体重推移の結果が示すように、高脂肪食負荷を実施する 4 週齢の段階で、既に有意な体重差を示すことが確認されている。

すなわち、胎児期や乳幼児期における成長の遅滞が関与する可能性も推察される。すなわち、高脂肪食負荷による肥満抵抗性は、高脂肪食を摂取することでの体重を増加することが出来ず、体重の低値＝発達・成長遅滞が生じている可能性も考えられる。今後、GLP-1 シグナルを介した胎児期や乳幼児期における影響などにも着目し、更なる検討を進める必要がある。

<謝辞>

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財団法人 アステラス病態代謝研究会および、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

<業績>

Nishida[#] and Miyamoto[#] et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021. 557: 48-54.

Nishida et al. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(10): 5562*.

#Contribution equally 1st author

*Corresponding author