食のリスクコミュニケーション・フォーラム2025
@東京大学農学部フードサイエンス棟中島董一郎記念ホール

# 食由来腸内細菌代謝物と肥満・免疫制御

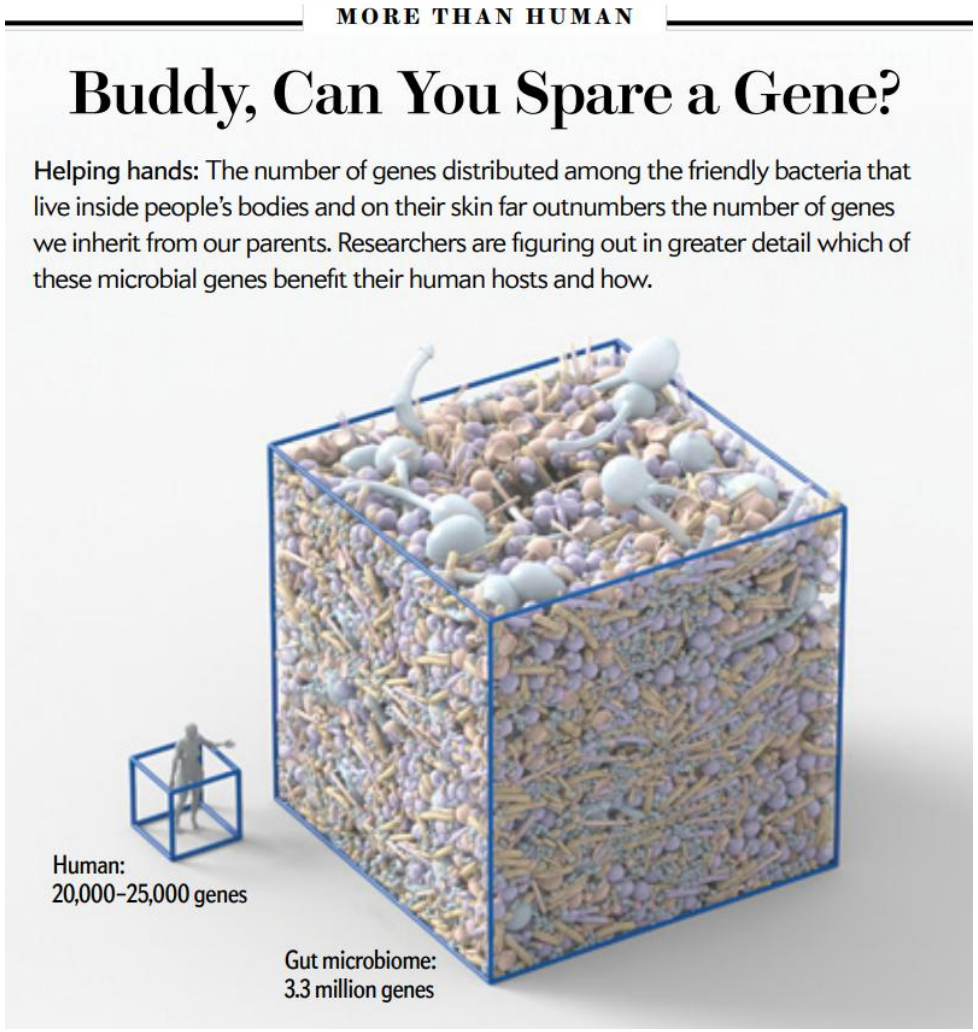
2025年10月19日
東京農工大学
大学院農学研究院　応用生命化学部門
准教授　宮本潤基

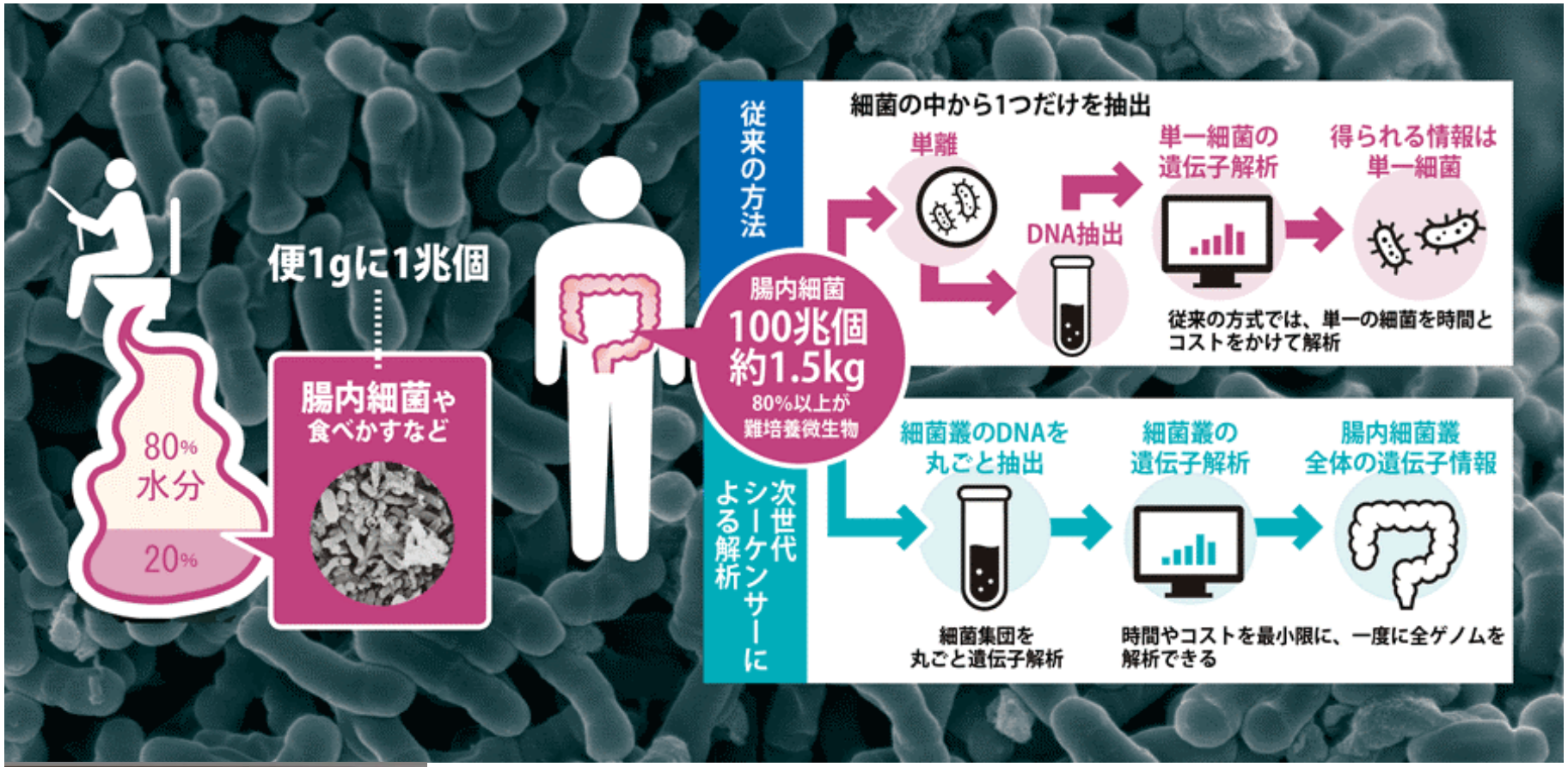
https://tarzanweb.jp/post-273458

TUAT 国立大学法人 東京農工大学
Tokyo University of Agriculture and Technology

# 腸内細菌

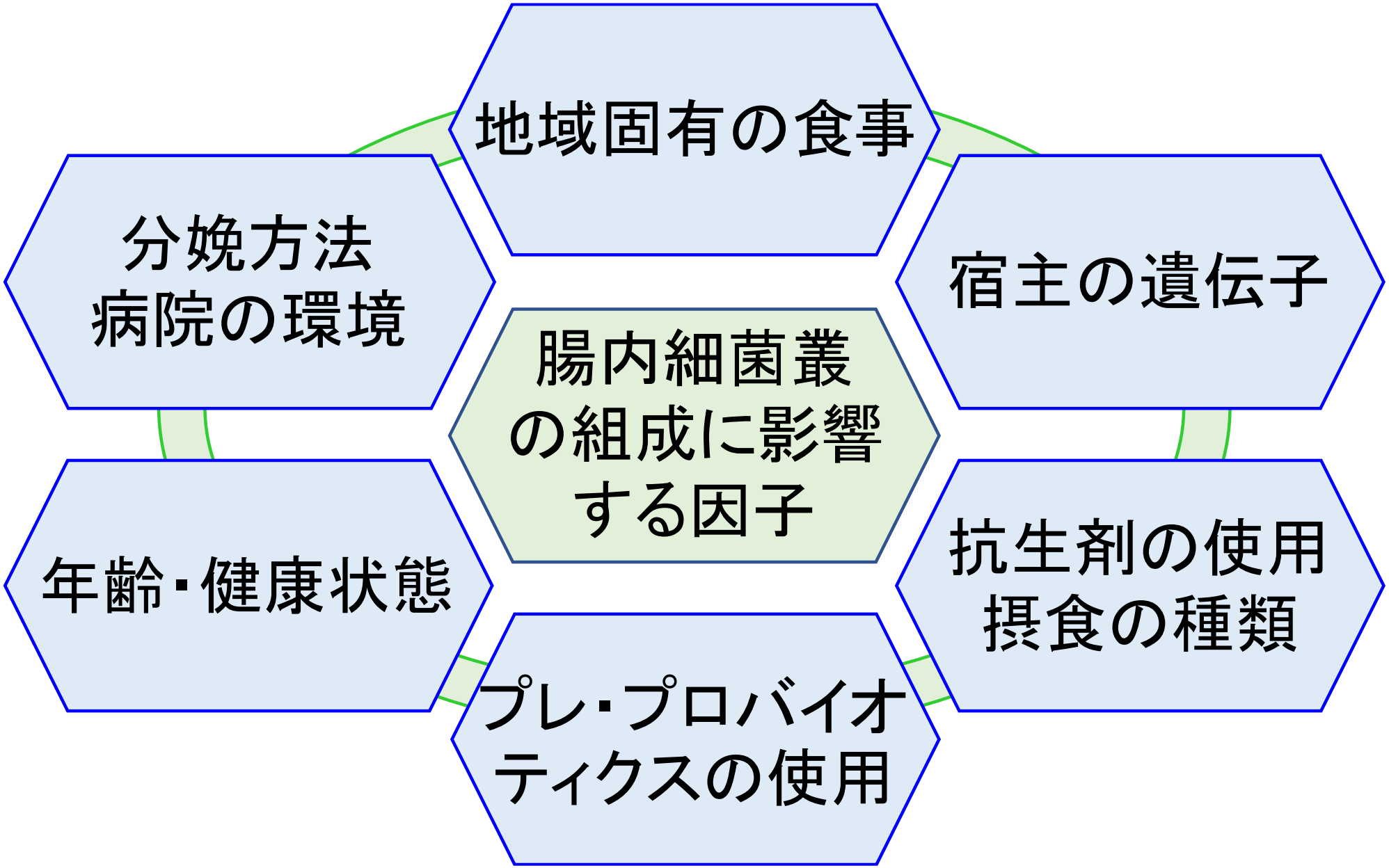
ヒトや動物の腸の内部に生息している細菌。
ヒトでは約1000種類、100兆-1000兆個が生息し、1.5kg-2kgの重量になる。



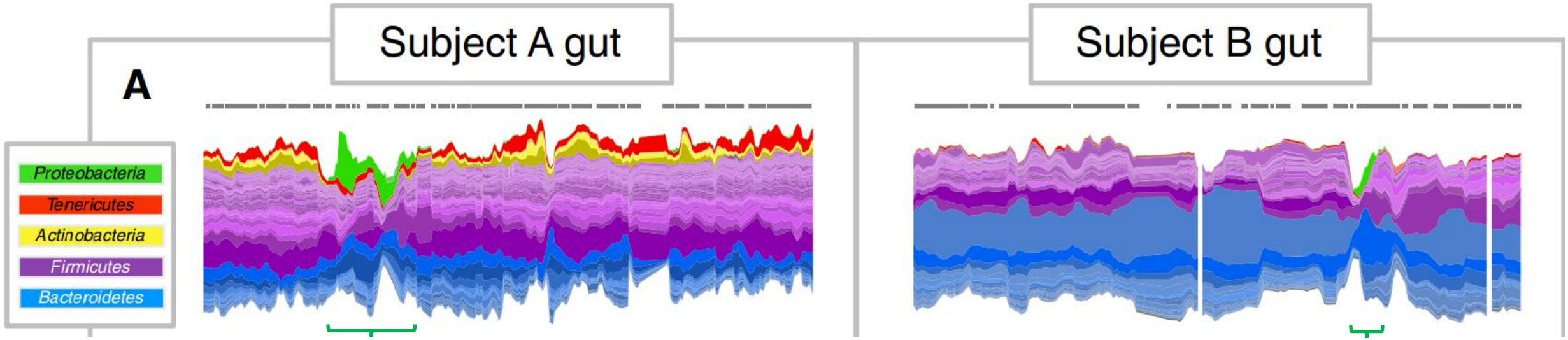

American Society for Microbiology
(https://asm.org/)

# 腸内細菌の構成に影響する因子



# ライフスタイルの変化によって腸内細菌が変動

1年間毎日便を採取し、腸内細菌を解析

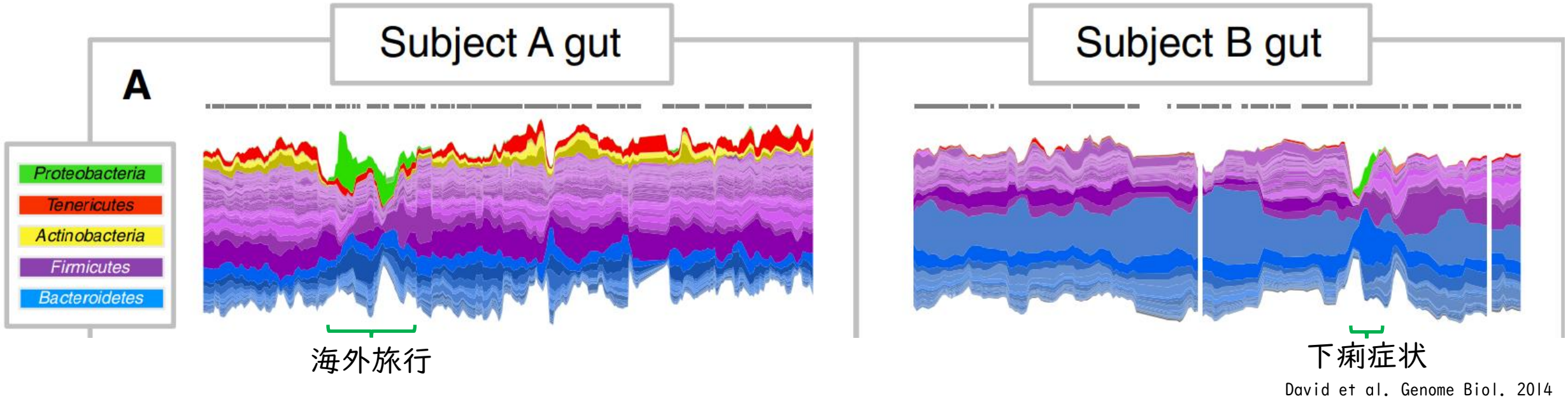



David et al. Genome Biol. 2014

- 1年間を通して、比較的安定した（被験者固有）腸内細菌の構成を維持する

# ライフスタイルの変化によって腸内細菌が変動

1年間毎日便を採取し、腸内細菌を解析




David et al. Genome Biol. 2014

- 1年間を通して、比較的安定した（被験者固有）腸内細菌の構成を維持する
- 旅行に出かけると生活圏の影響を受けるが、すぐに腸内細菌の構成は安定し、帰宅後、2週間程度で元の構成に戻る
- 病気（下痢症状）になって構成は変化し、病気が改善すると元の構成に戻る

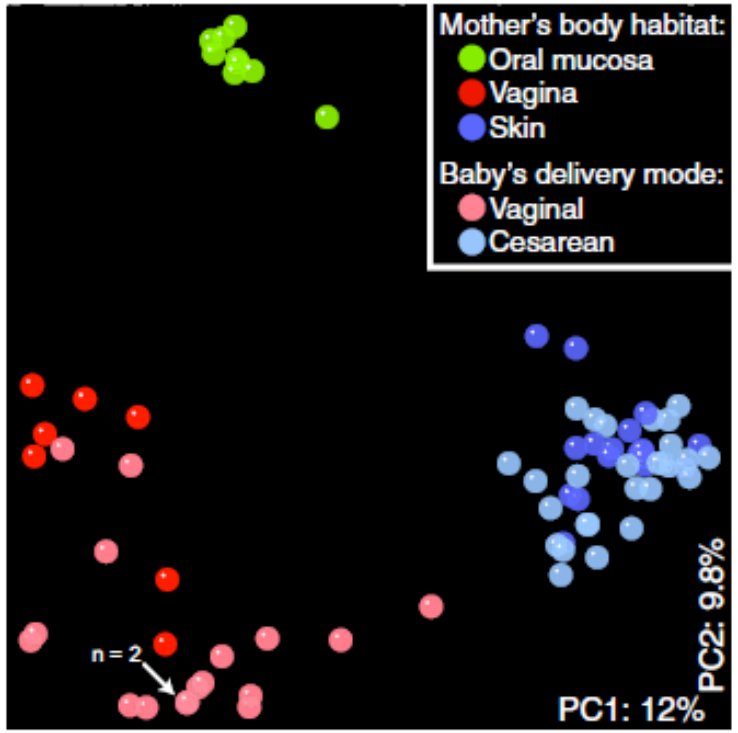
**我々の生活環境変化と腸内細菌の構成は表裏一体**

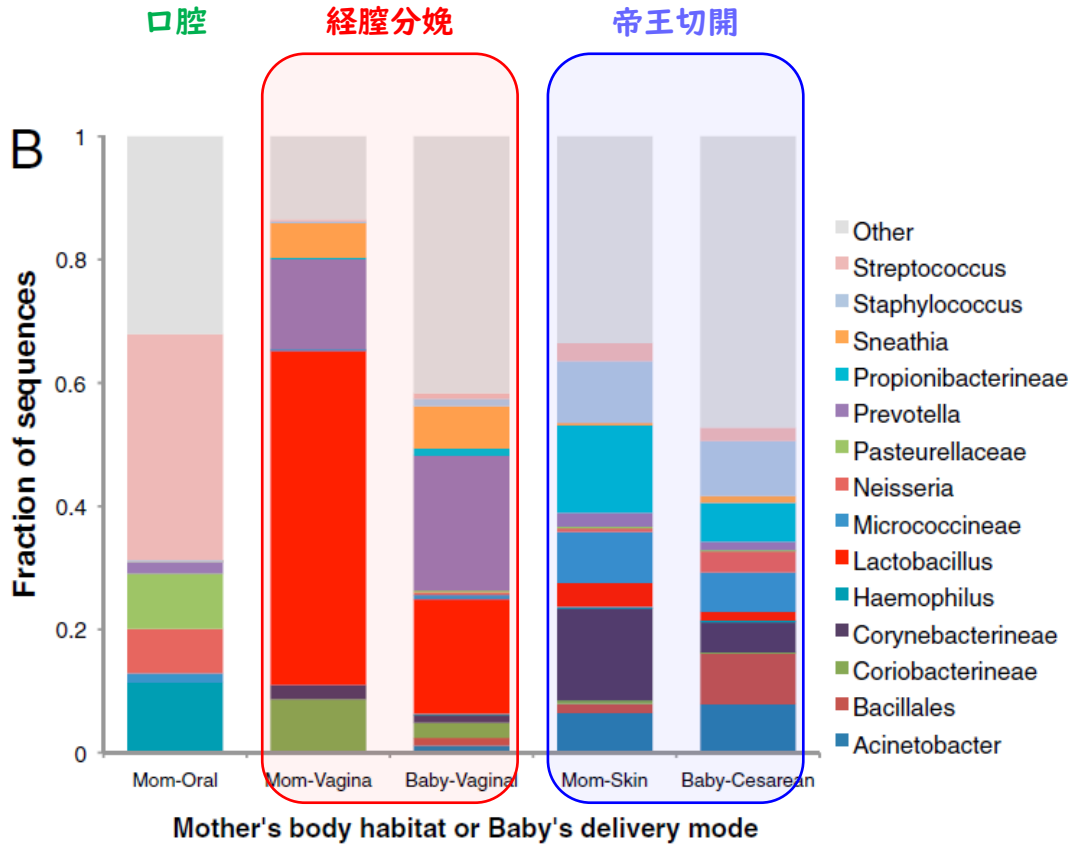
# 腸内細菌（子宮内無菌仮説）

## 分娩方法と腸内細菌の定着

経腟分娩
（自然分娩）

帝王切開出産



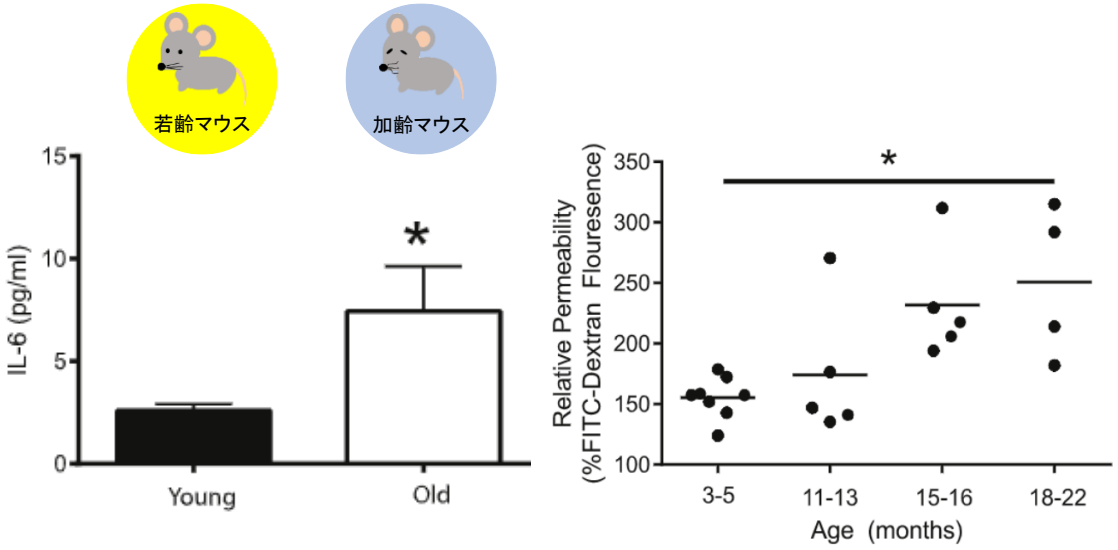

Dominguez-Bello *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010

分娩方法の違いが、
生後のアレルギー疾患（Dominguez-Bello et al., *Nat Med.* 2016）
自閉症などの精神疾患（Kim et al., *Nature.* 2017）の発症に関与

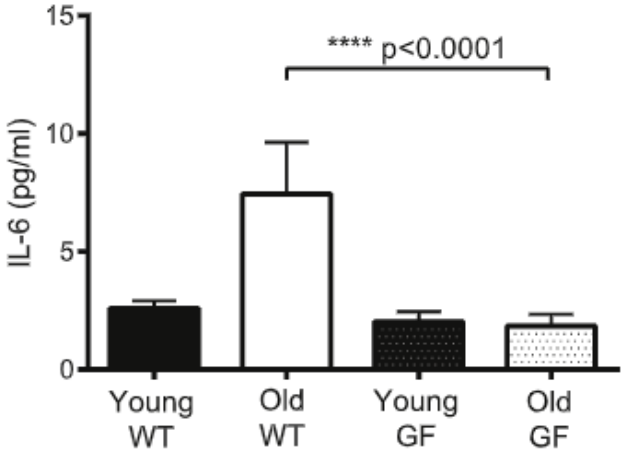
分娩方法の違いによる腸内細菌叢の変化により、産後すぐに定着した腸内細菌叢が子供の免疫発達の遅延に寄与する可能性

# 腸内細菌とinflammaging

**加齢：**
腸内細菌の破綻（Dysbiosis）
生体内の免疫系の低下

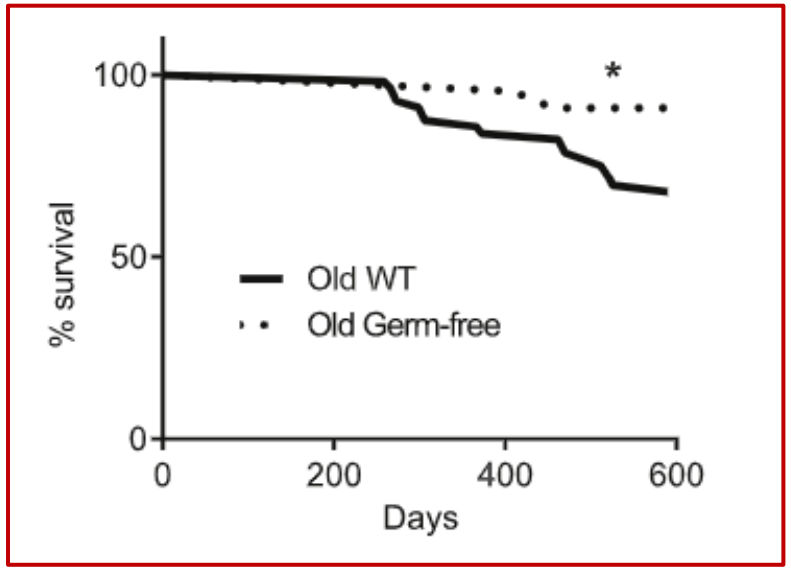



＜Inflammaging＞
加齢により炎症マーカーの増加
腸管透過性の亢進




GF；無菌マウス
（腸内細菌が存在しない）

腸内細菌が炎症に関与？
腸内細菌が寿命を制御？



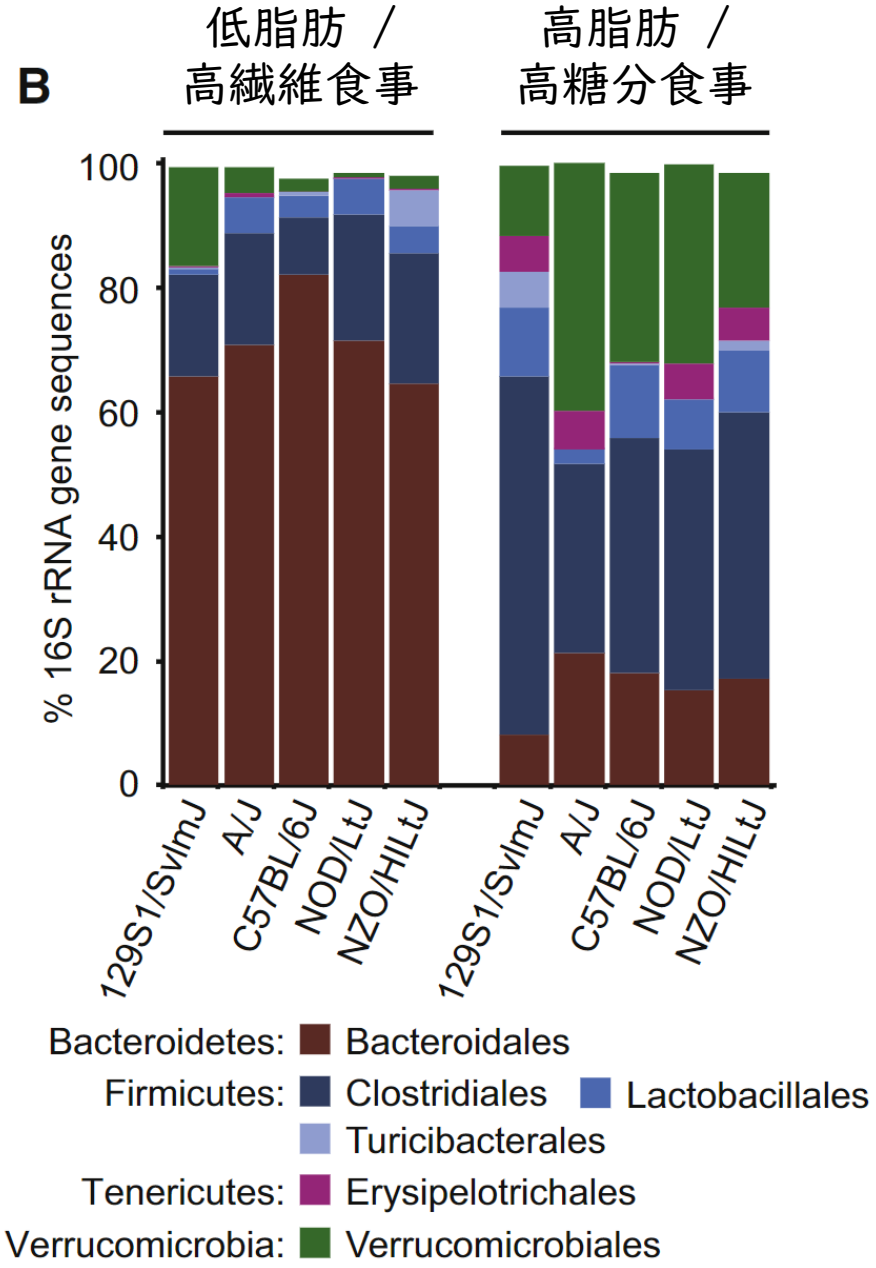

Thevaranjan et al. Cell Host Microbe. 2017

# 腸内細菌を変えるのは遺伝子よりも食事

| エンテロタイプ | 米国，中国<br>デンマークなど | 中南米の<br>一部の国 | 日本<br>スウェーデンなど |
|---|---|---|---|
| 1. *Ruminococcus*<br>ルミノコックス | | | 90 |
| 2. *Bacteroides*<br>バクテロイデス | 70～90 | | |
| 3. *Prevotella*<br>プレヴォテラ | | 90 | |
| 食事の傾向 | 高タンパク質<br>高脂肪・低炭水化物 | 高炭水化物<br>低タンパク質 | 中間型 |

Arumugam et al. Nature. 2011

# 腸内細菌を変えるのは遺伝子よりも食事




腸内細菌叢の構成は、（遺伝型ではなく）
食事による影響によって大きく変化する

私たちが日々、食べる食事によって
腸内細菌叢の構成は決定する

Carmody et al., Cell Host Microbe. 2015

# 薬が効く人？効かない人？

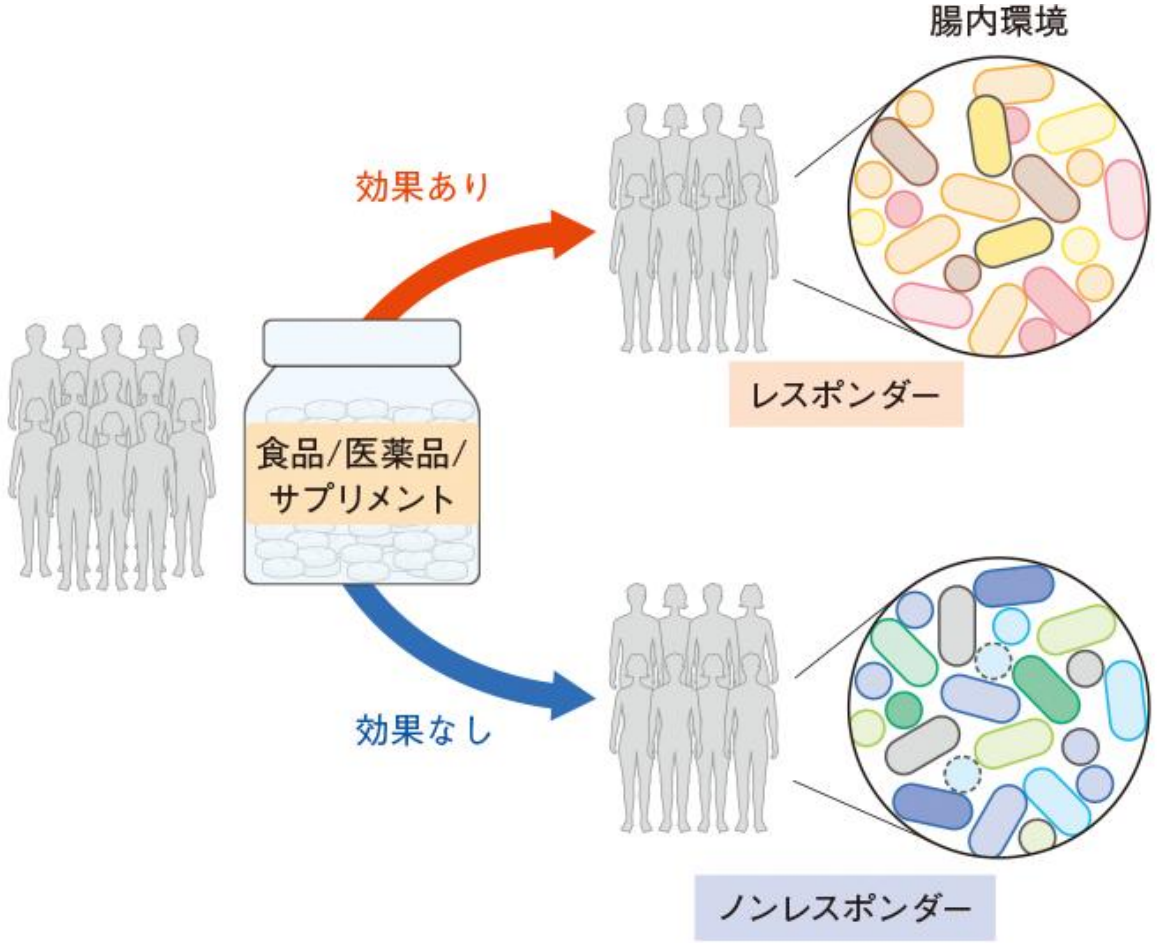


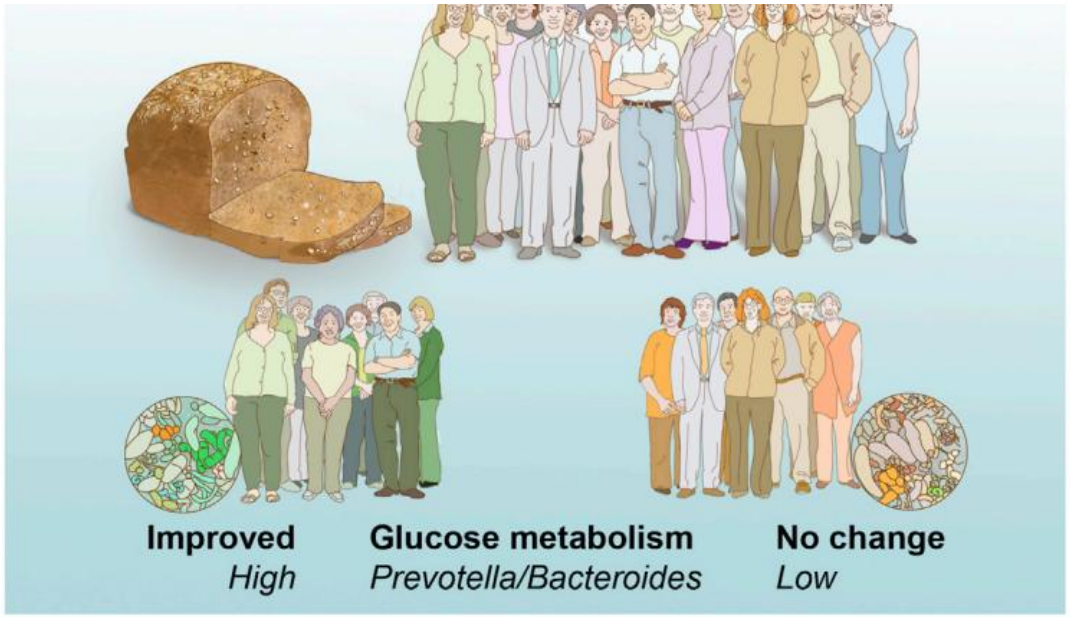

**図2　腸内環境にもとづくレスポンダー・ノンレスポンダーの概要**

食品や飲料，サプリメントや医薬品などの摂取物の効果を得られるヒトをレスポンダー，得られないヒトをノンレスポンダーとよぶ．腸内環境は個々人によって差異があるため，摂取物の効果が腸内環境を介して発揮される場合，その効果は腸内環境のタイプに依存する．

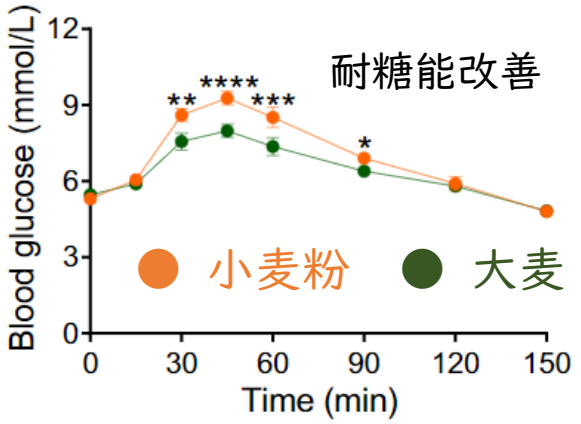
実験医学 2020年11月号 Vol.38 No.18

# 薬が効く人？効かない人？

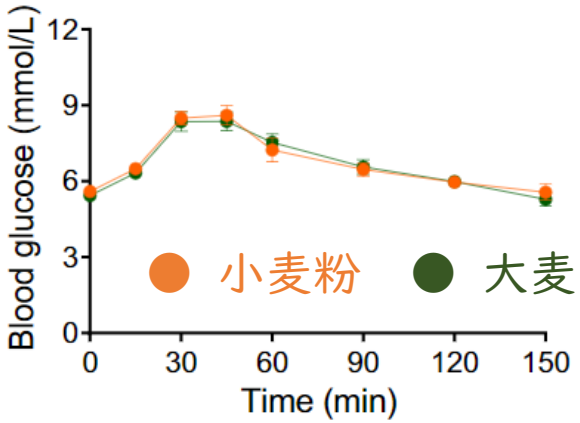
**大麦のセカンドミール効果**
(Kovatcheva-Datchary et al. Cell Metab. 2015)



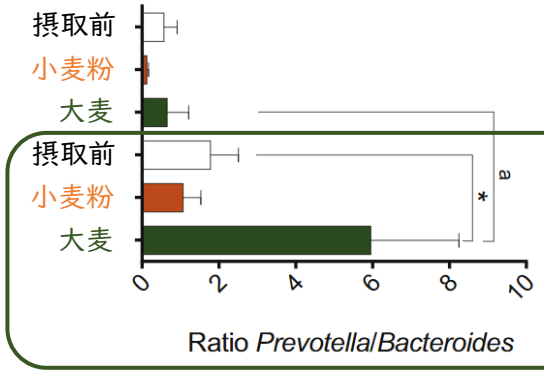

効果があるヒト




効果がないヒト




その作用の違いは何に依存する？




効果があるヒトの腸内細菌叢

食品：エクオール（大豆イソフラボン）
医薬品：抗PD-1抗体、メトホルミン

個人の腸内細菌叢の構成に依存して、
生理作用の強弱に変化が生じる

# 腸内細菌と疾患


肥満・II型糖尿病
動脈硬化
肝臓がん
腎臓病

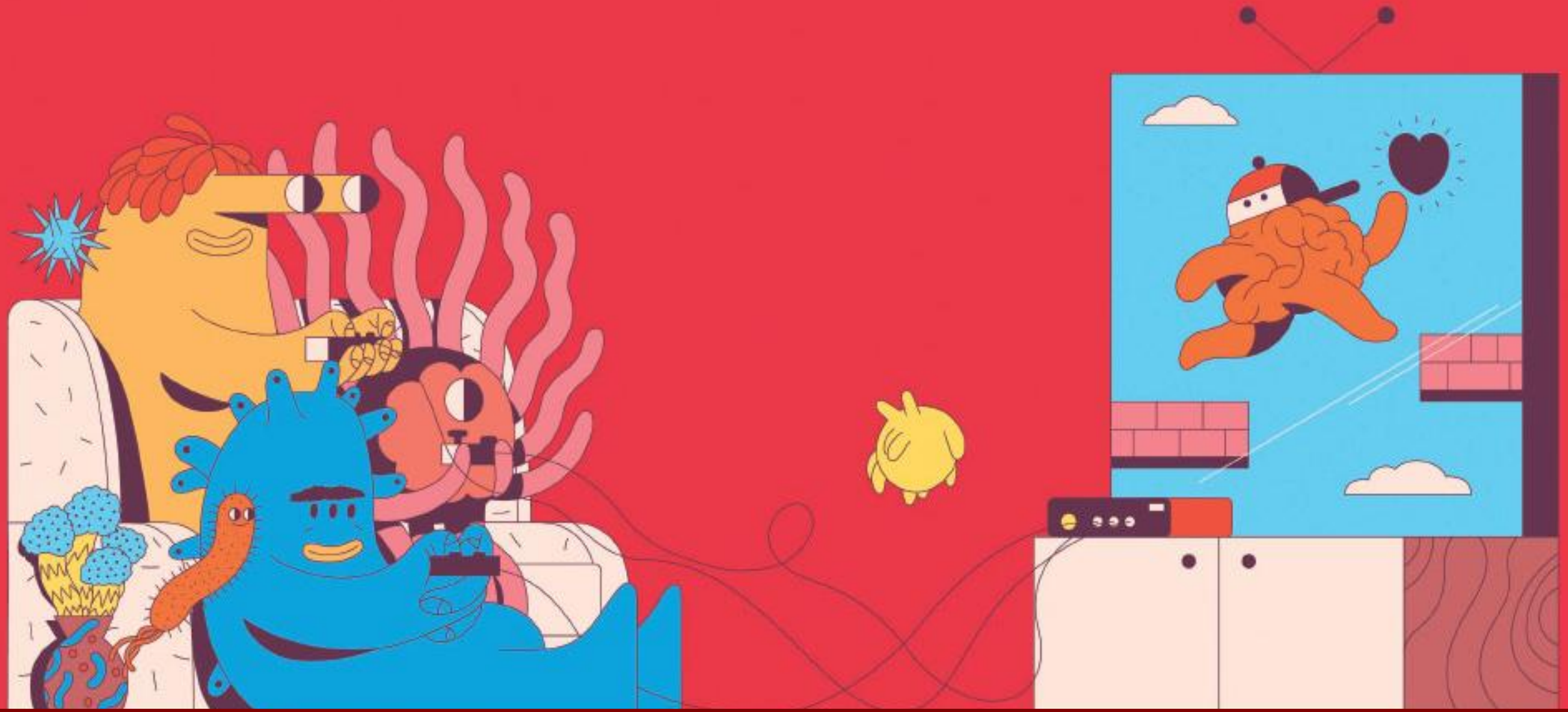
脳の発達
自閉症
うつ病

関節リュウマチ
I型糖尿病
多発性硬化症

便秘・下痢
炎症性腸疾患
大腸がん
セリアック病

睡眠障害
HIV

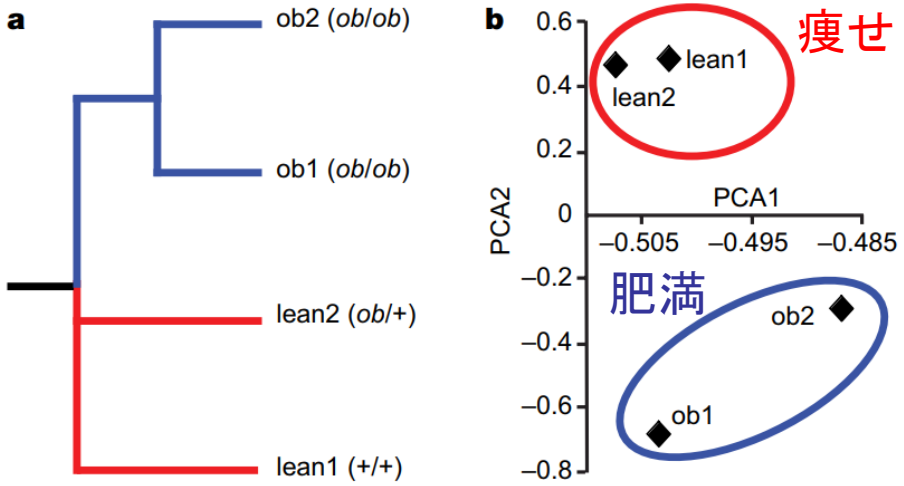
皮膚炎
アレルギー
喘息
感染症
COVID-19（?）

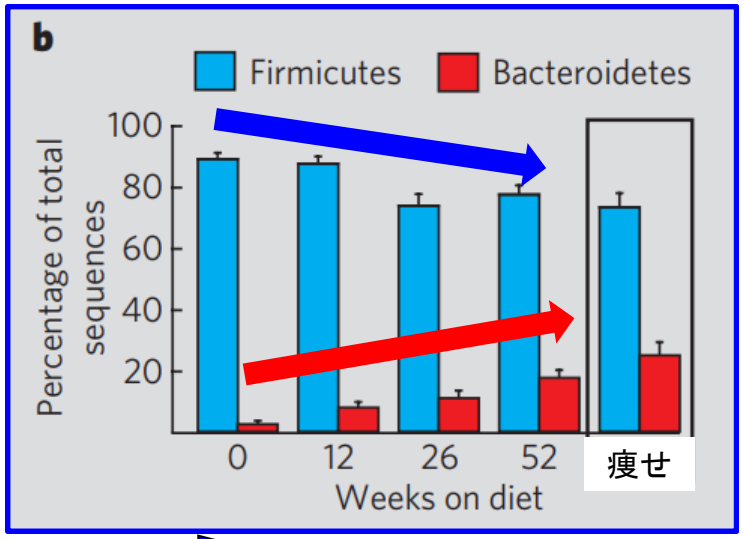


How gut microbes could drive brain disorders腸内細菌はどのように脳を変えるのか
微生物が脳に影響を及ぼす仕組みを解明する研究が始めっている。これはパーキンソン病などの疾患の治療のカギとなる可能性がある。
（Natureダイジェスト, 2021-02-04）

# 腸内細菌と肥満

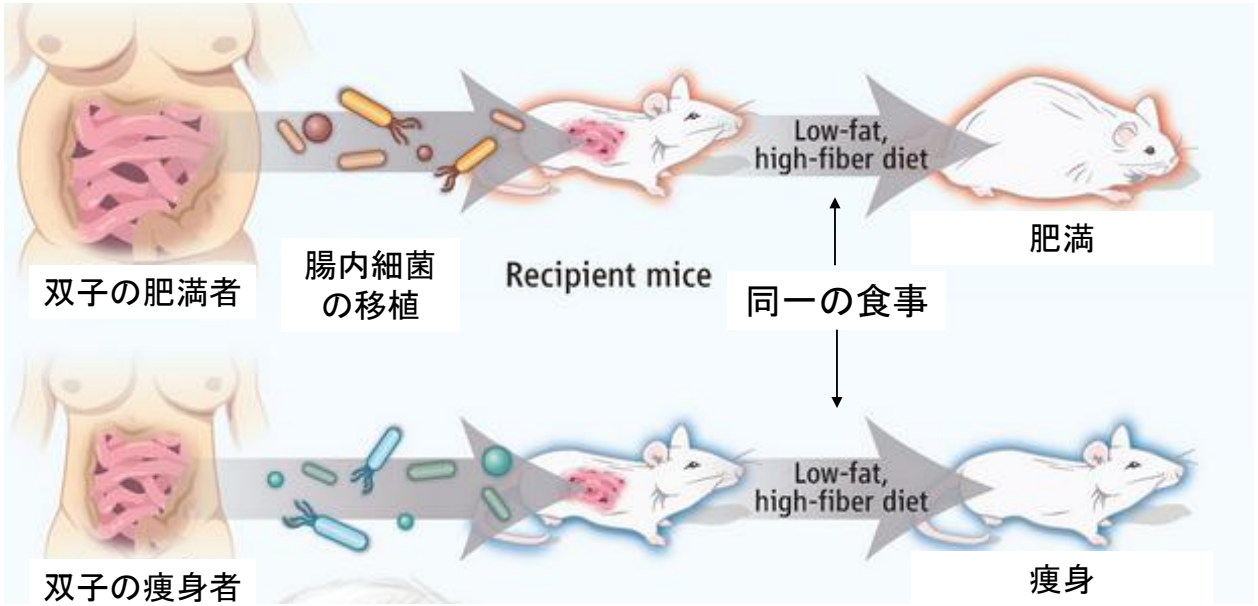

Nature. 444 (7122). 2006




肥満症状：重症　　軽症

食事療法



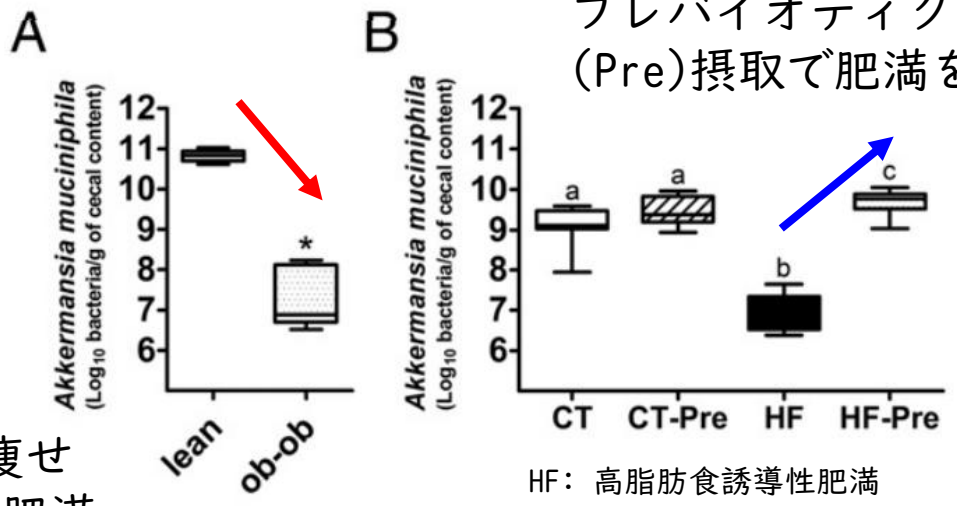

Ridaura et al. Science. 2013

痩身者と肥満者で腸内細菌の構成が異なる（F/B比の増加）

肥満者の腸内細菌を移植したマウスは、ヒトの遺伝的背景に関係なく、肥満症状を呈する

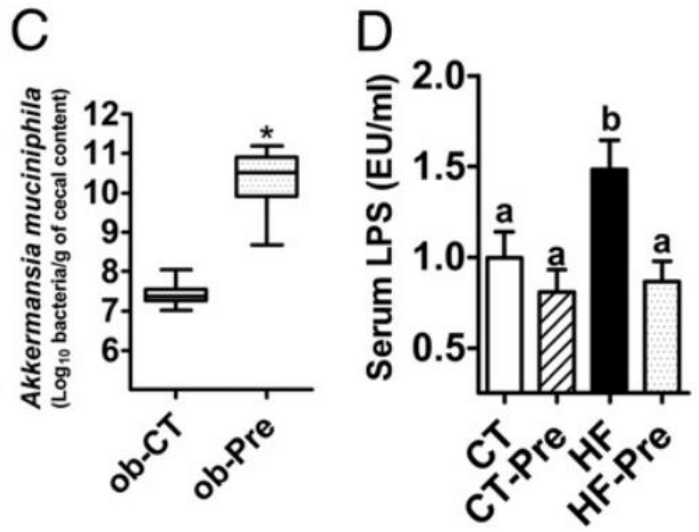
# 腸内細菌と肥満

プレバイオティクス
(Pre)摂取で肥満を改善

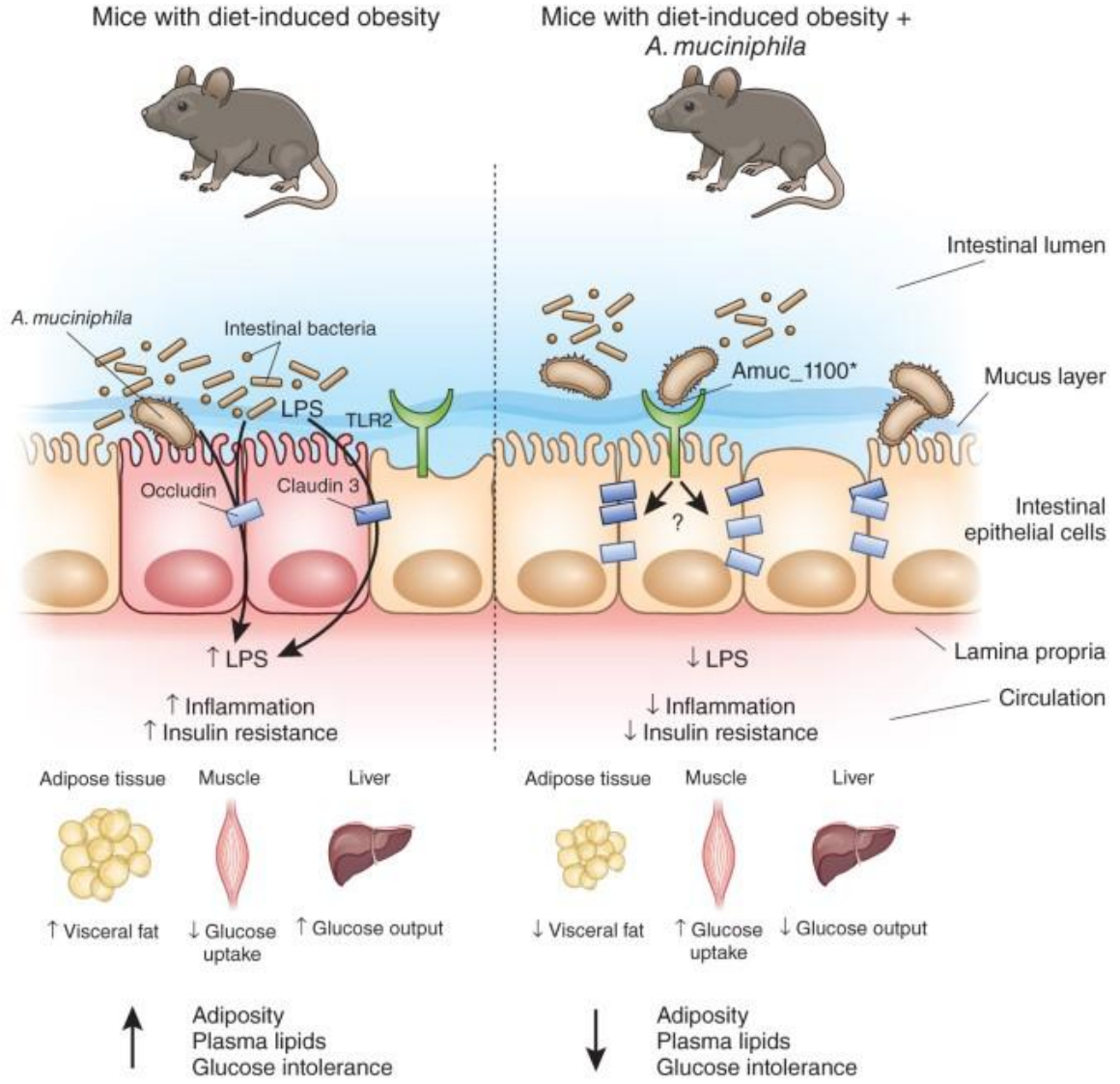



Lean；痩せ
Ob-Ob；肥満

HF：高脂肪食誘導性肥満




Everard et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013




Plovier et al. Nat Med. 2019

肥満になると減少する腸内細菌 → *Akkermansia muciniphila*

# 腸内細菌と肥満

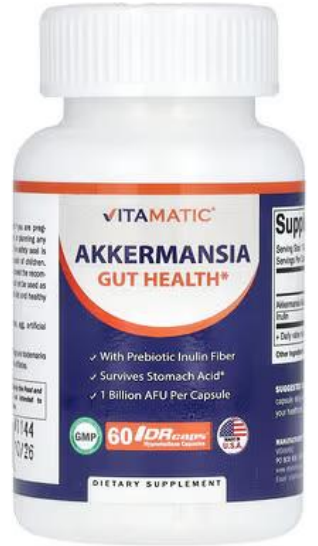
nature medicine

LETTERS

https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2

## Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study

Clara Depommier[1,9], Amandine Everard[1,9], Céline Druart[1], Hubert Plovier[1], Matthias Van Hul[1], Sara Vieira-Silva[2,3], Gwen Falony[2,3], Jeroen Raes[2,3], Dominique Maiter[4,5], Nathalie M. Delzenne[6], Marie de Barsy[4,5,10], Audrey Loumaye[4,5,10], Michel P. Hermans[4,5,10], Jean-Paul Thissen[4,5,10], Willem M. de Vos[7,8,10] and Patrice D. Cani[1*]

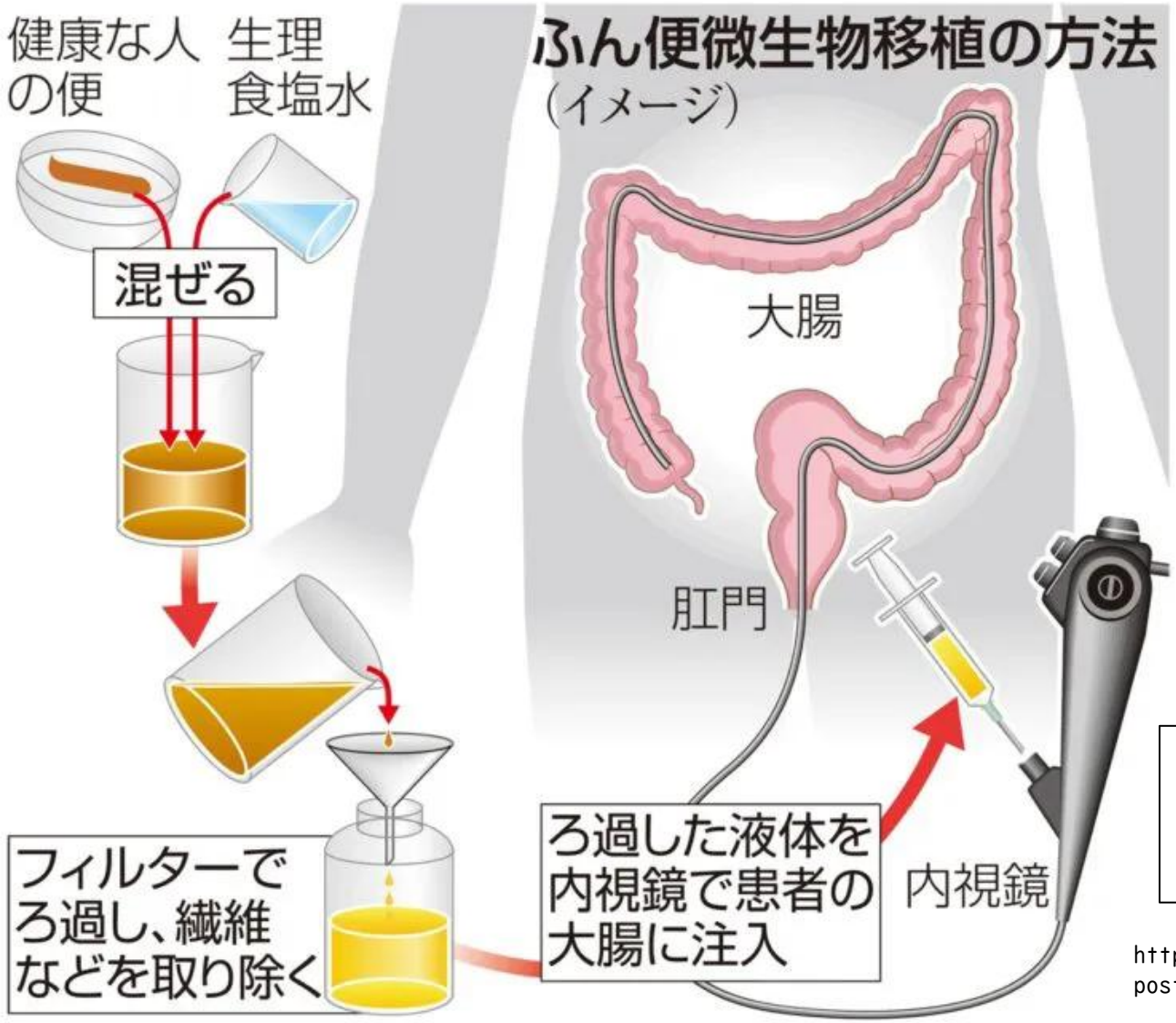




*Akkermansia muciniphila*の投与が、
ヒト肥満者に対しても、一定の効果を示唆

⇨ **肥満抑制作用を付与した新規プロバイオティクス**

# 腸内細菌の臨床応用

## 糞便移植（FMT; Fecal Microbiota Transplantation）



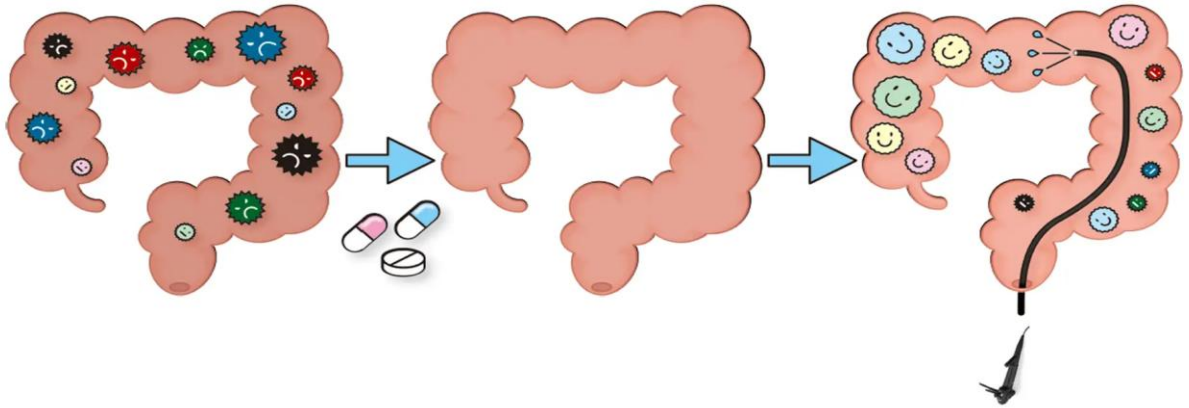

https://www.news-postseven.com/archives/20211108_1704192.html/3

# 腸内細菌の臨床応用

## 糞便移植 (FMT; Fecal Microbiota Transplantation)

順天堂大学
Juntendo University

① 乱れた腸内細菌叢　②3種抗菌剤内服で腸内をリセット　③大腸内視鏡による便移



JUNTENDO News&Events
ニュース&イベント

2025.04.30 (WED)　順天堂大学について　研究活動　メディアの方へ　企業・研究者の方へ　医学部　医学研究科

### 潰瘍性大腸炎に対する腸内細菌移植療法“良いドナーの条件”と“ドナーと患者の相性”を解明

～ 新規治療「腸内細菌療法」の確立に向けて ～

順天堂大学 大学院医学研究科腸内細菌療法リサーチセンターの石川大 センター長、医学部消化器内科学講座の永原章仁 教授、とメタジェンセラピューティクス株式会社の山田拓司 最高科学顧問らによる研究グループは、潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis：UC）の新たな治療法として注目されている「腸内細菌叢移植療法（Fecal Microbiota Transplantation：FMT）」について、治療効果およびその効果に関与する「良いドナー」の条件、ならびに患者とドナーの腸内細菌叢*1のマッチングの重要性を明らかにしました。潰瘍性大腸炎は、原因不明の慢性炎症性腸疾患であり、厚生労働省指定の難病です。その発症には腸内免疫と腸内細菌叢のバランス異常が関係しているとされてお

## 潰瘍性大腸炎の治療に活用


## 海外では公的な治療法に

- フェリング・ファーマシューティカルズが米食品医薬品局（FDA）から承認取得
- オーストラリアの規制当局が糞便治療を正式に認可

## 日本でドナー募る

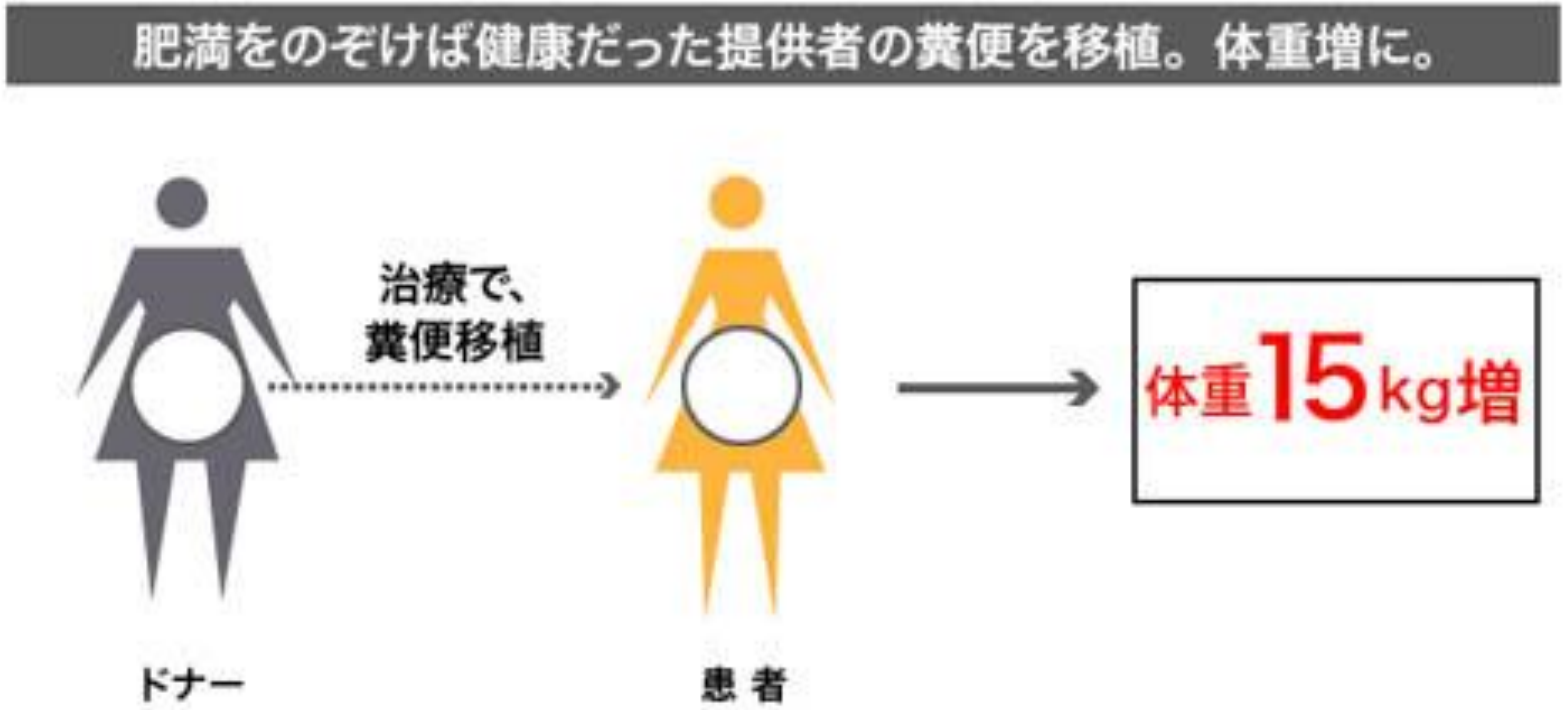
メタジェンセラピューティクス

腸内フローラ検査を通った人のうんちを採取し、治療や創薬に

グラフィックス　輪野由子

TUAT

# 腸内細菌の臨床応用

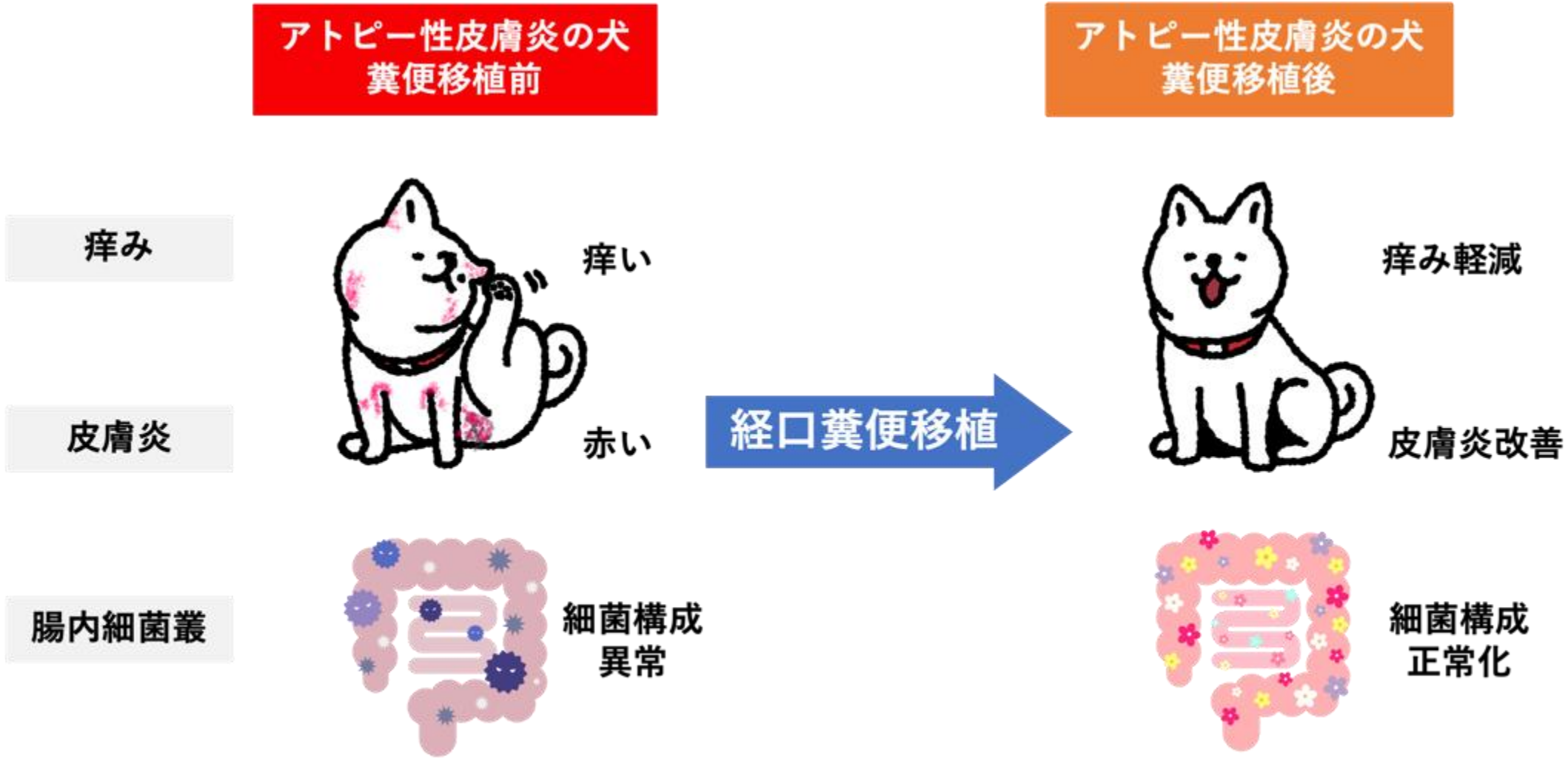



移植する便を提供した人（ドナー）に肥満傾向があったところ、移植後に移植を受けた患者（レシピエント）が、偽膜性腸炎は治ったものの、太り始めた

Alang et al. Open Forum Infect Dis. 2015

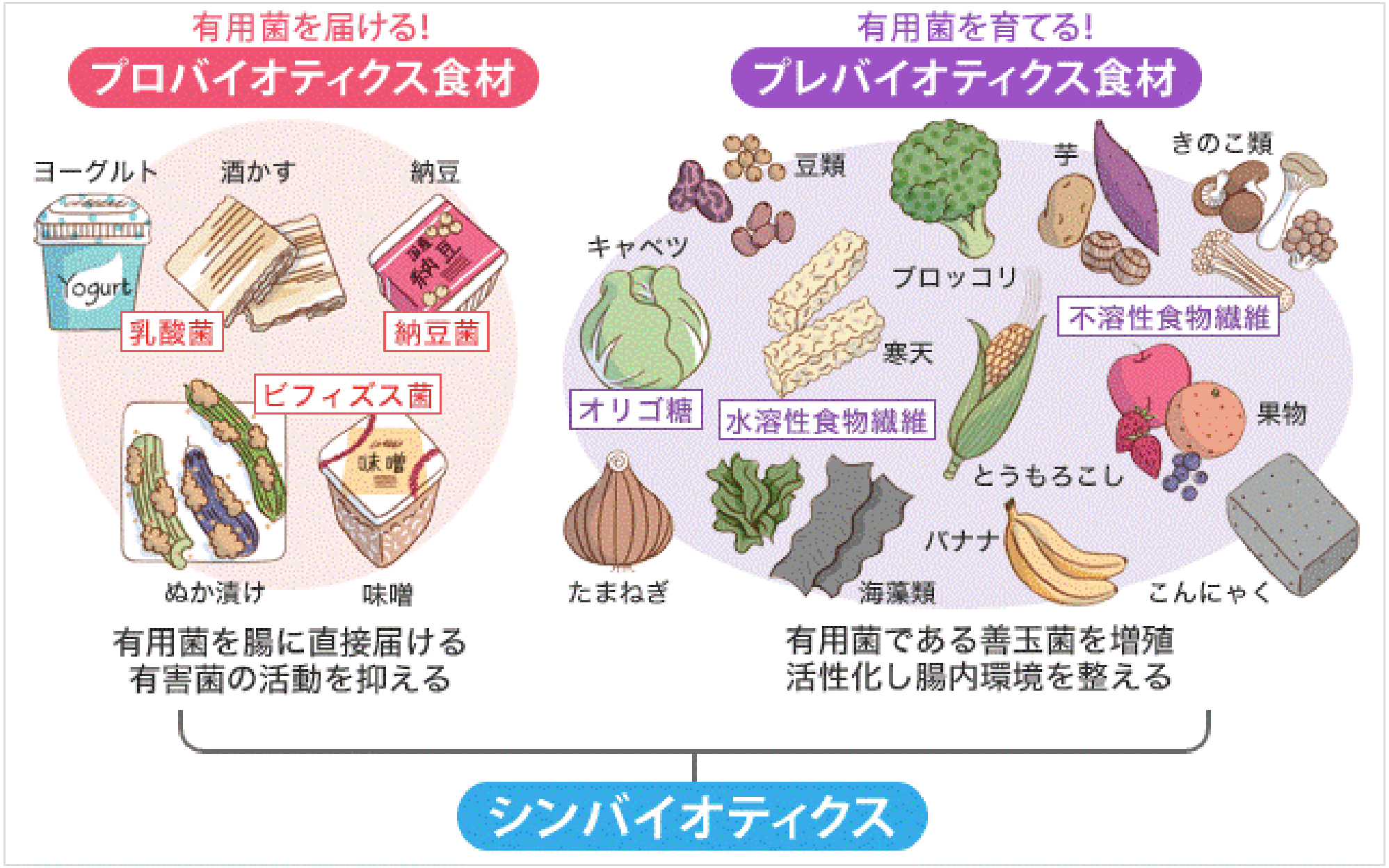
# 腸内細菌の臨床応用

## 糞便移植（FMT; Fecal Microbiota Transplantation）

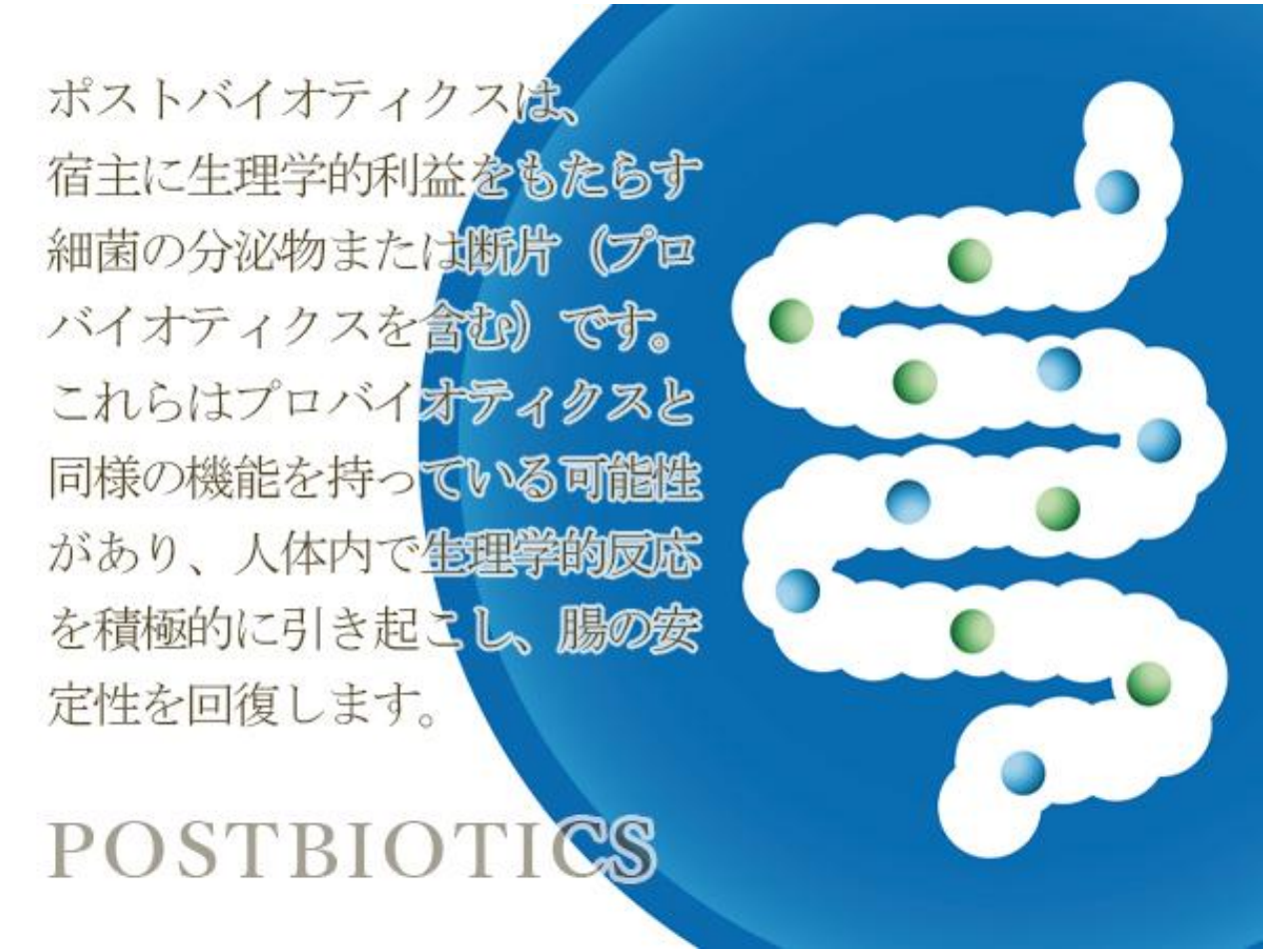



Sugita et al. Sci Rep. 2023

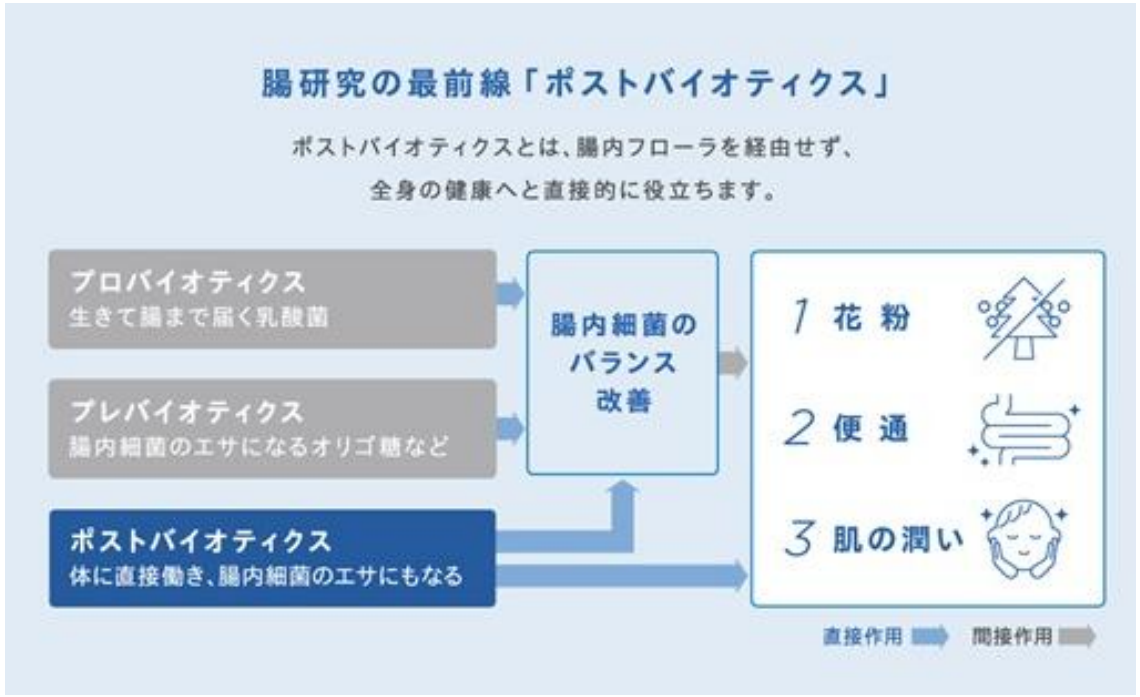
# 腸内細菌の構成変化を目的とした食事

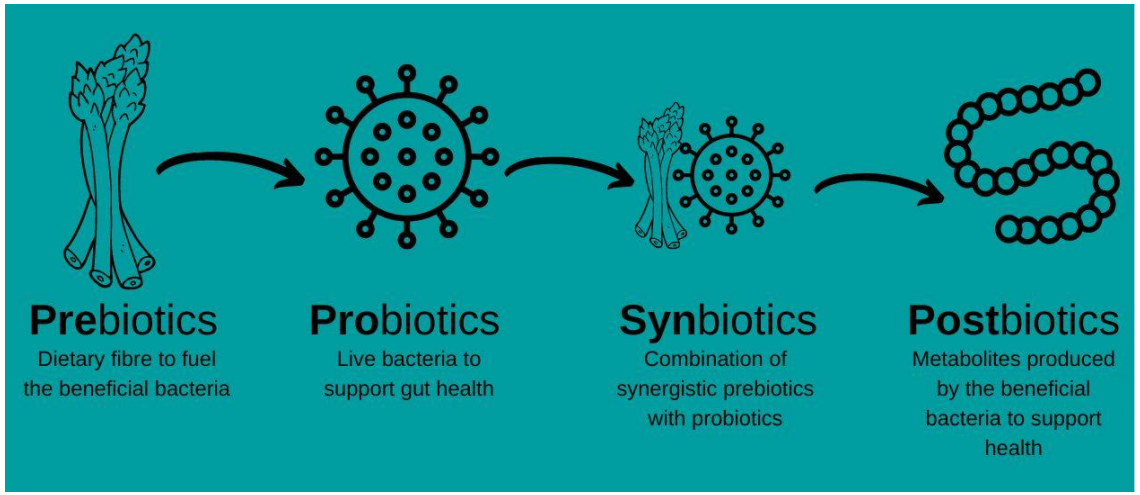


# 宿主と腸内細菌を繋ぐ因子：腸内細菌代謝物（Postbiotics）

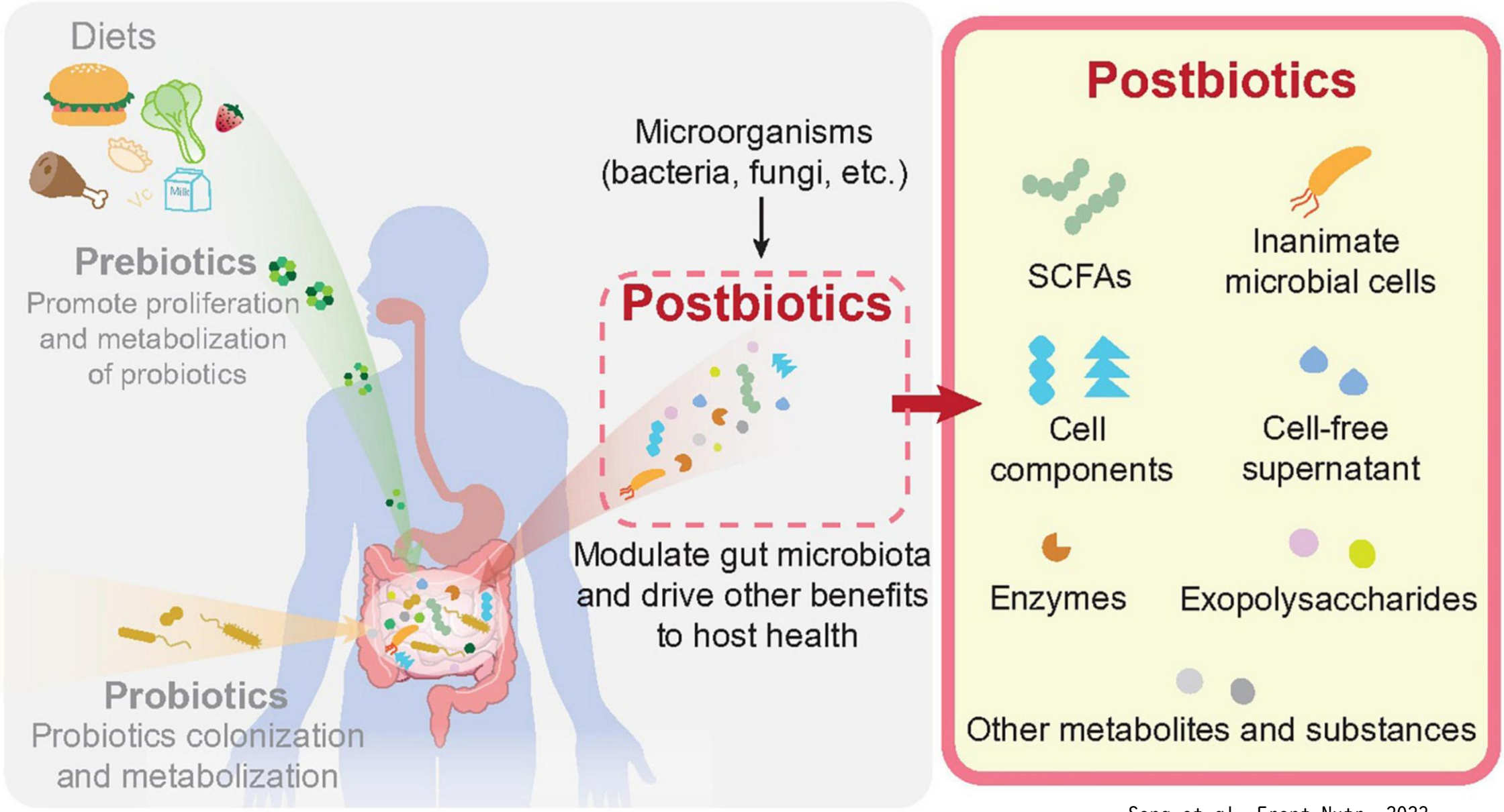



Salminen et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021



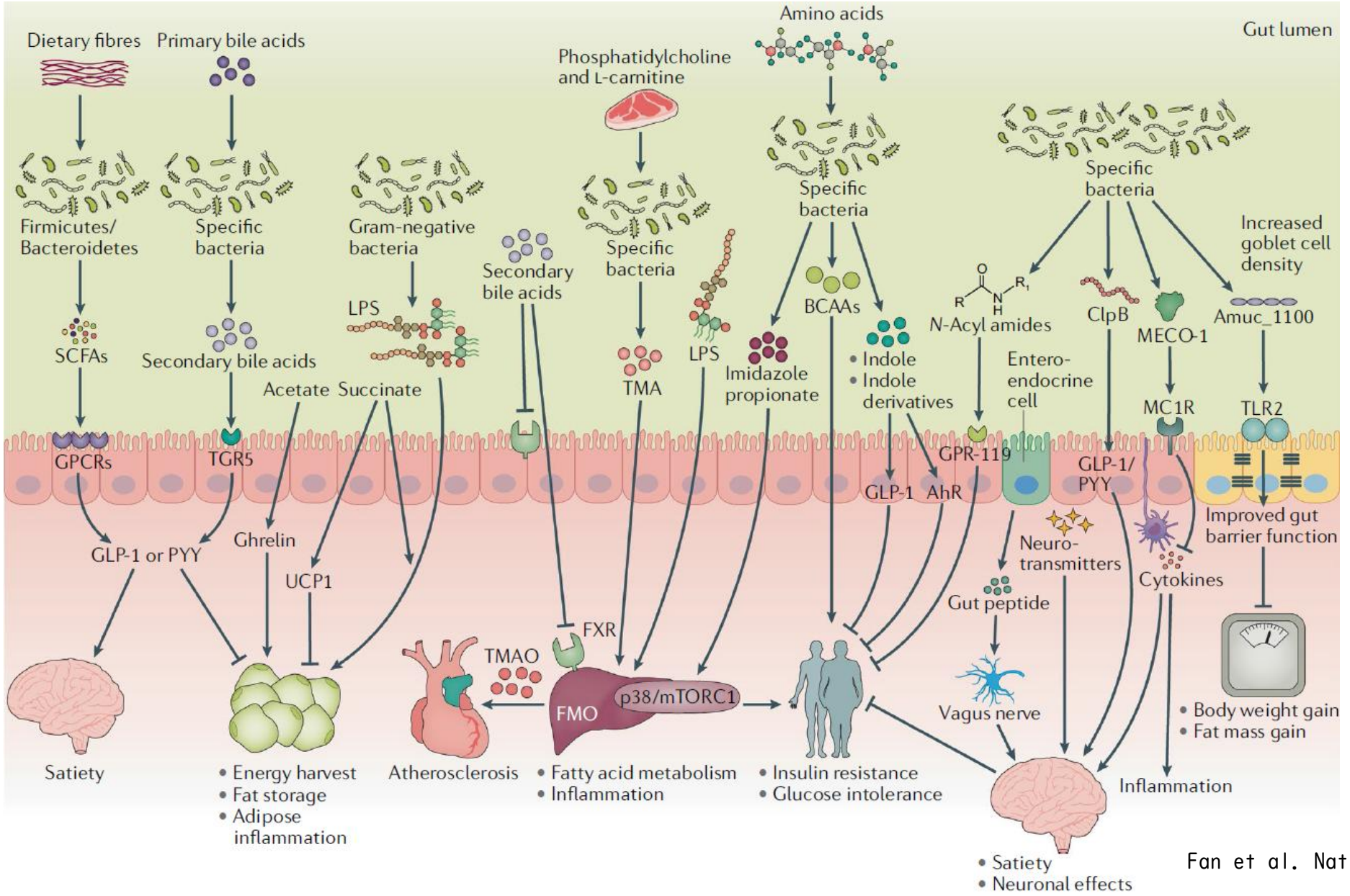



# 宿主と腸内細菌を繋ぐ因子：腸内細菌代謝物（Postbiotics）




Song et al. Front Nutr. 2023

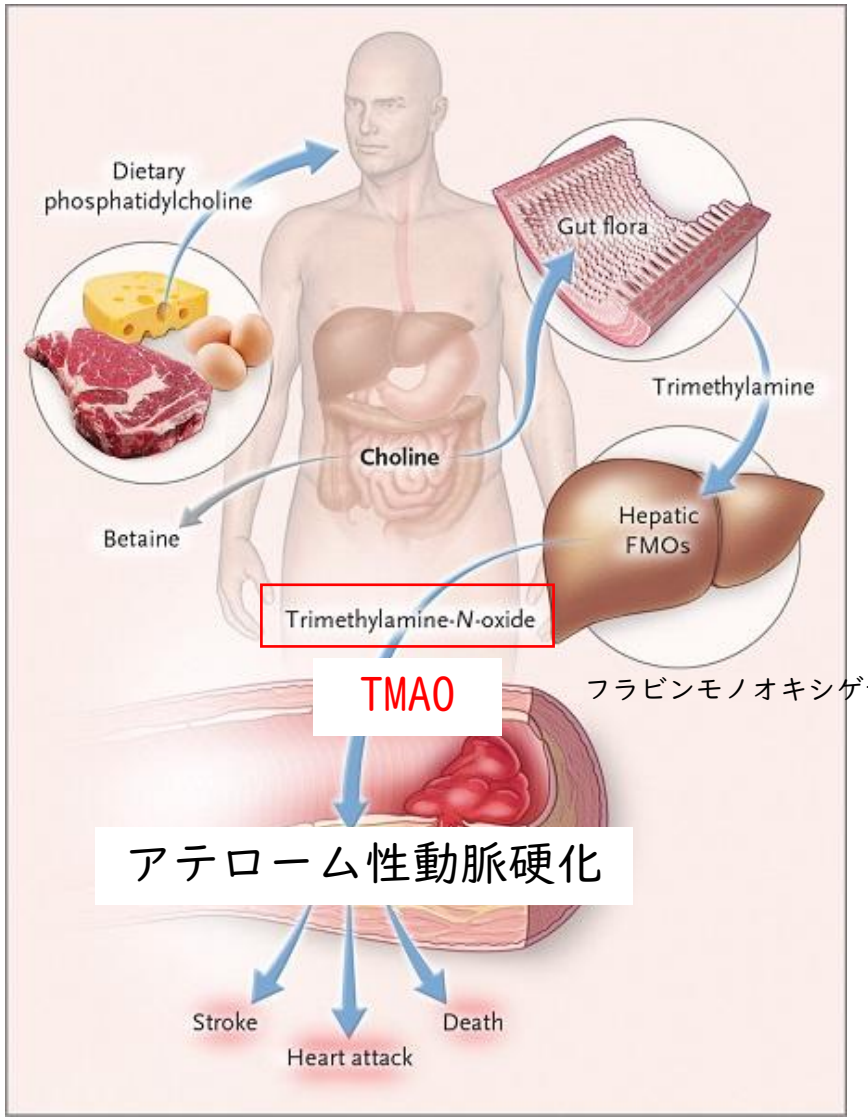
# 宿主と腸内細菌を繋ぐ因子：腸内細菌代謝物（Postbiotics）

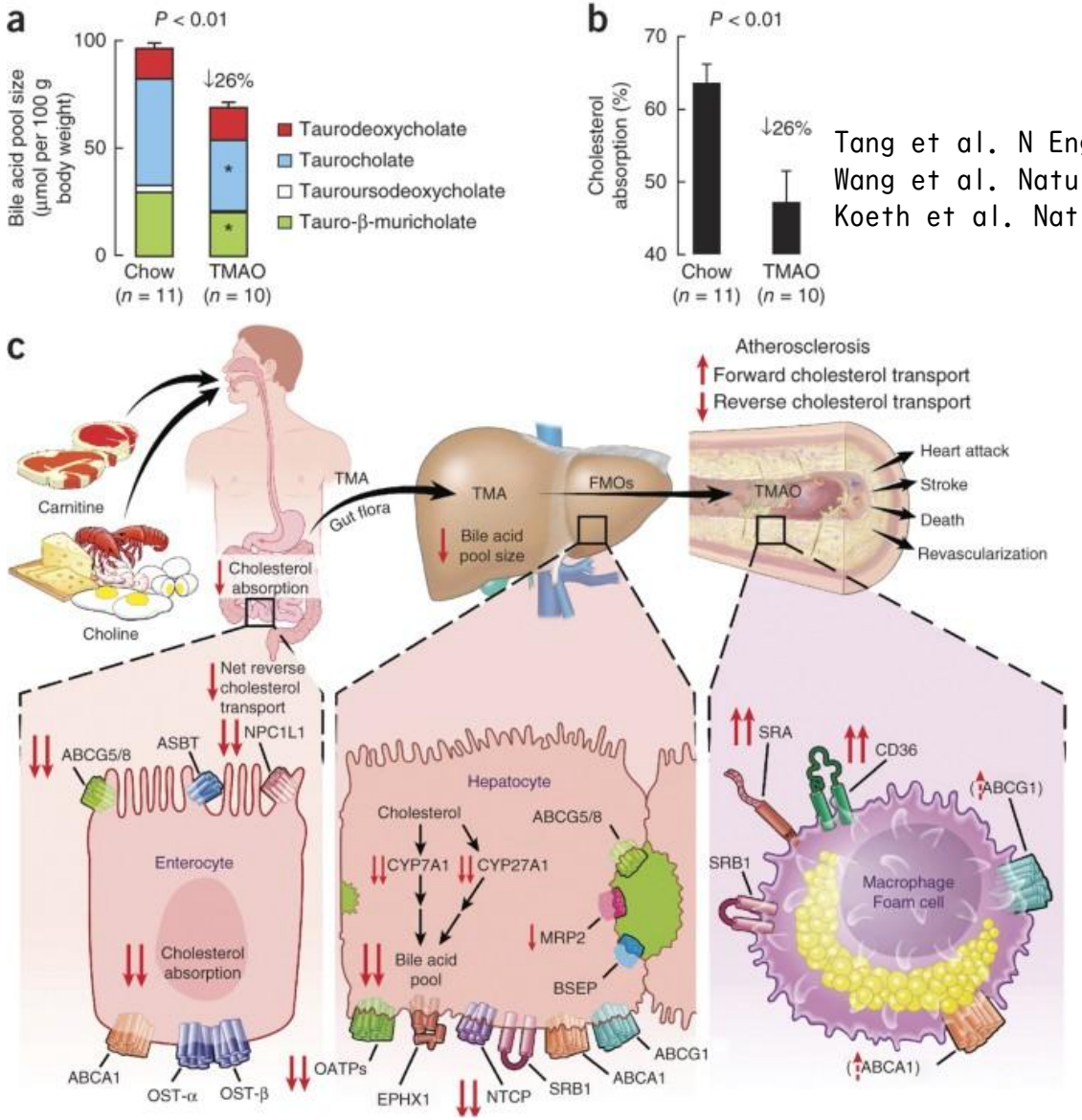



Fan et al. Nat Rev Microbiol. 2020

# 宿主と腸内細菌を繋ぐ因子：腸内細菌代謝物（Postbiotics）

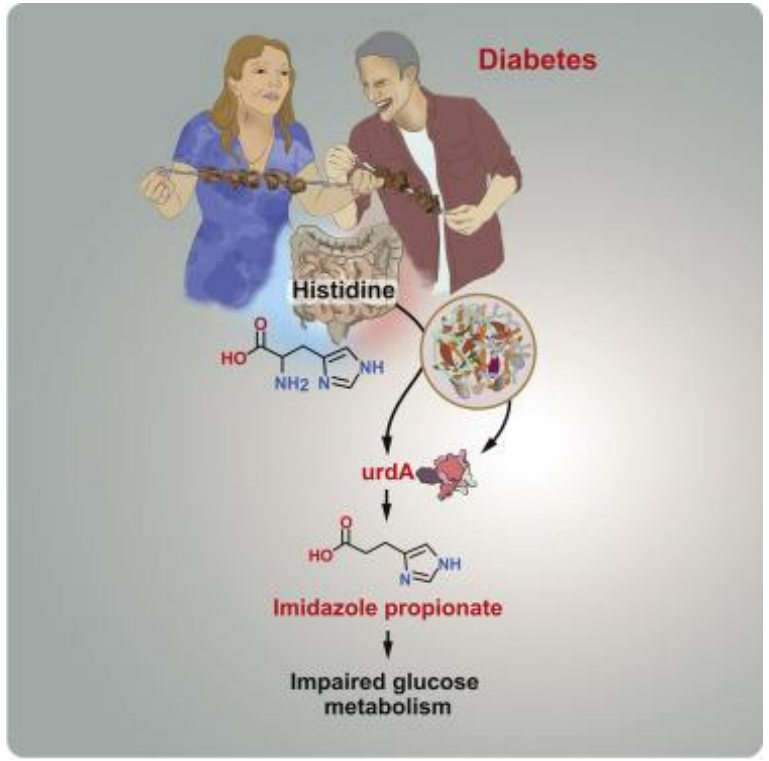
## コリン、カルニチン代謝物



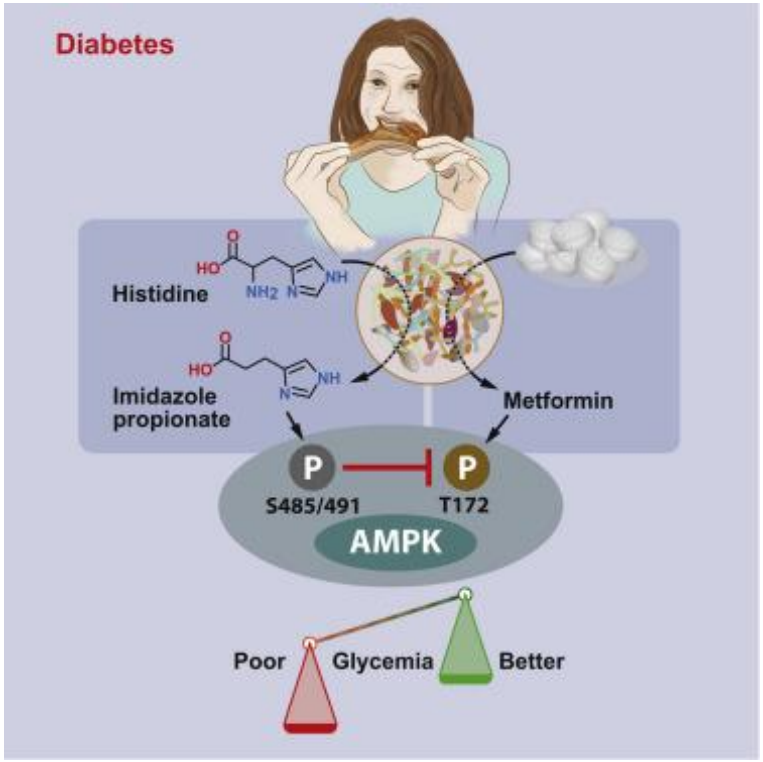




Tang et al. N Engl J Med. 2013
Wang et al. Nature. 2011
Koeth et al. Nat Med. 2013

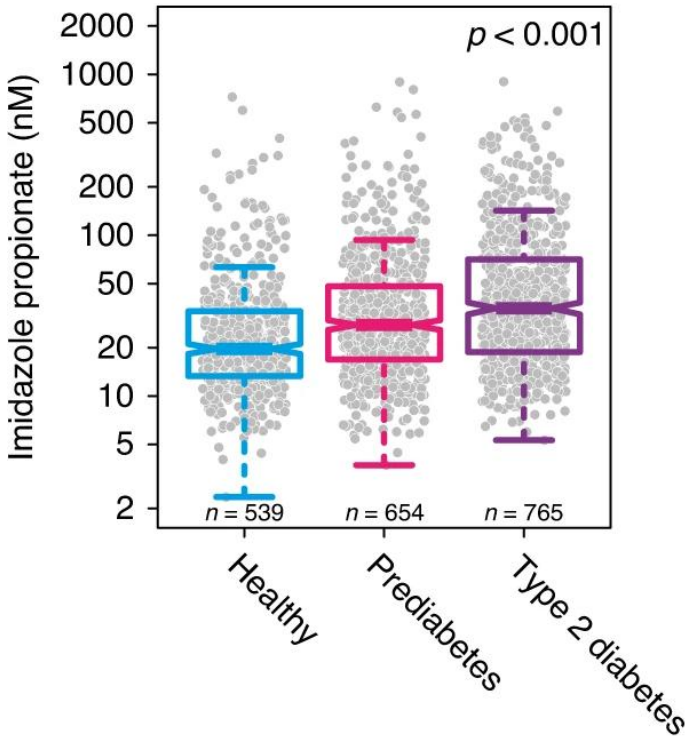
# 宿主と腸内細菌を繋ぐ因子：腸内細菌代謝物（Postbiotics）




Koh et al. Cell. 2018




Koh et al. Cell Metab. 2020




Molinaro et al. Nat Commun. 2020

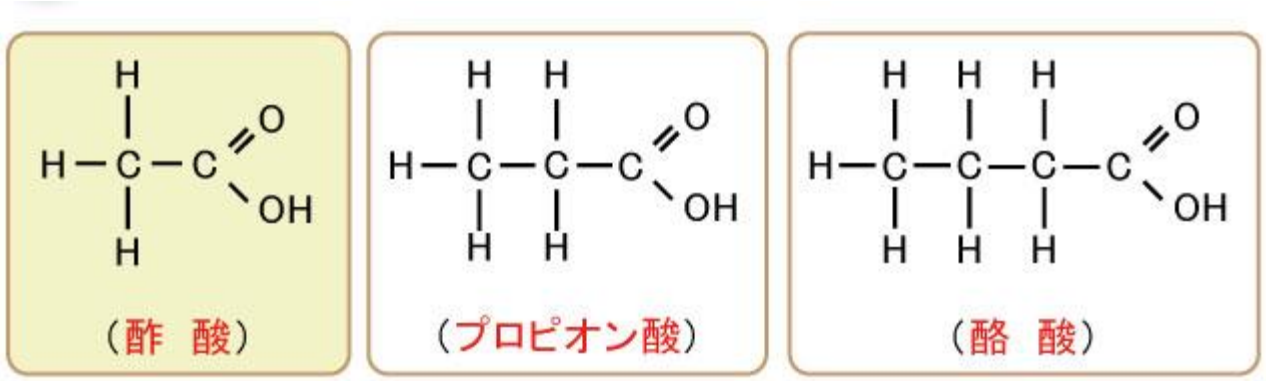
糖尿病患者・モデルマウスにおいて、腸内細菌代謝物の**Imidazole propionate**が増加
マウスにImidazole propionateを投与すると、糖尿病を発症
II型糖尿病治療薬であるMetforminの作用（肝臓AMPKのリン酸化）を阻害する

MetaCardis cohort (France, Germany, and Denmark)によって、糖尿病予備軍（prediabetes)においても高値
Imidazole propionateは、食事から摂取したヒスチジンではなく、腸内細菌叢の変化に大きく依存

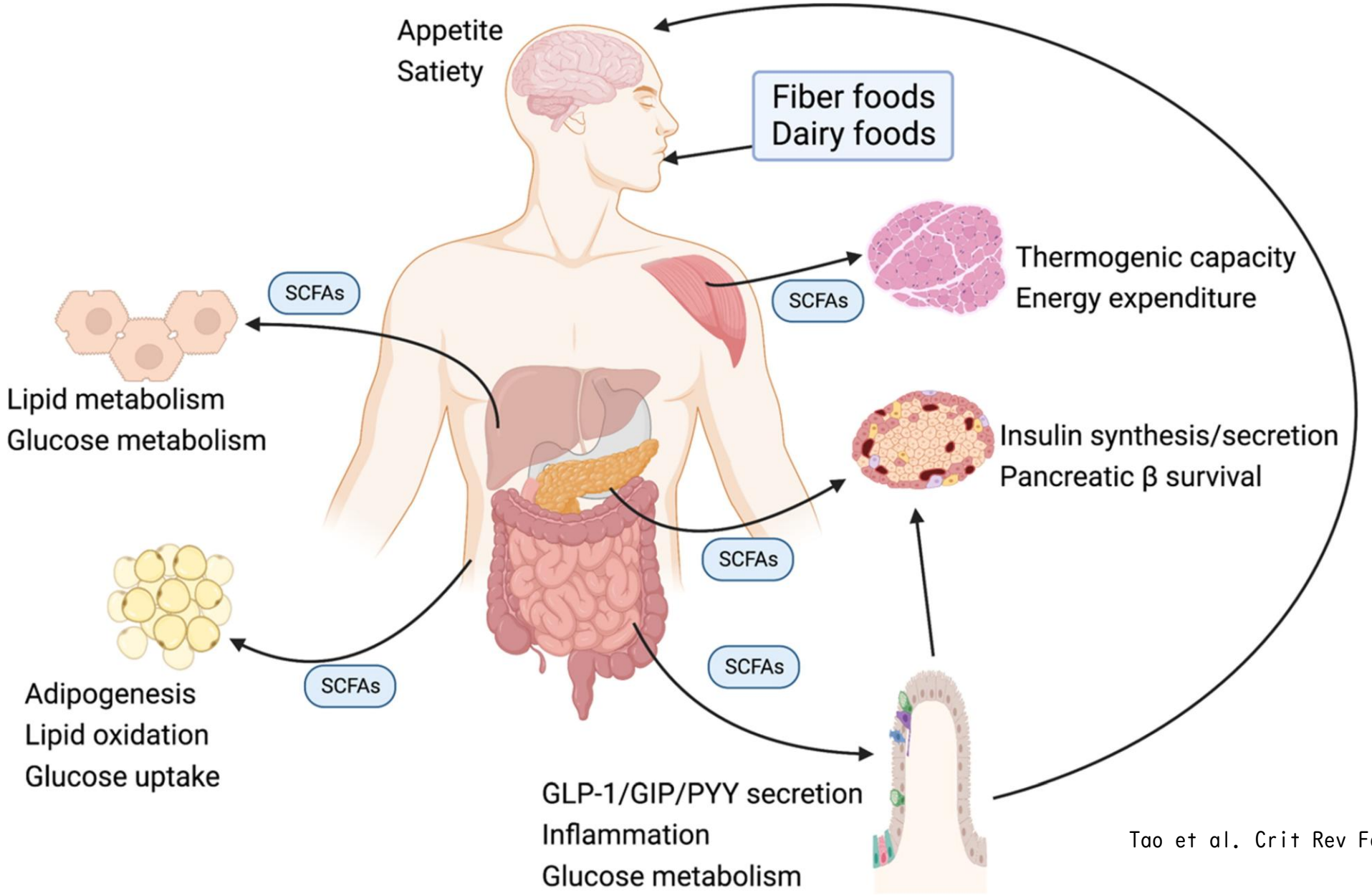
# 短鎖脂肪酸

**短鎖脂肪酸**：炭素数が6以下の脂肪酸の総称

生体内における供給源は、食物繊維の摂取による腸内細菌発酵にって産生される




# 短鎖脂肪酸

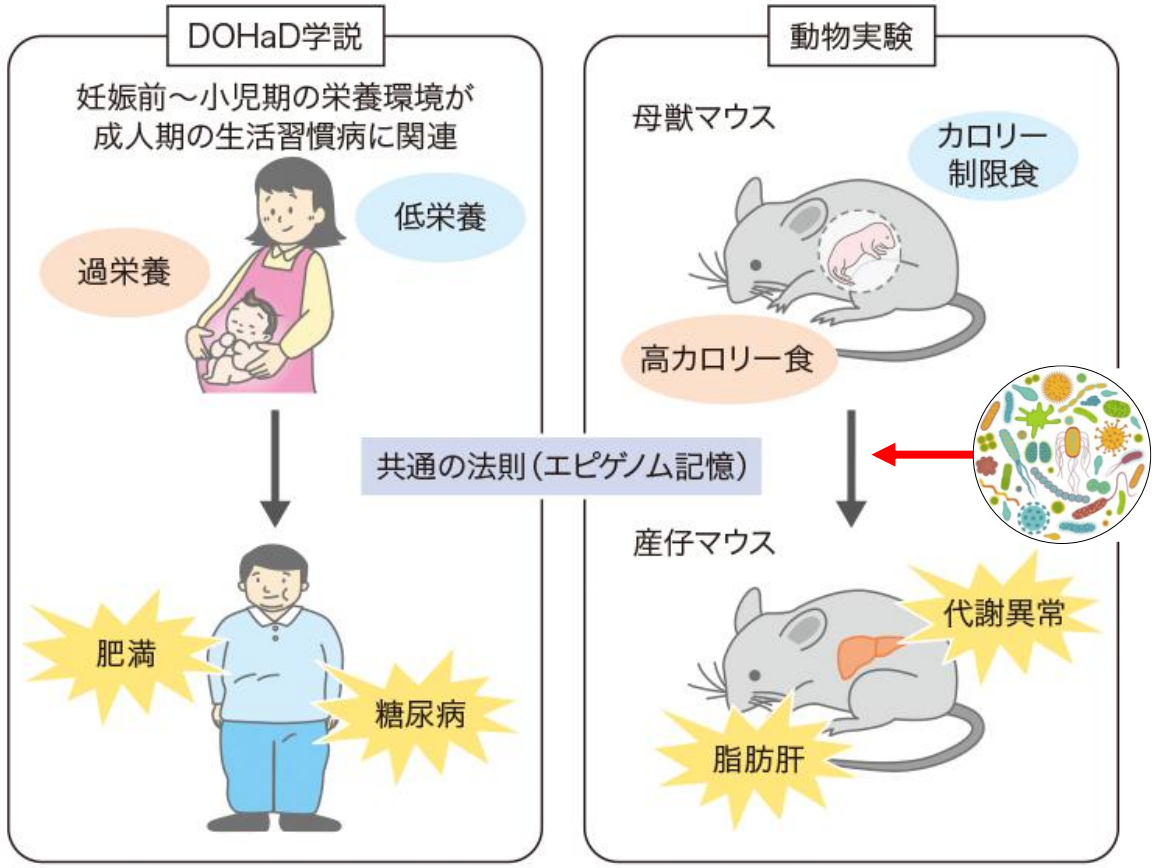



Tao et al. Crit Rev Food Sci Nutr. 2025

# 短鎖脂肪酸の生理機能

**DOHaD**; Developmental Origins of Health and Disease

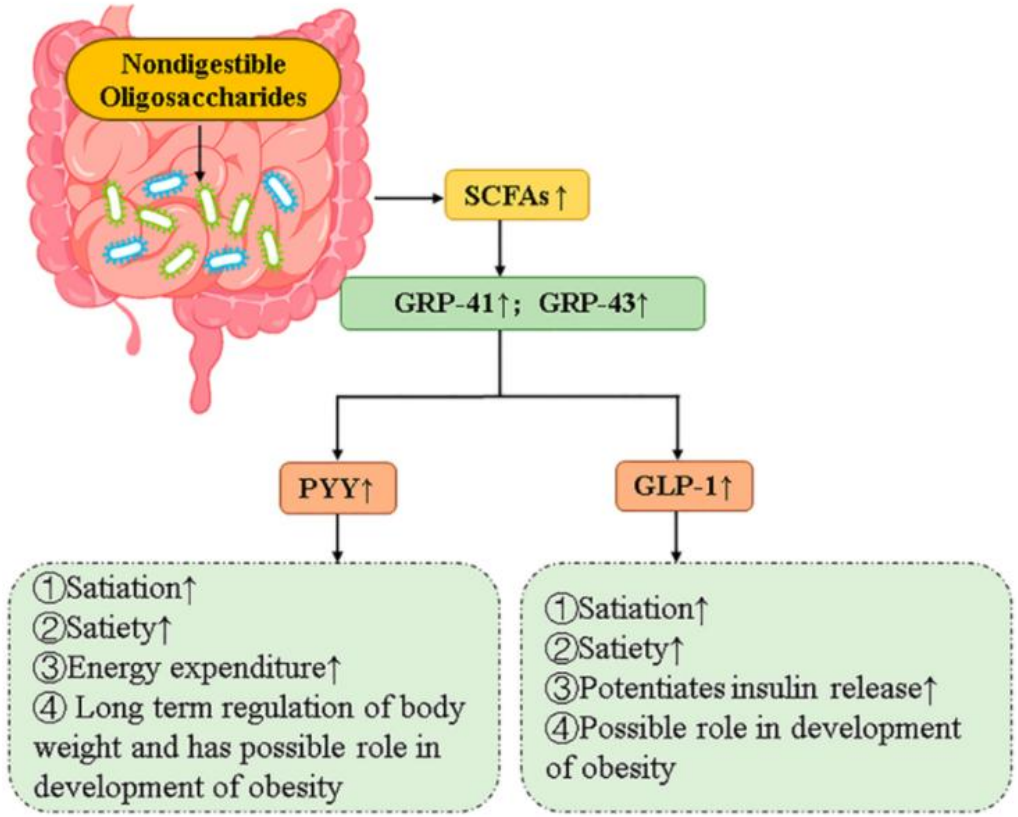
胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、成人になってからの健康に影響を及ぼす（代謝プログラミング仮説）


出生後の疾病発症リスクの増大
成人期におけるエネルギー代謝異常疾患や精神疾患など様々な病態の発症に寄与する
→ 母体の腸内細菌はどのような影響を及ぼしているのか？

# 短鎖脂肪酸の生理機能

## SCFAsの示すエネルギー代謝調節への可能性



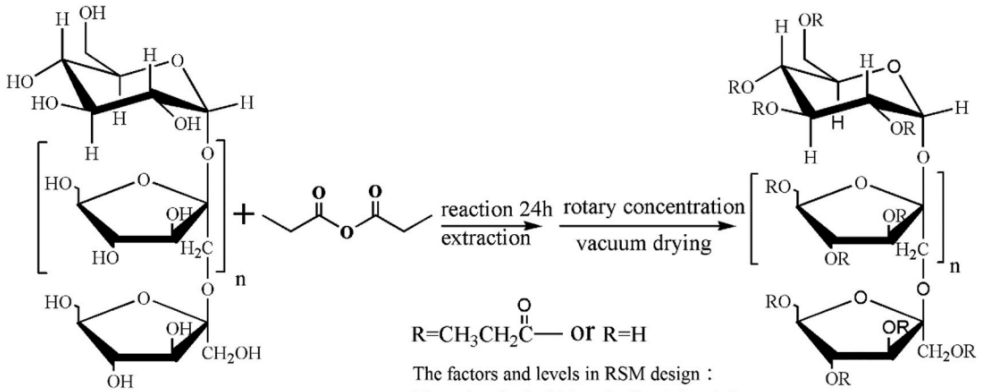

Liu et al. J Agric Food Chem. 2020

腸内細菌発酵による食物繊維の代謝物、SCFAsが**GPR41**, **GPR43**や**Olfr78**を介して、GLP-1やPYY分泌を促進する
GLP-1; インクレチン、糖代謝や摂食調節を行う
PYY; 食欲抑制ホルモン
⇒ これら腸管ホルモンの分泌が、エネルギー代謝調節を制御する

# 短鎖脂肪酸の生理機能

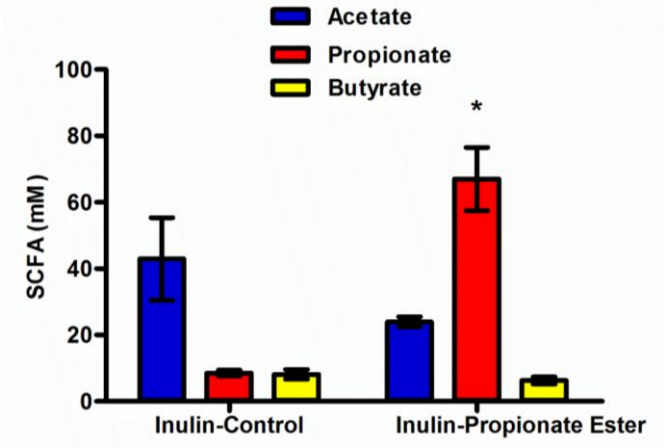
## SCFAsの示すエネルギー代謝調節への可能性

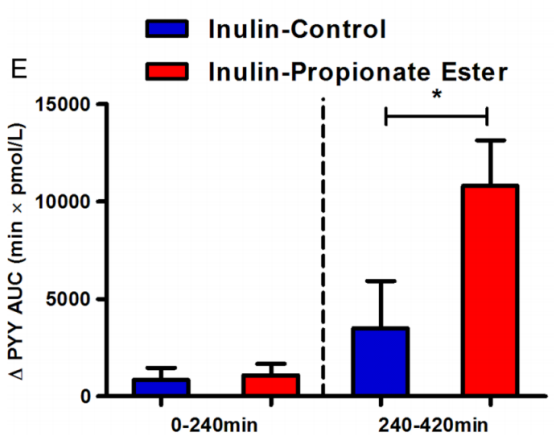
プロピオン酸DDS：イヌリンープロピオン酸エステル

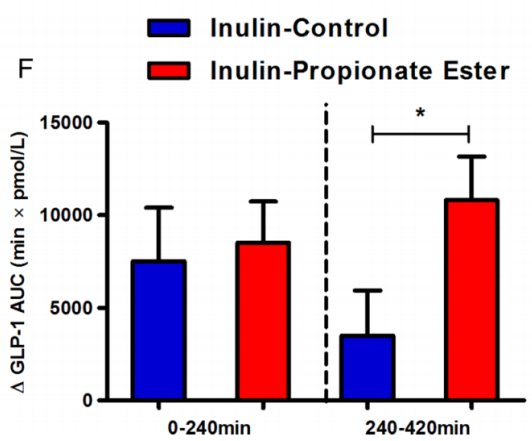



Chambers et al. Gut. 2015

健常者への投与
→ SCFAsの増加と、PYYやGLP-1分泌の亢進



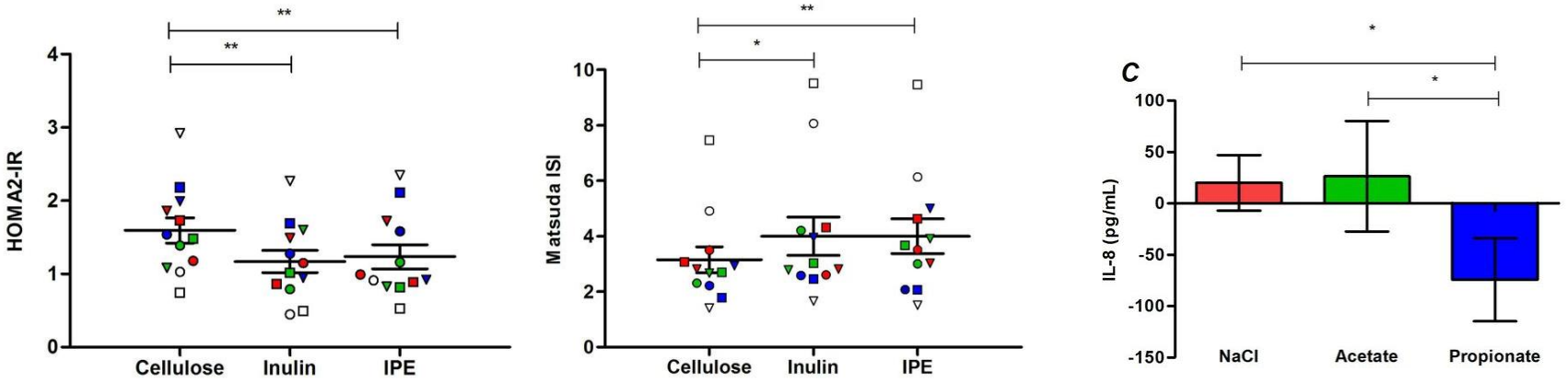



# 短鎖脂肪酸の生理機能

## SCFAsの示すエネルギー代謝調節への可能性

### 肥満者への投与




イヌリンプロピオン酸エステル（IPE)の投与によって、

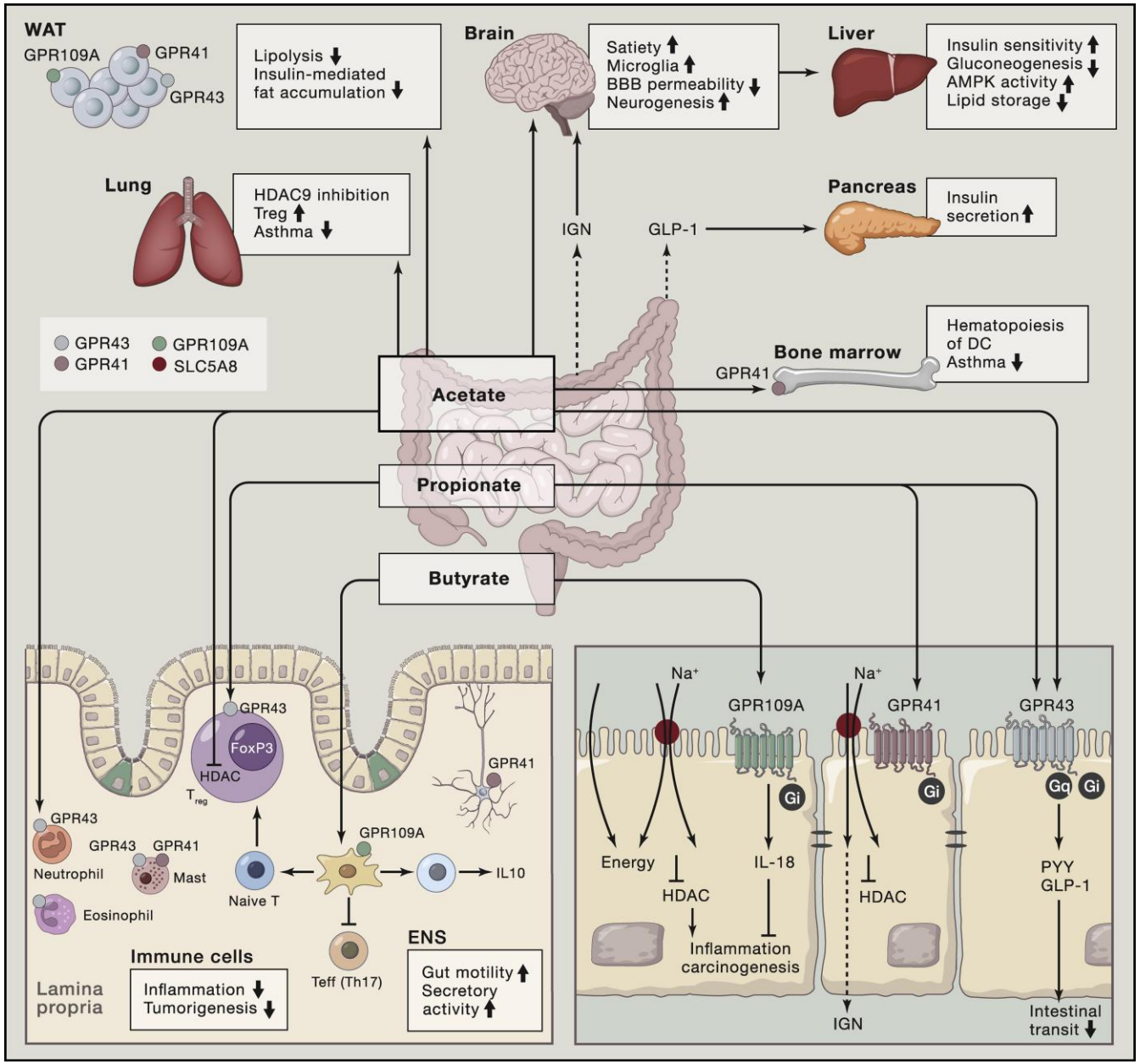
- 肥満者のインスリン感受性を亢進（イヌリンとの顕著な差はなし…）
- 炎症性サイトカインであるIL-8の分泌を抑制

肥満者における全身性の炎症状態を抑制することで、インスリン感受性の亢進

➡ IPEによるプロピオン酸産生を大腸で促進することは、エネルギー代謝調節を改善するための新たな治療戦略となる可能性

Chambers et al. Gut. 2019

# 短鎖脂肪酸受容体と生体恒常性




Koh et al. Cell. 2016