

食と腸内細菌叢の研究

研究代表者

國澤 純(医薬基盤・健康・栄養研究所)

ワークショップメンバー

辻 典子(産業技術総合研究所)

都築 毅(東北大学)

栗原 新(石川県立大学)

植松 智(千葉大学)

加藤清明(帯広畜産大学)



「食と腸内細菌叢の研究」ワークショップメンバー
(写真)左から辻、都築、栗原、植松、加藤

1. 研究の背景と達成目標

現在、キヤノン財団において、「食」をキーワードにした複数の研究が個別研究として遂行されている。その多くは「食」からの観点からだけでなく、「腸内細菌叢」も含めた解析を加えることで、さらに飛躍的な進展が見込めるものが多く存在する。そこで本研究では、食と腸内細菌叢に関する自らの研究を遂行すると共に、他グループの助成研究を「食と腸内細菌叢の相互作用」にまで焦点をあてた研究へと発展させるべく、その礎となる連携研究体制を構築するための支援を行う。

本研究では以下の研究項目毎の目標を設ける。

- ① 次世代シーケンサーや培養システムを用いた微生物解析、菌との相互作用も含め食により産生される代謝物のメタボローム解析とそれらの対応する生体側の解析など多層的な解析を行い、食と腸内細菌を介した身体機能の制御と健康との関わりを明らかにする。
- ② 他の採択グループの参加するワークショップなど財団主催のイベントに、コーディネーター兼研究代表者として出席し、領域としてとまりより高いレベルでの研究グループとしての体制を構築する。

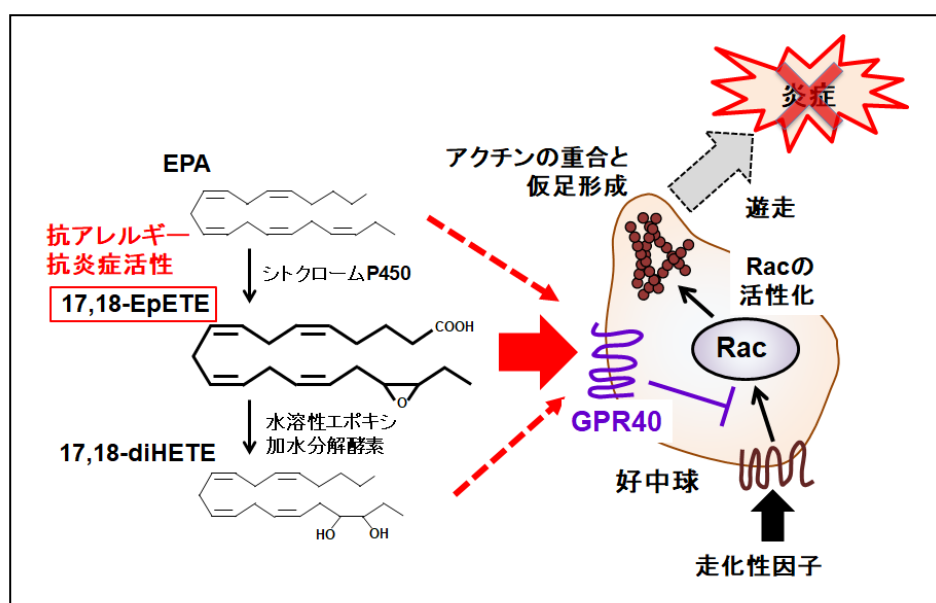
2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

- ・ 食事性脂質の一つであるエイコサペンタエン酸(EPA)の代謝産物である 17,18-EpETE の皮膚炎の治療効果をマウスならびに霊長類(カニクイザル)を用いて明らかにすると共に、そのメカニズムを解明した。本研究結果は、これまで体に良いとされていた油と健康との関連について、分子・細胞・個体の各レベルで示したものであり、新たな創薬・健康食品開発の基盤となる。
- ・ 腸内細菌に関し、本研究グループがこれまでに腸管リンパ組織であるパイエル板の組織内部に共生する菌として同定したアルカリゲネス菌に着目した研究から、アルカリゲネスの主要菌体成分であるリポ多糖(LPS)の免疫活性化機能を明らかにし、ワクチンアジュバントとしての有用性を示した。これらの結果は、現在、様々な身体機能への影響について注目されている腸内細菌について、独自に見いだした組織内共生細菌の菌体成分に着目した研究として、その共生維持メカニズムの一端を解明したものであり、かつワクチンアジュバントとしての可能性を提唱した基礎と実用化の両観点からの先導的成果である。
- ・ 他の採択グループの参加するワークショップやリユニオンにコーディネーターとして出席し、各グループ間での情報交換を行うと共に、複数のグループ内共同研究を開始した。これによりグループ間の連携を通じた研究の飛躍的進展につながる研究基盤が構築できた。
- ・ 採択グループの辻、栗原と共に、キヤノン財団と和食会議が共催するシンポジウムで本事業間での連携と研究について紹介した。本アウトリーチ活動を通じ、本事業の一般社会への情報発信を行った。

3. 研究成果

(1) 17,18-EpETE の皮膚炎抑制効果

これまでに本研究グループでは、 ω 3 脂肪酸を多く含む亜麻仁油の摂取により、エイコサペンタエン酸(EPA)の代謝物の一つである 17,18-EpETE が腸管で高産生され、抗アレルギー活性を示すことを食物アレルギーモデルで実証してきた(Sci Rep, 2015)。本事業での研究ではこれらの知見を拡張し、17,18-EpETE が接触皮膚炎を抑制出来ることをマウスとカンクイザルの系で示し、その作用機序が好中球に発現する GPR40 を介した Rac の活性化とアクチン重合を阻害による遊走抑制であることを明らかにし、米国アレルギー学会誌である Journal of Allergy and Clinical Immunology 誌にて発表した。



(2) アルカリゲネス LPS による免疫活性化制御機構の解明とアジュバントへの応用

これまでに本研究グループは、腸管リンパ組織であるパイエル板の組織内部に共生する細菌としてアルカリゲネスを同定している(PNAS, 2010)。アルカリゲネスは樹状細胞に作用し、適度な活性化を誘導することで、腸管での過剰な炎症を誘導することなく、恒常性維持と生体防御を成立させている(Immunity, 2016)。本研究ではその分子メカニズムを解明することを目的に主要菌体成分であるリポ多糖(LPS)に着目した研究を行った。アルカリゲネスから精製した LPS を樹状細胞に作用させたところ、濃度依存的に樹状細胞からの IL-6 の産生が認められたが、大腸菌由来 LPS に比べると、その産生量は有意に低かった。またアルカリゲネス、大腸菌共に LPS による IL-6 の産生は TLR4 を欠損した樹状細胞においては認められなかったことから、アルカリゲネス由来 LPS は TLR4 の弱いアゴニストとして機能していると考えられた。このように、アルカリゲネス由来 LPS は TLR4 を介して免疫を活性化するものの、その強度は大腸菌に比べ微弱なものであることが明らかとなり、アルカリゲネスがパイエル板組織内部において過剰な免疫応答を惹起することなく宿主免疫系を適度に活性化しつつ、共生できるメカニズムの一因となっていると考えられた。この結果を反映し、アルカリゲネス LPS をワクチン抗原と混合しマウスに免疫した際には、大腸菌 LPS を用いた場合に観察されるリンパ球減少症や体重・体温低下などの副作用を示すことなく、十分なワクチン特異的免疫応答を誘導することが出来た。これらの結果は、Nature publishing グループから国際粘膜免疫学会誌として発刊されている Mucosal Immunology 誌において発表した。

(3) 関連テーマを連携させるためのコーディネーター業務

他の採択グループの参加するワークショップやリユニオンにコーディネーターとして出席し、各グループ間での情報交換を行った。複数回のワークショップの後、グループ内の研究グループが連携したいくつかの共同研究を開始し、それぞれの得意とする技術を持ち寄った研究が推進されている。さらにこれらの研究事業を一般の方に紹介するアウトリーチ活動として、採択グループの辻、栗原と共に、キャンノン財団と和食会議が共催するシンポジウムで本事業間での連携と研究について紹介した。当初の予定を大きく上回る 200 名以上の方が参加していただき、盛会となった。シンポジウムの様子はキャンノン財団のホームページで紹介されると共に http://www.canon-foundation.jp/aid_awardees/event20180206.html 食の専門誌で毎月 6 万部発刊されている「料理王国 5月号」において紹介された。

人の腸に共生する腸内細菌は、いろいろな形で健康に関わっている。腸内細菌叢は、私たちの健康に大きく影響している。腸内細菌叢を「腸内細菌」として、その働きを「腸内細菌叢の働き」として紹介する。腸内細菌叢の研究の重要性は、近年ますます高まっている。腸内細菌叢の研究は、健康を増進させるために非常に重要な役割を果たしている。腸内細菌叢の研究は、2018年2月、カンノン財団主催の「和食と健康」シンポジウムで発表された。このシンポジウムは、和食の専門家と腸内細菌の専門家が集まり、和食の健康効果と腸内細菌の働きについて話し合った。このシンポジウムは、和食の健康効果と腸内細菌の働きについて詳しく紹介されている。



日本と世界の発酵食品

乳酸菌		酵母	
ヨーグルト	発酵バター	パン	ビール
チーズ	ソーワクリーム	ピザ	ウィスキー
キムチ	ザーサイ		
ピルサス	ザワークラウト		
発酵茶(茶)		納豆	
なれずし		納豆	
塩辛			
魚生			
魚成肉			
自然発酵(酵素)		その他(雑)	
納豆(大豆)	新たなバイオティクス	味噌	チンペ
臭豆腐(豆腐)			

和食と健康の関係
腸内細菌の研究で
解明されてきた



コナツオイルに含まれる中鎖脂肪酸がボケ・認知症防止に効

従来、高齢者に研究されている3人の先方にもお会いしたいことがございます。昔ながらの食事をされているのが気になります(笑)。例えば、今日の朝ご飯は何を召上りですか。

今朝は、コナツオイルを摂ることにしました。コナツオイルの中にある中鎖脂肪酸は、ケトン体(ケトン)に変わり、エネルギーになります。ケトン体は、糖分が不足しているときに使われる物質で、いわばボケ防止に効果があると言われています。また、ケトン体によって、脳のエネルギーがアップするという知られていない効果が期待されています。



4. 今後の展開

本研究により、食ならびに腸内細菌を介した生体防御に関し、先導的研究技術を用いた知見を得ることが出来た。さらにコーディネーター業務を通じ、本事業に参画されている様々な研究グループが連携した研究推進体制を構築することが出来た。またアウトリーチ活動を通じ、一般の方にも当該領域の重要性をアピールすることが出来た。今後これらの研究・社会的基盤を活用、発展させることで、「食-腸内細菌-健康増進」に関する科学的エビデンスに基づく情報発信を本事業から行うことが出来ると期待される。将来的にこれらの研究は、日本発世界初の機能性食品や創薬の開発に繋がると期待される。

5. 発表実績

1. 國澤純、食と腸内細菌が織りなす腸内環境の構築と健康長寿社会の実現に向けた挑戦 一般財団法人キヤノン財団共催調査・研究部会シンポジウム「和食と健康」～「食」と今話題の腸内細菌研究の新展開～東京(富士ソフトアキバプラザ)(2018年2月6日)
2. Nagatake T., Shiogama Y., Inoue A., Kikuta J., Honda T., Tiwari P., Kishi T., Yanagisawa A., Isobe Y., Matsumoto N., Shimojou M., Morimoto S., Suzuki H., Hirata S., Steneberg P., Edlund H., Aoki J., Arita M., Kiyono H., Yasutomi Y., Ishii M., Kabashima K., and *Kunisawa J., 17,18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
3. Shibata N., *Kunisawa J., Hosomi K., Fujimoto Y., Mizote K., Kitayama N., Shimoyama A., Mimuro H., Sato S., Kishishita N., Ishii K. J., Fukase K., and Kiyono H., Lymphoid tissue-resident Alcaligenes LPS induces IgA production without excessive inflammatory responses via weak TLR4 agonist activity. *Mucosal Immunol* (in press)
4. Sasaki A., Nagatake T. (co-first author), Egami R., Gu G., Takigawa I., Ikeda W., Nakatani T., Kunisawa J., and Fujita Y., Obesity suppresses cell-competition-mediated apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelial tissues. *Cell Rep* 23:974-982, 2018
5. Suzuki H., Nagatake T., Nasu A., Lan H., Ikegami K., Setou M., Hamazaki Y., Kiyono H., Yagi K., Kondoh M., and *Kunisawa J., Impaired airway mucociliary function reduces antigen-specific IgA immune response to immunization with a claudin-4-targeting nasal vaccine in mice. *Sci Rep* 8(1):2904, 2018
6. Shibata N., *Kunisawa J., and Kiyono H., Dietary and microbial metabolites in the regulation of host immunity. *Front Microbiol* 8: 2171, 2017
7. 澤根健人、國澤純 食事性脂肪酸およびその代謝物によるアレルギー疾患の制御 *医学のあゆみ* (印刷中)
8. 平田宗一郎、國澤純 マイクロバイオーム・感染症研究からのワクチン開発への展望 *最新医学* 73a(4): 93-97, 2018
9. 細見晃司、國澤純 ヒトマイクロバイオームビッグデータと健康医療への応用 *月刊化学工業* 69(3): 41-47, 2018
10. 長竹貴広、國澤純 免疫・ワクチン応答を左右する腸内環境因子としての栄養と腸内細菌 *医学のあゆみ* 264(5): 403-410, 2018