

甘いもの好きの人の肥満を抑える腸内細菌の発見

～肥満や糖尿病などの代謝性疾患予防・治療法の開発応用に期待～

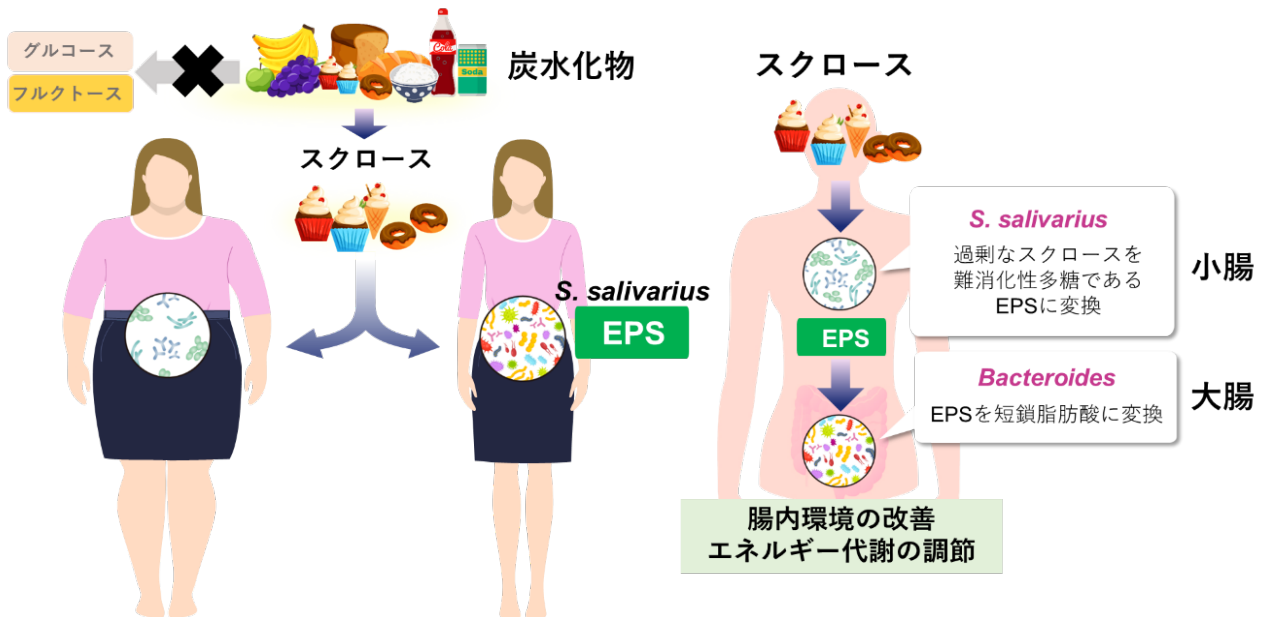
概要

京都大学大学院生命科学研究科 木村郁夫教授、同大学 清水秀憲共同研究員、東京農工大学大学院農学研究 院 宮本潤基教授らの研究グループは、約 500 人のヒト健常者および肥満症患者の便検体を指標に、砂糖（スクロース）誘発性の肥満を抑制するバイオマーカーとして、ヒト消化管常在細菌の 1 種である *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) を特定しました。この *S. salivarius* は、摂取した炭水化物中の過剰なスクロースを腸内で有益な食物繊維様物質である難消化性菌体外多糖（EPS）に変換することで、宿主の糖吸収を抑えるだけでなく、腸内環境を改善し、スクロース誘発性の肥満を防いでいることが明らかになりました。

今回の発見は、肥満や糖尿病などの代謝性疾患の予防や治療法に新たな概念を提唱するものであり、これら食物繊維様物質である EPS や EPS 産生菌は、腸内環境の改善を指標とした糖尿病などを含む肥満症を超早期の未病段階で検出する技術や、新しいタイプの肥満予防・治療に繋がるが大いに期待されます。

本研究成果は、2025 年 1 月 29 日に国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。

Streptococcus salivarius はスクロースからEPSを産生することでスクロース誘発性の肥満を防ぐ



1. 背景

食事は日々の栄養摂取において最も重要な要素ですが、特に高脂肪・高糖分の摂取によるエネルギー恒常性の破綻は肥満を引き起こします。スクロース（砂糖）、グルコース（ブドウ糖）、およびフルクトース（果糖）は単純糖であり、日常的に消費される糖の中ではスクロースとグルコースが最も一般的です。スクロースの摂取量が欧米諸国で日々増加する中、スクロースを多く含む食事は、肥満や糖尿病などの健康問題において最も重要なリスクファクターとして認識されています。

また、微生物もこれらの糖をエネルギー源として利用しますが、その代謝経路はヒトとは異なります。解糖系（糖を分解してエネルギーを得る過程）の後、嫌気性細菌はピルビン酸を酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸（注1）に変換します。腸内細菌¹⁾も同様に、嫌気性環境下で糖代謝を通じてこれらの最終産物を生成します。特に宿主の酵素で消化されず、小腸での吸収を免れる発酵性食物繊維（難消化性多糖類）は、効率的に短鎖脂肪酸を生成することができます。本研究グループは、これまでに短鎖脂肪酸が宿主のエネルギー源として機能し、また短鎖脂肪酸を認識する受容体 GPR41 および GPR43 を介して内分泌系に影響を与え、宿主の代謝恒常性に寄与することを明らかにしてきました^{2,3)}。一方、糖は糖代謝中に多糖類に異化されることもあります。グリコーゲンやデンプンといった貯蔵多糖類は、動物や植物にとってエネルギーを蓄え提供する重要な炭水化物です。微生物もまた、その種類や環境条件に依存し、様々な貯蔵多糖類を生成します。本研究グループは最近、キムチや漬物といった発酵食品の産生に関わる *Leuconostoc mesenteroides* という乳酸菌が生成する菌体外多糖（EPS）（注2）に関連するプレバイオティクス（注3）が、宿主に大きな代謝的利益をもたらすことを報告しました⁴⁾。

これらの発見は、一部の腸内細菌が糖から難消化性多糖類を生成し、宿主の代謝的利益に寄与する可能性を示唆しています。したがって、本研究では、ヒトにおける高 EPS 産生腸内細菌を探索し、宿主の糖摂取と腸内細菌が生成する EPS のプレバイオティクス効果の関係、さらに微生物代謝産物が宿主の健康に与える分子機序の解明に挑みました。

2. 研究手法・成果

ヒトにおける EPS の生理的機能について検討するため、約 500 名のヒト糞（ふん）便を用いてヒト腸内細菌由来 EPS 産生菌の探索を行ったところ、5 菌種 47 株を単離し、菌種を同定しました。これら 5 菌種のうち、*Weissella cibaria*、*W. confusa*、*L. mesenteroides*、*L. lactis* は発酵食品などからの検出が認められたのに対し、*S. salivarius* は検出されませんでした。興味深いことに、*S. salivarius* は、ほとんどのヒト糞便から検出されるのに対し、マウス糞便からは検出されないこと、ヒト腸内 *S. salivarius* の占有率および短鎖脂肪酸濃度は BMI と負の相関性を示したことから、ヒト腸内細菌由来 EPS 産生菌として *S. salivarius* に着目しました（図1）。*S. salivarius* がスクロースを基質として産生する EPS（SsEPS）の構造解析をしたところ、レバン型のフルクタン（注4）とグルカン型のデキストラン（注5）の混合物であったことから、SsEPS は宿主の消化酵素では消化できない食物繊維様物質である難消化性多糖であることを確認しました。この SsEPS を利用可能な腸内細菌を探索するため、様々な腸内細菌種の単一菌培養培地に SsEPS を添加し、SsEPS の資化性（特定の物質を利用して増殖したり、エネルギーを得る反応）を確認したところ、ヒト腸内優先菌種である *Bacteroides ovatus* および *B. thetaiotaomicron* が特異的に増殖し、短鎖脂肪酸濃度の増加が認められました。

次に、SsEPS が宿主のエネルギー代謝や糖代謝に与える影響について肥満モデルマウスを用いて検討したところ、SsEPS を長期間摂取したマウスでは、対照群と比較して、食物繊維摂取時に観察されるような体重増加の抑制が認められ、宿主の腸内環境が変化し、SsEPS を利用可能な *B. ovatus*、*B. thetaiotaomicron* および

糞便や血液中の短鎖脂肪酸濃度の増加、血糖値などの代謝パラメーターの改善が認められました。一方、短鎖脂肪酸を認識する受容体欠損マウス (*Gpr41^{-/-}Gpr43^{-/-}*) では、SsEPS 摂取におけるこれらの効果が消失しました (図 2)。以上の結果から、SsEPS における代謝機能の改善効果は、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が関与していることを確認しました。

さらに、無菌マウスに SsEPS 産生菌あるいは非産生菌を移植したノトバイオート (注 6) マウスを用いて、スクロースを長期的に摂取させた結果、SsEPS 産生菌ノトバイオートマウスでは、非産生菌ノトバイオートマウスと比較して、腸内の EPS 産生が認められました。一方、SsEPS 産生菌+資化菌 (*B. ovatus* および *B. thetaiotaomicron*) ノトバイオートマウスでは、SsEPS 産生菌や資化菌を単独に移植したノトバイオートマウスや SsEPS 非産生菌+資化菌ノトバイオートマウスと比較して、スクロース誘発性の肥満誘導における体重増加の抑制、糞便中の短鎖脂肪酸濃度の増加、血糖値などの代謝パラメーターの改善が認められました (図 3)。

以上の結果から、SsEPS 産生菌がスクロースを基質として腸内で EPS を産生することで宿主の糖吸収を抑えるだけでなく、*B. ovatus* や *B. thetaiotaomicron* などの EPS 資化菌が合成された SsEPS を利用し短鎖脂肪酸を産生することで、スクロース誘発性の肥満を防ぐ一連のメカニズムを明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

近年の食の欧米化に伴う肥満や糖尿病などの代謝性疾患患者の増加は、社会的な問題となっており、その予防法や治療法の確立は急務と言えます。肥満や糖尿病などの代謝性疾患に対する腸内細菌叢 (そう) の関与が科学的根拠に基づき明らかにされて以降、腸内細菌叢の変化や代謝物の産生に大きな影響を与える日々の食事の質や種類の重要性が再認識されています。

本研究の成果は、食 (糖質) - EPS (腸内細菌合成物) - 短鎖脂肪酸 (腸内代謝物) - 宿主受容体 (短鎖脂肪酸受容体) における腸内細菌の糖代謝相互作用が宿主の代謝機能に与える影響についての一端を明らかにしたものであり、新たなプロバイオティクス (注 7)、プレバイオティクスの開発や実用化につながる重要な知見を提供するものと考えます。また、近年では腸内細菌代謝産物を摂取することで、健康増進をはかるポストバイオティクス (注 8) にも注目が集まっており、ポストバイオティクス成分としての EPS の効果も期待されます。

今後、これらの知見に基づき、EPS や短鎖脂肪酸をはじめとする様々な腸内細菌由来代謝物とその標的受容体の同定や機能解析が進み、研究の進展とともに将来的に肥満や糖尿病などの代謝性疾患などの予防や治療法の開発に向けて今後、本成果の更なる応用が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST 研究開発総括：永井良三 (研究開発代表者：木村郁夫)、AMED の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST 研究開発総括：笹川千尋 (研究開発代表者：木村郁夫)、日本学術振興会 (JSPS) の科学研究費助成事業 (研究代表者：木村郁夫)、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) のムーンショット型研究開発事業 ムーンショット目標 2 (PM：片桐秀樹、課題代表者：木村郁夫、 Grant 番号：JPMJMS2023)、同 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA) (領域総括：三沢和彦、課題代表者：木村郁夫、 Grant 番号：JPMJOP1833) の一環で行われました。

ムーンショット型研究開発事業 ムーンショット目標 2 片桐秀樹 PM のコメント：

ヒトでの肥満で減少する腸内細菌の解析を端緒として砂糖誘発性の肥満を抑制する細菌を同定し、その代謝産物を介した肥満抑制メカニズムを解明したものであり、肥満を伴った糖尿病を発症前に検出するバイオマーカーやその発症を予防する手法の開発につながる発見であると期待されます。以上から、超早期に糖尿病を見出し、発症を予防することを目指した本ムーンショット目標 2 研究開発プロジェクトの趣旨に沿った重要な成果であると考えます。

<参考文献>

- 1) Ley RE et al. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* **124**, 837–848 (2006).
- 2) Kimura I et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **108**, 8030–8035 (2011).
- 3) Kimura I et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun.* **4**, 1829, 1–12 (2013).
- 4) Miyamoto J et al. Host metabolic benefits of prebiotic exopolysaccharides produced by *Leuconostoc mesenteroides*. *Gut Microbes* **15**, 2161271 (2023).

<用語解説>

(注 1) 短鎖脂肪酸：炭素数が 2 から 6 個の脂肪酸の総称であり、主に、酢酸、プロピオン酸、酪酸が知られている。腸内のエネルギー源として作用するだけでなく、最近では、受容体を介したシグナル分子としての作用やエピジェネティック（DNA の配列変化によらず遺伝子発現を制御するシステム）作用なども報告されている。

(注 2) 菌体外多糖（EPS）：微生物が菌体表面に分泌・産生する多糖の総称。増粘剤としての食品利用やセラミックスなどの工業利用も為されている。

(注 3) プレバイオティクス：Gibson によって 1995 年に「大腸内の特定の細菌の増殖および活性を選択的に変化させることより、宿主に有利な影響を与え、宿主の健康を改善する難消化性食品成分」として定義されている。

(注 4) フルクタン：フルクトースがいくつも連なって構成される多糖類の総称。結合様式や分岐の違いにより、イヌリンやレバンなどと呼ばれる。

(注 5) デキストラン：グルコースがいくつも連なって構成される多糖類の総称。結合様式や分岐の違いにより、 α グルカンや β グルカンなどと呼ばれる。

(注 6) ノトバイオート：無菌動物に既知の微生物を投与、定着させることにより作出したモデル。

(注 7) プロバイオティクス：Fuller によって 1989 年に「腸内細菌叢のバランスを改善することにより人に有益な作用をもたらす生きた微生物」として定義されている。

(注 8) ポストバイオティクス：Salminen によって 2021 年に「宿主の健康に有効な作用を発揮する不活化菌体、その構成成分や代謝物」として定義されており、食物繊維が代謝されて産生される短鎖脂肪酸もこれに当てはまる。プロバイオティクスやプレバイオティクスに続く新たな概念として注目されている。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Sucrose-preferring gut microbes prevent host obesity by producing exopolysaccharides

(砂糖を好む腸内微生物は、菌体外多糖類を産生することで砂糖誘発性の肥満を抑制する)

著者：

京都大学大学院生命科学研究科 生体システム学分野

教授 木村郁夫、共同研究員 清水秀憲（研究当時）、助教 池田貴子、助教 高田紘翠、特定助教 渡辺啓太
特定職員 増島侑紀、共同研究員 笹原大暉、大学院生（修士） 高橋咲良

京都大学大学院生命科学研究科 分子応答機構学分野

教授 片山高嶺

京都大学大学院生命科学研究科 生態進化学研究室

教授 東樹宏和、大学院生（博士） 景山拓矢、大学院生（博士） 林息吹

京都大学大学院薬学研究科 代謝ゲノム薬学分野

教授 木村郁夫、助教 池田貴子、大学院生（博士） 西田朱里、大学院生（博士） 山野真由
大学院生（修士） 西川翔太

京都大学大学院薬学研究科 創薬有機化学分野

教授 大野浩章

東京農工大学大学院農学研究院応用生命化学部門 食品機能学研究室

准教授 宮本潤基

Noster 株式会社 R&D 本部

リサーチャー 清水秀憲（研究当時）、グループリーダー 久景子（研究当時）、主任 笹原大暉

近畿大学 産業理工学部 生物環境化学科

准教授 北野（大植）隆司

慶應義塾大学 予防医療センター

特任教授 伊藤裕、専任講師 中島裕也

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 先端医療技術開発部

研究室長 吉田尚史

石川県立大学 生物資源工学研究所

講師 松崎千秋

北海道大学大学院先端生命科学研究院 数理生物学研究室

准教授 中岡慎治、博士研究員 松木彩星（研究当時）、大学院生（博士） 明石涼

東京科学大学 生命理工学院 生命理工学系

助教 村上匠

国立遺伝学研究所 ゲノム多様性研究室

准教授 森宙史

国立遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室

特任教授 豊田敦

千船病院 糖尿病・減量外科

肥満・糖尿病内分泌センター長 北浜誠一

結核予防会複十字病院 睡眠時無呼吸症候群治療センター

診療科長 上山雅子

国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部

部長 浅原哲子

徳島大学大学院医歯薬学研究部 創薬有機化学分野

教授 井貫晋輔

神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科 先端医療学分野

教授 山下智也

関西医科大学 内科学第二講座 糖尿病科

教授 入江潤一郎

和歌山大学 産学連携イノベーションセンター

客員教授 山本憲二

掲載誌： *Nature Communications*

DOI：10.1038/s41467-025-56470-0

<参考図表>

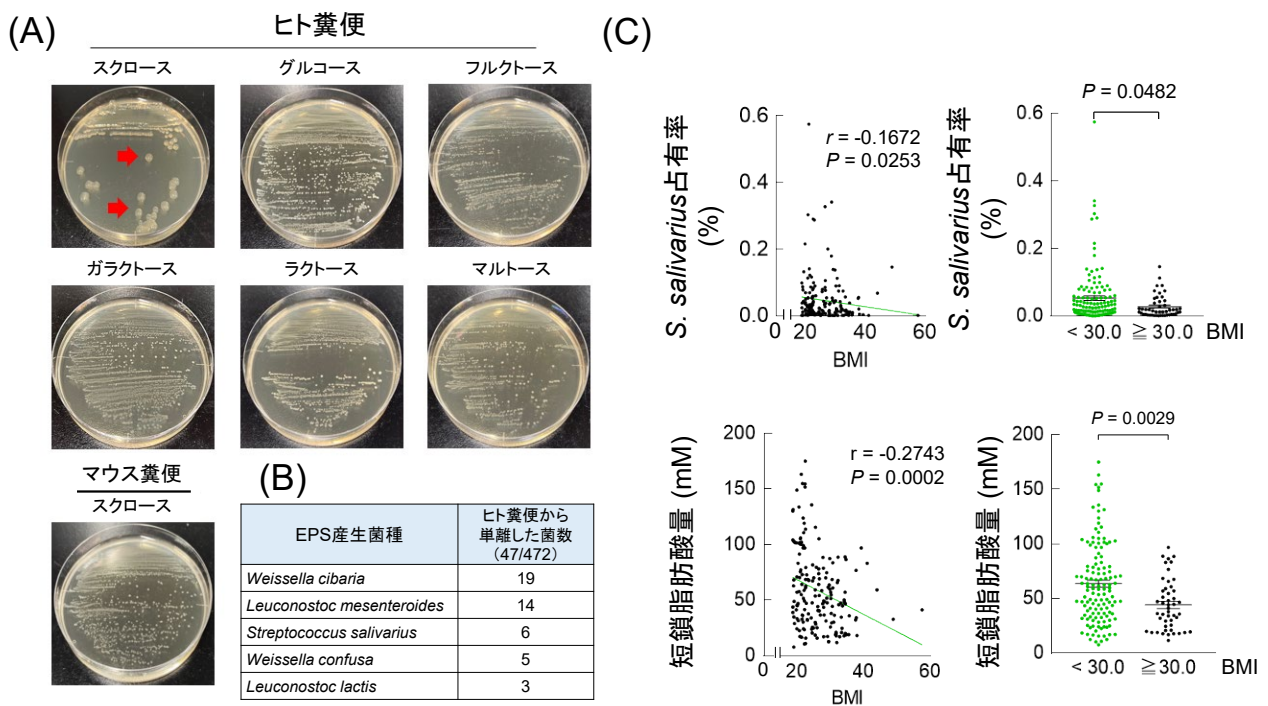


図1 ヒト腸内細菌由来 EPS 産生菌 *Streptococcus salivarius* の特徴

(A) 各種の糖を用いてヒトおよびマウス糞便を培養した時のコロニー形状（赤矢印：EPS 産生）

(B) ヒト糞便から単離した EPS 産生菌の種類

(C) ヒト糞便中の *S. salivarius* の占有率および酢酸、プロピオン酸、酪酸などの総短鎖脂肪酸と BMI との相関性（緑色：BMI 値が 18.5 以上 30 未満、黒色：BMI 値が 30 以上の健常者）

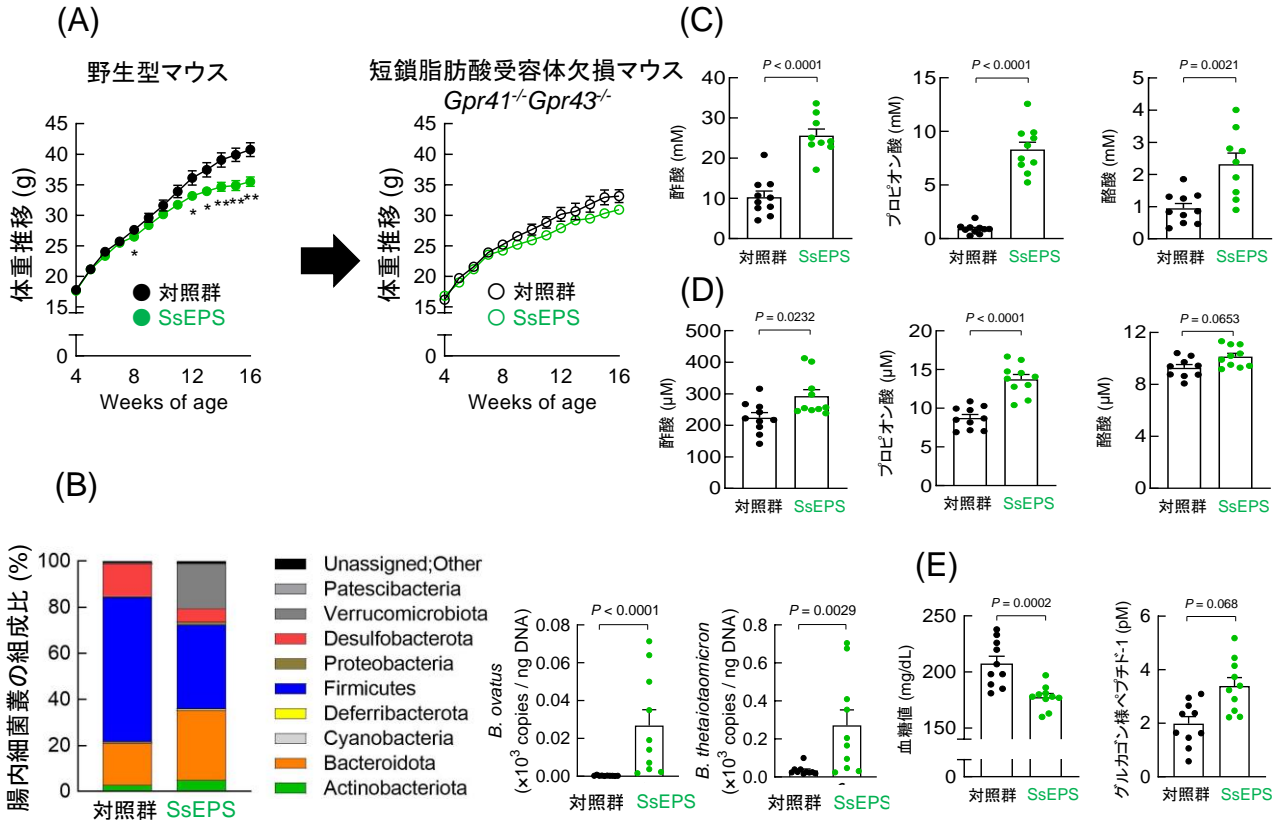


図 2 高脂肪食肥満誘導マウスにおける SsEPS 摂取の代謝機能改善

- (A) 野生型マウスおよび短鎖脂肪酸受容体欠損マウス (*Gpr41^{-/-}Gpr43^{-/-}*) の体重推移
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (対照群と SsEPS の比較)
- (B) 腸内細菌叢解析
- (C) 糞便中の短鎖脂肪酸量
- (D) 血漿 (けっしょう) 中の短鎖脂肪酸量
- (E) 血糖値および血漿中の GLP-1 濃度

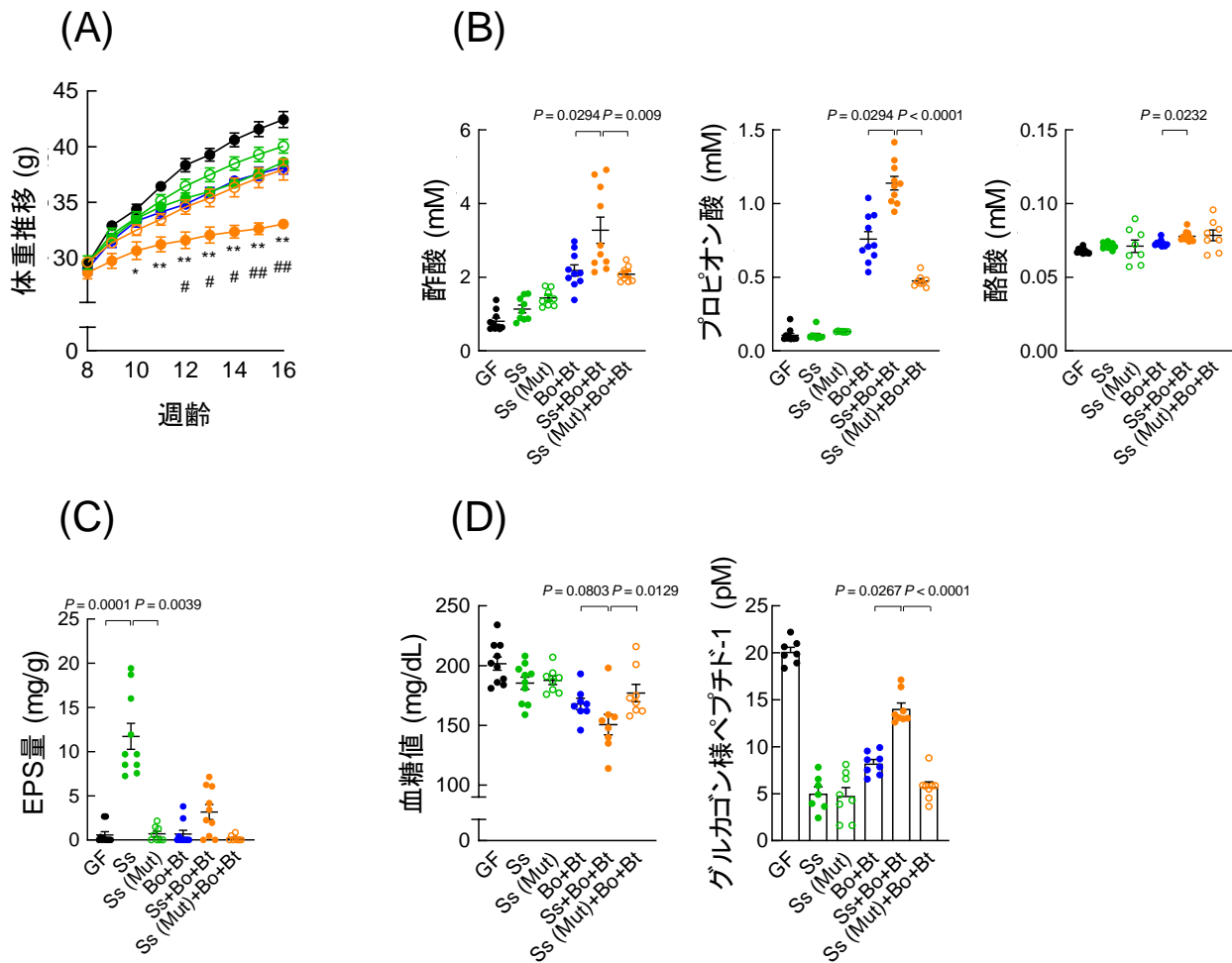


図3 スクローズ肥満誘導マウスにおける *Streptococcus salivarius* の代謝機能改善

(A) 無菌マウスおよび各種ノトバイオームマウスの体重推移

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (EPS 資化性菌と EPS 産生 *S. salivarius* + EPS 資化性菌の比較)

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$ (EPS 産生 *S. salivarius* + EPS 資化性菌と EPS 非産生 *S. salivarius* + EPS 資化性菌の比較)

(B) 糞便中の短鎖脂肪酸量

(C) 糞便中の EPS 量

(D) 血糖値および血漿中の GLP-1 濃度