

公益財団法人富山第一銀行奨学財団  
理事長 金岡 純二 殿

## 助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 :	900 千円
研究代表者 : 藤坂 志帆	所属 : 附属病院	職位 : 助教
研究題目 : 和漢薬による腸内細菌叢を介した代謝改善メカニズムの解明		

## 研究概要

肥満の患者に用いられる和漢薬、防風通聖散の糖代謝に与える作用を明らかにすることを目的に、高脂肪食負荷 C57BL/6 マウスに生食または防風通聖散を 8 週間経口投与した。防風通聖散投与により、高脂肪食で誘導された内臓脂肪組織の慢性炎症が改善し、糖負荷試験、インスリン負荷試験で糖代謝が改善することがわかった。このとき、腸内細菌組成を調べると、常在性の腸内細菌である Akkermansia が増加していた。一般に肥満では腸内細菌叢の破綻により腸管のバリア機能が低下し、内臓脂肪組織の慢性炎症を促進させる。Akkermansia は腸管の粘液層を厚くしてバリア機能を高める作用がある細菌である。これにより、腸管由来のエンドトキシンが血中に移行するのを防ぎ、慢性炎症を軽減させることができるのではないかと仮説を立てた。そこで本研究により、防風通聖散による糖代謝改善作用と腸内細菌叢の変化による腸管バリア機能の改善の関連性につき検討を行った。

## 成果要約

マウスに高脂肪食を投与すると、通常腸内細菌の 1~5%程度を構成する Akkermansia は 1/100 程度まで減少する。防風通聖散を投与すると約 1 週間でこの Akkermansia が増加することがわかった。大腸のバリア機能の指標となる tight junction 関連蛋白 Claudin-1 量は有意に増加し、FITC-dextran 法による in vivo でのバリア機能の評価でも、バリア機能の改善を確認した。これにより、腸管由来のエンドトキシンが血中に移行するのを抑制できると考えられる。実際、血中のエンドトキシン濃度、および肝臓における LBP (lipopolysaccharide binding protein) の発現量は防風通聖散投与により優位に低下していた。防風通聖散の糖代謝改善作用における腸内細菌の関与を確認するため、防風通聖散投与に抗生剤を併用投与したところ、代謝改善作用は消失した。さらに防風通聖散投与したマウスの腸内細菌移植を行ったところ、移植されたマウスの耐糖能は改善した。

これらの結果により、防風通聖散は腸内細菌叢を変化させ、肥満により脆弱となった腸管バリア機能を回復させて、腸管由来のエンドトキシンの血中への移行を阻害し、耐糖能異常、インスリン抵抗性を軽減させると考えられた。

上記の研究結果は、下記に示すいくつかの学会などで発表してきた。現在論文化に向けて準備中である。和漢薬による腸内環境の変化を介した代謝改善作用という、新規のメカニズムを提案できると考えている。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム 腸内細菌叢が糖代謝に与える影響</li>   <li>● 77<sup>th</sup> Scientific Sessions of American Diabetes Association Bofutsushosan, an Oriental Herbal Medicine, induces Akkermansia muciniphila and improves glucose metabolism in diet-induced obese mice</li>   <li>● Toyama Academic GALA 2017 漢方薬による腸内細菌叢の変化を介した糖代謝改善作用</li>   <li>● 日本肥満学会 第 22 回アディポサイエンスシンポジウム 防風通聖散は腸内細菌 Akkermansia muciniphila を増加させ、高脂肪食負荷マウスの耐糖能を改善する</li>   <li>● 日本薬学会第 138 年会一般シンポジウム 腸内細菌叢を介した糖代謝制御</li> </ul>																															
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">区 分</th> <th style="text-align: center;">執行額 (円)</th> <th style="text-align: center;">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>【物品費】</b></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">マウス維持費 (高脂肪食含む)</td> <td style="text-align: right;">400,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">試薬</td> <td style="text-align: right;">200,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">抗体</td> <td style="text-align: right;">200,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">プライマー</td> <td style="text-align: right;">100,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>【旅費】</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>【謝金】</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>【その他】</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">合計</td> <td style="text-align: right;">900,000 円</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	<b>【物品費】</b>			マウス維持費 (高脂肪食含む)	400,000		試薬	200,000		抗体	200,000		プライマー	100,000		<b>【旅費】</b>			<b>【謝金】</b>			<b>【その他】</b>			合計	900,000 円		
区 分	執行額 (円)	備 考																														
<b>【物品費】</b>																																
マウス維持費 (高脂肪食含む)	400,000																															
試薬	200,000																															
抗体	200,000																															
プライマー	100,000																															
<b>【旅費】</b>																																
<b>【謝金】</b>																																
<b>【その他】</b>																																
合計	900,000 円																															