

令和 6年 4月 7日

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 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 : 940 千円	
研究代表者 : 藤坂 志帆	所属 : 学術研究部医学系第一内科	職位 : 准教授
研究題目 : メタボリック症候群の予防を目指したヒト腸内細菌の作用機序の解明		

#### 研究概要

富山県企業健診受診者 49 名からメタボリック症候群関連項目（腹囲、内臓脂肪量、BMI、脂質、血糖、HbA1c など）と 3 日間の食事内容から算出した摂取栄養分析、生活習慣に関連する問診結果と便の腸内細菌叢解析を行った。平均年齢 43 歳、BMI 23.9、HbA1c 5.5%、空腹時血糖 97mg/dL であった。腸内細菌叢の特徴は *Prevotella copri* 優位、*Bacteroides* 優位、その他の 3 つの腸内細菌エンテロタイプに分かれ、さらにメタボリック指数と相関のあった腸内細菌種 11 種が同定された。腹囲や空腹時血糖などのメタボリック指数と負の相関のあった菌種がメタボリック症候群に予防的に関与するという仮説を立て、マウスを用いて特定の菌種が糖代謝に与える影響とそのメカニズムについて検討を行った。

また、我々は最近和漢薬、防風通聖散が腸内細菌とりわけインスリン抵抗性改善作用が報告されている *A. muciniphila* を増加させインスリン抵抗性を改善することを報告した (Fujisaka et al Sci Rep. 2020)。そこで *A. muciniphila* を増加させる生薬を探索する目的で、富山大学和漢医薬総合研究所の所有する生薬ライブラリーを用い、培養実験およびマウスで検討を行った。

#### 成果要約

富山県企業健診受診者のメタボリック症候群関連項目と負の相関のあった候補菌の中から A 菌と B 菌に着目し、これを高脂肪食負荷マウスに経口投与したところ、肥満が抑制され脂肪肝や耐糖能が改善した。これらの菌を 70°C で 30 分間低温で殺菌し投与すると、抗肥満作用、耐糖能改善作用がキャンセルされたことから生菌の作用であることが示唆された。抗肥満作用のメカニズムとして、A 菌や B 菌を投与されたマウスは便中に排泄されるエネルギー量が有意に増加しており、便中の脂肪酸とりわけ飽和脂肪酸含有量が増加していた。小腸の脂肪酸吸収トランスポーターの発現量が減少していたことから、これらの腸内細菌は小腸の脂肪酸吸収を抑制し、高脂肪食負荷下で抗肥満作用を発揮するものと考えられた。このように、健診では比較的健康と考えられるヒトにおいて、その生活習慣などの影響から腸内細菌叢が特徴づけられ、A 菌や B 菌はメタボリック症候群に予防的に作用することがわかった。

また *A. muciniphila* を増加させる生薬成分の探索では *in vitro* の共培養の検討で山薬などの生薬が見出され、高脂肪食負荷マウスに山薬を投与すると、*A. muciniphila* の増加とともに糖代謝が改善することを見出し、Diabetology International 誌に報告した。

<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> <p>学術論文</p> <p>Fujisaka S, Watanabe Y, Toume K, Morinaga Y, Nawaz A, Kado T, Nishimura A, Bilal M, Aslam M, Igarashi Y, Nakagawa Y, Tobe K. Identification of herbal drug extracts that promote growth of Akkermansia muciniphila in high-fat diet fed mice. Diabetol Int, in press, 2024</p> <p>学会発表</p> <p>朴木久恵, 藤坂志帆, 今度悠樹, 圓角麻子, 渡邊善之, 瀧川章子, 戸邊一之. 特定健診におけるメタボリック症候群と関わる食品成分の解析と食品成分表 7 訂、8 訂の比較検討. 第 44 回日本肥満学会 2023 年 11 月 25-26 日 仙台</p> <p>Honoki H, Fujisaka S, Watanabe Y, Oku M, Kondo Y, Nishimura A, Kado T, BILAL M, Enkaku A, Takikawa A, Chujo D, Morinaga Y, Tobe K. Identification of Gut Microbes That Prevents Metabolic Syndrome in Healthy Japanese Adults. American Diabetes Association 83rd Scientific Sessions. San Diego USA</p>																																
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 1245 815 1301">区 分</th> <th data-bbox="815 1245 1114 1301">執行額 (円)</th> <th data-bbox="1114 1245 1449 1301">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 1301 815 1357">【物品費】</td> <td data-bbox="815 1301 1114 1357"></td> <td data-bbox="1114 1301 1449 1357"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1357 815 1402">試薬、マイクロチューブほか</td> <td data-bbox="815 1357 1114 1402">394,470</td> <td data-bbox="1114 1357 1449 1402"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1402 815 1458">【旅費】</td> <td data-bbox="815 1402 1114 1458"></td> <td data-bbox="1114 1402 1449 1458"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1458 815 1514">【謝金】</td> <td data-bbox="815 1458 1114 1514">0</td> <td data-bbox="1114 1458 1449 1514"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1514 815 1570">【その他】</td> <td data-bbox="815 1514 1114 1570"></td> <td data-bbox="1114 1514 1449 1570"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1570 815 1626">外注検査、英文校正</td> <td data-bbox="815 1570 1114 1626">81,693</td> <td data-bbox="1114 1570 1449 1626"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1626 815 1682">人件費 (R5.10 月~12 月)</td> <td data-bbox="815 1626 1114 1682">437,917</td> <td data-bbox="1114 1626 1449 1682"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1682 815 1738">人件費 (共済組合費用)</td> <td data-bbox="815 1682 1114 1738">25,920</td> <td data-bbox="1114 1682 1449 1738">(支払い未処理)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1738 815 2024">合計</td> <td data-bbox="815 1738 1114 2024">940,000 円</td> <td data-bbox="1114 1738 1449 2024"></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	【物品費】			試薬、マイクロチューブほか	394,470		【旅費】			【謝金】	0		【その他】			外注検査、英文校正	81,693		人件費 (R5.10 月~12 月)	437,917		人件費 (共済組合費用)	25,920	(支払い未処理)	合計	940,000 円			
区 分	執行額 (円)	備 考																															
【物品費】																																	
試薬、マイクロチューブほか	394,470																																
【旅費】																																	
【謝金】	0																																
【その他】																																	
外注検査、英文校正	81,693																																
人件費 (R5.10 月~12 月)	437,917																																
人件費 (共済組合費用)	25,920	(支払い未処理)																															
合計	940,000 円																																