

# 腸内細菌と食が作り出す腸内環境の理解と健康科学への展開

國澤 純

医薬基盤・健康・栄養研究所

## 略歴

- a. 出生年・地：1974年 山口県生まれ
- b. 最終学歴：2001年 大阪大学大学院薬学研究科、博士(薬学)
- c. 主な職歴：2000年 日本学術振興会 特別研究員(DCならびにPD、大阪大学、カリフォルニア大学バークレー校)
- 2004年 東京大学医科学研究所 助手・助教
- 2007年 同上 講師
- 2012年 同上 准教授
- 2013年 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー
- 2019年 医薬基盤・健康・栄養研究所 センター長

## d. 主な研究テーマ：

腸内環境の免疫学的理解と創薬・ワクチン・ヘルスケアへの展開

## e. 主な受賞：

- 2001年 財団法人阪大微生物病研究会・研究奨励賞
- 2001年 大阪大学微生物病研究所・優秀学術賞
- 2001年 日本薬剤学会・最優秀発表者賞
- 2005年 国際粘膜免疫学会・Young Investigator Award
- 2008年 公益財団法人 花王芸術・科学財団 花王研究奨励賞
- 2008年 日本ビフィズス菌センター/腸内細菌学JBF研究奨励賞
- 2008年 日本免疫学会・研究奨励賞
- 2016年 公益財団法人 三島海雲記念財団・三島海雲学術賞
- 2016年 日本食品免疫学会賞
- 2018年 日本バイオインダストリー協会奨励賞
- 2018年 日本ワクチン学会高橋奨励賞
- 2020年 多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞

一般向け書籍として「一般向け書籍として「善玉酵素で腸内革命（主婦と生活社）」や「9000人を調べて分かった腸のすごい世界（日経BP）」がある。

## 要約

### はじめに

私たちの腸管には多種多様で多数の細菌が生息しており、様々な健康状態や身体機能、病気の発症などに関わっていることが明らかになっている。これまで菌そのものを主な対象とした研究が進められてきたが、近年の分析技術の発展に伴い、菌体成分や食品成分を材料に腸内細菌が作り出す代謝物にも注目が集まってきている。本発表では、腸内細菌と食が作り出す腸内環境について、実効分子を化合物レベルで捉えつつ、健康科学へと展開する私たちの研究を紹介したい。

### 1. 菌体成分による免疫制御

体の免疫細胞の半分以上は腸に存在するといわれ、腸だけでなく全身の免疫バランスに影響を及ぼしている。免疫細胞の発達には、腸内細菌が必須であることが以前より知られていたが、私たちのグループでは、腸管免疫の発達を促進する腸内細菌として、アルカリゲネス菌を同定している。多くの腸内細菌が腸管内腔に生息しているのに対して、アルカリゲネス菌は腸管リンパ組織であるパイエル板の組織内部に共生しているというユニークな特徴を持つ。アルカリゲネス菌が炎症を誘発することなくパイエル板において共生関係を構築できる理由として、主要菌体成分であるリポポリサッカライド (LPS) がユニークな構造を有していることを見出している。LPS は炎症を惹起するエンドトキシンとも呼ばれるが、アルカリゲネスの LPS は TLR4 に対し弱いアゴニスト活性を示すことで、樹状細胞などの免疫細胞を適度に活性化するが、過剰な炎症は惹起しない。さらに、LPS の活性中心であるリピド A を対象にした研究から、アルカリゲネス由来リピド A と大腸菌由来リピド A は、アシル基の位置や長さ、結合している官能基が異なることを明らかにしている。現在、アルカリゲネスリピド A は、安全かつ有用なアジュバントとして研究用試薬として販売されており、その他、ヒトへの実用化を目指した非臨床試験を進めている。

### 2. 免疫制御を担う脂質代謝物の同定と腸内細菌との関わり

私たちのグループでは、食用油に含まれる脂肪酸に着目し、免疫に及ぼす影響や疾患との関わりについて研究を進めている。特に、必須脂肪酸であるオメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸に着目した研究を進めている。例えば、オメガ3脂肪酸である $\alpha$ リノレン酸を多く含む亜麻仁油を与えて飼育したマウスでは、腸管や皮膚、呼吸器などでのアレルギーや炎症が予防・改善できることを、様々なモデルで明らかにしている。食事から摂取した脂肪酸は、腸から吸収された後、体内の酵素によって代謝され、免疫系などの生体機能に影響を与える様々な脂質代謝物へと変換される。メタボローム解析を用いた私たちの研究においても、亜麻仁油に多く含まれる $\alpha$ リノレン酸から多種類の脂質代謝物が産生されること、化学構造の微妙な違いにより、標的受容体や細胞が変化し、抗アレルギー、抗炎症効果のメカニズムが異なることを見出している。

これらの分析で見出した代謝物の多くは、体内で代謝・産生されたものであるが、最近の研究では、腸内細菌も脂質代謝物の産生に関与していることが分かっている。例えば、

10-oxo-cis-12-cis-15-octadecadienoic acid (*a* KetoA) は、亜麻仁油で飼育したマウスの糞便において増加するが、無菌マウスではほとんど産生されない。これは、*a* KetoA が腸内細菌の代謝に依存して産生される脂質代謝物であることを意味している。腸管で産生された *a* KetoA は、体内に吸収された後、炎症性マクロファージの機能を阻害することで、糖尿病や接触皮膚炎の抑制に働く。今後、腸内細菌が独自の代謝経路で産生する脂質代謝物がさらに見出されると期待される。

### 3. 医薬基盤・健康・栄養研究所の腸内環境研究から見出した体重増加をコントロールするブラウティア菌の発見とメカニズム解明

私たちが所属する医薬基盤・健康・栄養研究所においては、日本人の腸内環境と健康状態を解析するために、様々な解析拠点を日本各地に設け、データ取得を行うと共に、一部のデータを NIBIOHN JMD データベースとして公開している (<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>)。さらに、研究所において共同で開発した統合解析プラットフォームである MANTA を用いてデータを解析し、様々な健康状態との関連を解析している。

ヒトデータの解析の結果、肥満でない方や糖尿病患者でない方でブラウティア菌の割合が多いことが判明した。そこで、高脂肪食を与えたマウスにブラウティア菌を摂取させたところ、内臓脂肪の蓄積抑制を伴う体重の増加抑制が確認され、同時に糖尿病症状も軽減していた。次に、ブラウティア菌の抗肥満・抗糖尿病効果のメカニズムを解明するため、ゲノム情報やメタボローム、ラマン分析などを組み合わせた解析を行ったところ、ブラウティア菌は代謝促進効果があるオルニチン、アセチルコリン、S アデノシルメチオニンなどのユニークなアミノ酸代謝物を産生していることが判明した。さらに、ブラウティア菌は複数の有機酸を産生し、さらに難消化性デンプンであるアミロペクチンを菌体内に蓄積することにより、腸管での短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）を増加させ、腸内環境を改善することが判明した。ヒトにおける有効性や安全性は今後の課題であるが、ブラウティア菌は食事成分を代謝し、生体にとって有益な働きをもつ代謝物や物質を産生・蓄積することで、代謝促進と腸内環境改善という効果により、肥満および糖尿病を抑制していると考えられる。

### 4. 腸内細菌の違いに基づく食品成分の健康効果の予測

このように様々な知見が蓄積されることにより、腸内環境の「個人差」という課題に挑戦できるようになった。今後は、食品が個々人に与える影響を予測し、最適な食品を選択できる個別化栄養が重要になるが、私たちは、食品の健康効果の有無や実効代謝物の産生を指標に、大麦の健康効果やアマニポリフェノールの産生を予測する機械学習モデルを構築した。今後、対象食材を増やすと共に、実用化に向けた予測精度の向上やシステム化を進める予定であるが、腸内細菌のデータにより食品の健康効果を予測し、個別化栄養を実現できる可能性が示されたと考えている。

# Establishment of gut environment by commensal bacteria and diet for the control of health and disease

Jun Kunisawa

National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Osaka

## Brief curriculum vitae

Prof. Jun Kunisawa is Director of Microbial Research Center for Health and Medicine, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN) and also serves as Adjunct/Visiting Professor at Osaka University, Kobe University, The University of Tokyo, Hiroshima University and Waseda University. He was awarded his Ph.D. from Osaka University at 2001, and received postdoctoral training at University of California, Berkeley. In 2004, he was recruited by The University of Tokyo, where he spent 9 years as Assistant and Associate Professor before moving to NIBIOHN to establish a new laboratory in 2013. In 2019, he was promoted to his current position. His research has been focusing on the immune regulation by gut environment (e.g., diets and commensal bacteria) and its association with immune diseases and health. He is also doing translational research for the development of vaccines, medicines, and functional foods.

## Abstract

### Introduction

Intestine contains a wide variety and large number of bacteria, which have been shown to be involved in various health conditions, physical functions, and the onset of disease. Although studies have mainly focused on the bacteria themselves, with the recent development of analytical techniques, bacterial components and metabolites have also been attracting attention. In this presentation, I would like to introduce our research on the intestinal environment produced by intestinal bacteria and food, which is being developed into health science by understanding effective molecules at the chemical compound level.

### 1. immune regulation by bacterial components

More than half of immune cells reside in the intestine, which influences the immune balance not only in the intestine but also in the whole body. It has long been known that intestinal bacteria are essential for the development of immune cells, and our group has identified *Alcaligenes* as an intestinal bacterium that promotes the development of intestinal immunity. While most intestinal bacteria live in the lumen of the intestinal tract, *Alcaligenes* uniquely locate inside the Peyer's patches without inducing inflammation due to the unique structure of its major bacterial component, lipopolysaccharide (LPS). *Alcaligenes* LPS has weak agonist activity against TLR4 to moderately activate immune cells such as dendritic cells. Furthermore, *Alcaligenes* lipid

A is commercially available as a safe and useful adjuvant as a research reagent, and pre-clinical studies are underway for the usage in humans.

## 2. Identification of lipid metabolites responsible for immune regulation and their relationship with intestinal bacteria

Our group is studying the effects of fatty acids contained in dietary oils on immunity and disease. In particular, we are focusing on omega-3 and omega-6 fatty acids, which are essential fatty acids. For example, we have shown in various models that allergies in the intestinal and respiratory tracts and skin can be prevented or improved in mice fed linseed oil (also known as flaxseed oil), which includes high amounts of  $\alpha$ -linolenic acid, an omega-3 fatty acid. After absorption of fatty acids through the intestine, they are metabolized by enzymes in the body and converted into various lipid metabolites that affect the immune system and other biological functions. Our research using metabolomic analysis identified many lipid metabolites produced from  $\alpha$ -linolenic acid, which showed that subtle differences in chemical structure alter target receptors and cells, resulting in different mechanisms of anti-allergy and anti-inflammatory effects.

Many of the metabolites found in these analyses were metabolized in the body, but recent studies have shown that intestinal bacteria are also involved in the production of lipid metabolites. For example, 10-oxo-cis-12-cis-15-octadecadienoic acid ( $\alpha$  KetoA) is increased in the feces of mice raised on linseed oil, but is hardly produced in germfree mice raised on linseed oil, implying that  $\alpha$  KetoA is a lipid metabolite whose production is dependent on bacterial metabolism. After being absorbed into the body,  $\alpha$  KetoA exerts immunomodulatory functions, such as inhibiting the function of inflammatory macrophages, and consequently suppress diabetes and contact dermatitis.

## 3. NIBIOHN microbiome projects discovers Blautia that control body weight gain

NIBIOHN has established various centers around Japan to examine the intestinal environment and health status of Japanese people, and has been acquiring data and releasing some of the data as the NIBIOHN JMD database (<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>). Furthermore, the data are analyzed using MANTA, an integrated analysis platform originally developed by NIBIOHN, to elucidate the relationship between the data and various health conditions.

As a result, it was found that Blautia was abundant in non-overweight and non-diabetic individuals. Oral administration of Blautia into mice fed a high-fat diet resulted in the inhibition of body weight gain with suppression of visceral fat accumulation, and at the same time, diabetic symptoms were reduced. Next, to elucidate the mechanism of the anti-obesity and anti-diabetic effects of Blautia, a combination of genomic information, metabolomics, and Raman analysis revealed that Blautia produces unique amino acid metabolites such as ornithine, acetylcholine, and S-adenosylmethionine, which are known



to promote energy metabolism. We also found that *Blautia* produces several acids and accumulates amylopectin, an indigestible starch, within the bacteria, leading to the increase of short-chain fatty acids in the intestinal tract. Although the efficacy and safety in humans remain to be determined, it is believed that *Blautia* have beneficial functions such as suppressing obesity and diabetes by promoting metabolism and improving the intestinal environment.

#### 4. Prediction of health effects of food ingredients based on differences in intestinal bacteria

With the accumulation of various findings, we can now challenge the issue of "individual differences" in the intestinal environment. For example, we believe that precision nutrition is important to predict the effects of foods on each individual and to be able to select optimal foods. We have built a machine learning model that predicts the health benefits of barley and the production of linseed polyphenols. We plan to increase the number of target foods and improve the prediction accuracy and systematization for practical use in the future, but we believe that we have demonstrated the possibility of predicting the health effects of foods using intestinal bacteria data and achieving precision nutrition.