

胆汁酸—腸内細菌—生体シグナル伝達相互作用解明によるメタボリック
シンドローム個別化医療の推進

渡辺光博

慶應義塾大学政策・メディア研究科

【研究概要】

前世紀まで胆汁酸は「肝臓でコレステロールから合成され、食事の脂質消化吸収を担う消化液である胆汁の主成分」という位置づけに過ぎなかった。しかし今世紀になり、胆汁酸をリガンドとする受容体の報告がなされ（核内受容体として Farnesoid X receptor (FXR)・Pregnane X receptor (PXR)・Vitamin D receptor (VDR)、膜型受容体として G 蛋白共役型受容体 (TGR5)、生体内の多彩な局面におけるシグナル伝達分子としての胆汁酸の役割が解明されつつある。

研究代表者は、これまで胆汁酸や関連物質が筋肉や褐色脂肪組織においてエネルギー消費を亢進させること、脂質合成等代謝に影響を与えることを世界に先駆けて報告している (J Clin Invest. 2004, Nature. 2006, J Biol Chem. 2011, Nature Rev 2014)。現在、これらのコンセプトは国内外で受け入れられ、生活習慣病をはじめとする多くの疾患の新規治療法への応用が実施・期待されている。例えば、我々が提唱・推進した胆汁酸吸着レジンの抗糖尿病作用は米国 FDA で糖尿病治療として認可され、日本人成人の約 30%が罹患しているとされる NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患) の新規治療薬として我々が提唱した FXR アゴニストも臨床試験 (P3) が進められ (J Clin Invest. 2004)、TGR5 アゴニストも臨床試験間近である。現在、研究代表者らは、胆汁酸研究をさらに発展させるため、胆汁酸-腸内細菌相互関連性と生活習慣病制御に注目し研究を継続している。

腸内細菌が肥満をはじめとする様々な疾患と密接に関係していることを示す論文が多く報告され (Matam V, et al. Science. 328:228-231, 2010.)、短鎖脂肪酸など腸内細菌代謝産物が重要であることが明らかとなっている (図 1)。

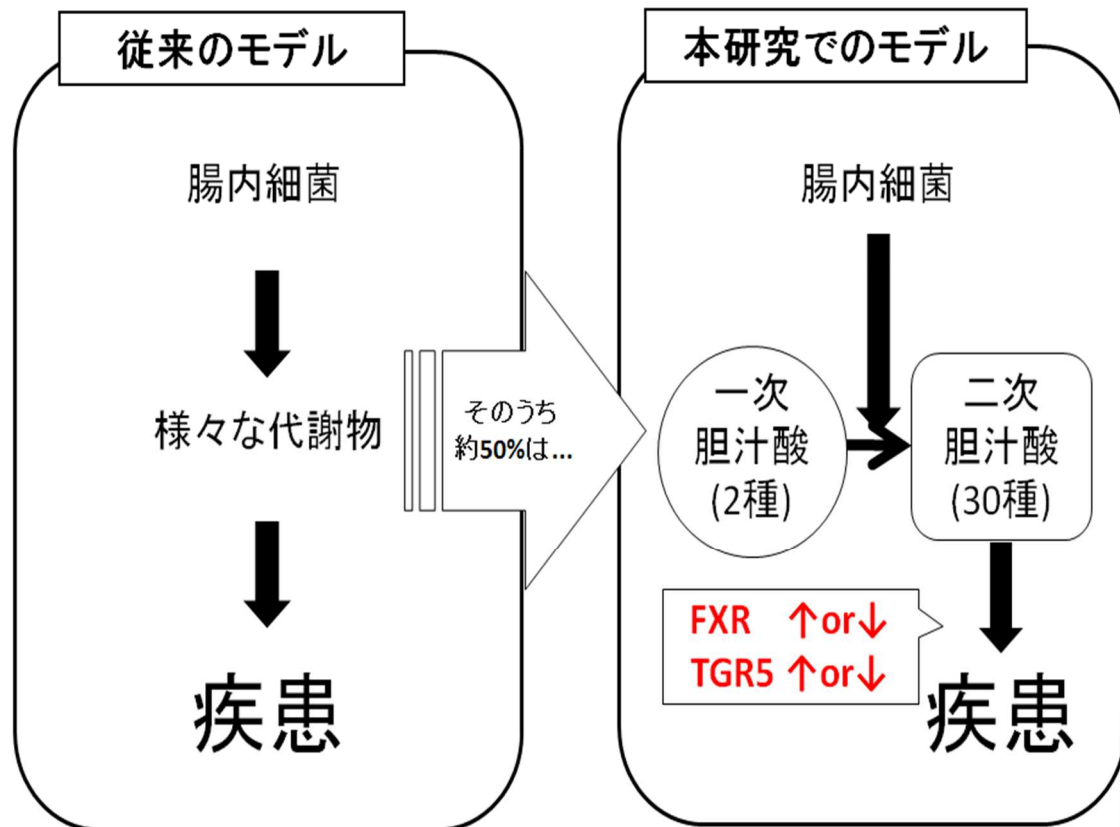


図1. 胆汁酸を介した腸内細菌の疾患への関わり

また、生体でコール酸 (CA) とケノデオキシコール酸 (CDCA) の2種類しか合成されない胆汁酸は腸内細菌より約30種の胆汁酸へと変化し、様々な受容体を介したシグナル伝達の相違により様々な疾患に関与する (Nature. 2006, J Biol Chem 2007, Plos One 201120)。食事性刺激により、腸管へ分泌された胆汁酸の多くは回腸末端で吸収され腸肝循環により再利用されるが、吸収されなかった残りの胆汁酸は大腸に存在する腸内細菌によって二次胆汁酸や脱抱合された胆汁酸が生成される。近年、腸内細菌による胆汁酸組成の差異が腸管 TGR5、FXR 活性に影響し、宿主の体重減少や脂質代謝、癌など多くの疾患に影響を与えることを示唆する論文が研究代表者以外からも報告されている (Susan A, et al. PNAS. 111:7421-7426, 2013., Jiang C, et al. J Clin Invest. 125:386-402, 2015., Yoshimoto S, et al. Nature. 499:97-101, 2013)。これらの研究進捗により、胆汁酸組成が様々な疾患発症に重要であることが認識され始めているが、

これまでの研究では約 30 種の胆汁酸が関与する代謝・シグナル経路の複雑性から腸内細菌-胆汁酸-疾患発症機構相互関連性について十分に解明されていないのが現状である。また、腸内環境研究に加え、マウス系統による遺伝的背景の違いも肥満・糖尿病発症に影響することが報告され、特にマウスの系統比較による研究がハーバード大学ジョスリン糖尿病センター所長 Dr. R. Khan らの精力的な取り組みにより近年注目されているが (Bezy O, et al. J Clin Invest. 121:2504-2517, 2011.)、現在も決定的なメカニズムは明らかにされておらず、世界中で精力的な研究が継続されている。

【研究目的】

本研究ではマウスの約 30 種胆汁酸組成-腸内細菌叢-胆汁酸シグナル応答性の相互関係解明を推進し、肥満・糖尿病をはじめとする生活習慣病発症の原因を宿主遺伝的背景を含め解明することにより、新たな研究領域を創生し、人類に新たな個別化予防・治療戦略を提供することを目的とする。

【研究成果】

(1) 動物モデルによる胆汁酸—腸内細菌—生体シグナル伝達相互作用の検討

胆汁酸組成変化を介した腸内細菌叢と胆汁酸シグナル応答性を解明するために、通常食、高脂肪食、高脂肪食+胆汁酸、高脂肪食+抗生剤をマウスに 12 週間投与後に解剖し、血液・糞便・各組織を採取し、遺伝子発現解析、腸内細菌叢の解析、胆汁酸組成解析を開始した。高脂肪食負荷肥満・糖尿病モデル動物に胆汁酸を混餌投与すると、これらの疾病が抑制されることを我々は報告しており (Nature. 2006)、本研究からも一貫した結果が得られた (図 2)。

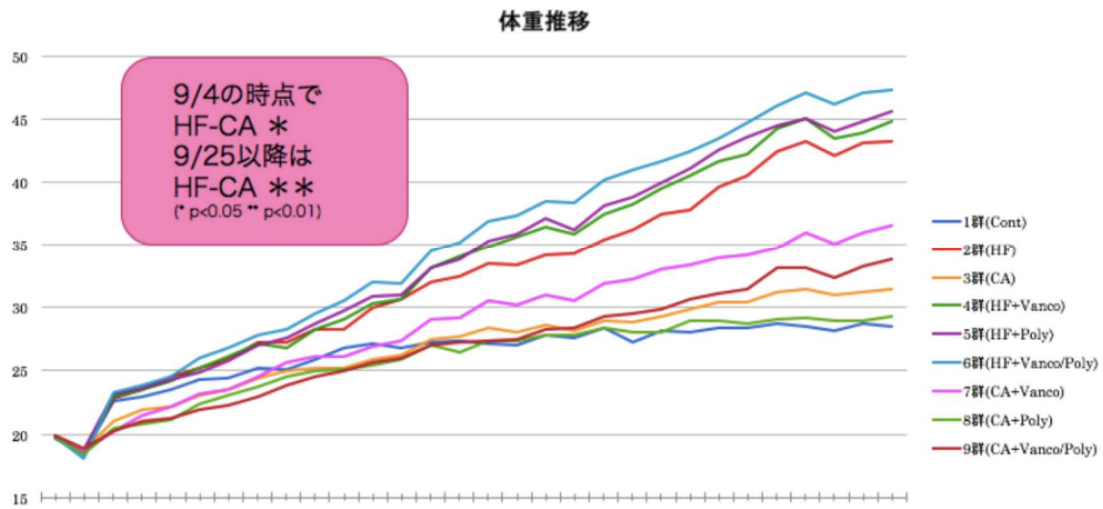
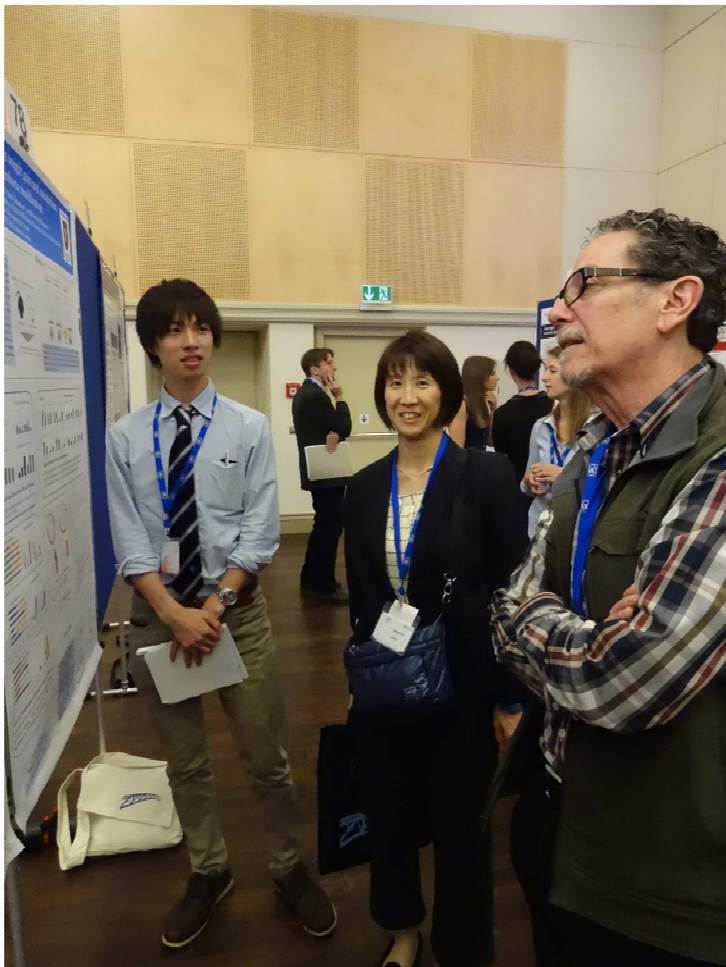


図 2. マウスの体重

(2) XXIV International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease での研究成果報告・情報交換

研究代表者・分担者および当研究室学生が 2016 年 6 月 17 日～18 日に開催された国際学会 XXIV International Bile Acid Meeting で胆汁酸を介した代謝疾患予防効果について研究成果を発表した。胆汁酸研究で世界的な第一人者である Baylor College of Medicine 大学の Professor Dr. David Moore 氏、The Salk Institute for Biological Studies 研究所の Professor Dr. Ronald Evans 氏と腸管における胆汁酸シグナル伝達経路を中心に本研究の展望についてディスカッションを行った。





(3) Keystone Symposia Conference (Bile Acid Receptors as Signal Integrators in Liver and Metabolism) #¹での研究成果報告・情報交換

Keystone Symposia で研究成果を発表し、胆汁酸シグナルと代謝疾患の関連および胆汁酸と腸内細菌相互作用の最前線の情報を収集した。胆汁酸代謝の第一人者である Professor Dr. Johan Auwerx 氏（スイス連邦工科大学ローザンヌ校教授）とデータのディスカッションを行い、今後研究を進めるにあたっての貴重なアドバイスを得た。以下、太字で示す。

我々のデータは現在話題になっている、腸内細菌と疾患を胆汁酸を介して説明するものであり、今後の世界の研究に重要な影響を与えるものであろう。論文作成を急いで行い報告すべきだ。また、胆汁酸の核内受容体である FXR の遺伝子欠損マウスを使って研究をさらに進めていくことが重要であると考えられる。我々のラボは組織特異的に FXR を欠損させることが出来るマウスを有しており、その分野で共同研究として協力することが出来る。いつでもお願いしてほしい。すべての研究が順調に推移すれば **Nature** に投稿可能であると考えられる。サバティカルで半年間くらいラボに来て仕事することはできないのか？また、5月に日本で行われる国際学会に合わせて、SFCを訪問して、多くの研究室の学生と意見交換することもできる。

と、アドバイスを得、今後の国際的研究展開に良い感触を得た。現在、我々の分野では技術が急速な発展をしており、大きな研究は単独のラボではできず、共同研究が不可欠で、特に海外との共同研究は重要である。本学術交流支援資金を助成頂いて貴重な機会を得ることができ感謝しています。



1 Bile Acid Receptors as Signal Integrators in Liver and Metabolism (C1)
Monterey, California, USA
Scientific Organizers: Luciano Adorini, Kristina Schoonjans and Scott L. Friedman