



2021年10月5日

報道関係者各位

慶應義塾大学

腸内細菌由来の酢酸は肝臓のインスリン抵抗性を改善し 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を抑制する -腸内細菌を標的とした次世代 NASH 治療法実現の可能性-

慶應義塾大学薬学部の長谷耕二教授、慶應義塾大学医学部の金井隆典教授、京都大学大学院生命科学研究所の木村郁夫教授、オーストラリア連邦科学産業研究機構の Julie M. Clarke 博士らを中心とする国際共同研究グループは、腸内細菌由来の酢酸が、その受容体である FFAR2/GPR43 を介して肝細胞のインスリン抵抗性を改善し、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）や非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）（注1）の発症を抑制することを明らかにしました。本研究成果は、2021年9月16日（米国東部時間）に国際学術誌『Microbiome』に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・ イヌリンの摂取は高脂肪/高フルクトース食誘導性の非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）や非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の発症を抑制する。
- ・ イヌリンは、ブラウティア属やバクテロイデテス属細菌によって分解されて、酢酸が産生される。
- ・ 酢酸は門脈を通じて肝臓に移行し、肝細胞の FFAR2/GPR43 を介してインスリン抵抗性を改善する。

2. 研究の背景

NAFLD は肝臓への脂肪の蓄積や肝肥大を特徴とする生活習慣病であり、肥満や糖尿病などのメタリック症候群とも深く関連しています。NAFLD 患者の 1/4 程度はさらに深刻な肝疾患である NASH を発症し、その 1~2 割が肝硬変の発症に至り、さらには肝がんへと進行します。アメリカや東アジアにおいて NAFLD の罹患率は 25%以上とされており、世界的な健康問題の一つとなっています。NAFLD/NASH の病態形成には腸内細菌の異常が関わっている可能性が示唆されています。そのため、腸内細菌は重要な治療標的の一つと言えますが、その具体的な方法については未だ確立されていませんでした。

3. 研究の内容・成果

本研究では、マウスに高脂肪/高フルクトース/高コレステロール食を 20 週間与えて NAFLD/NASH を誘導する病態モデルにおいて、プレバイオティクス（注2）であるイヌリンの効果を調べました。その結果、イヌリン摂取群では対照群と比べて肝肥大の抑制、血中 ALT 低下といった NAFLD/NASH の抑制効果が確認されました（図1）。続いて、腸内細菌叢を解析した結果、イヌリン投与群では、酢酸生産菌である *Blautia producta* や *Bacteroides acidifaciens* が増加しており、実際に腸管内および門脈血中の酢酸濃度が顕著に上昇しました。そこで、酢酸化レジスタントスターチ（注3）をマウスに与えて、腸管内の酢酸濃度を高めたところ、NAFLD/NASH の発症が抑制されたことから、腸内で産生された酢酸が肝臓に取り込まれることで病態を抑制していることが確認できました。

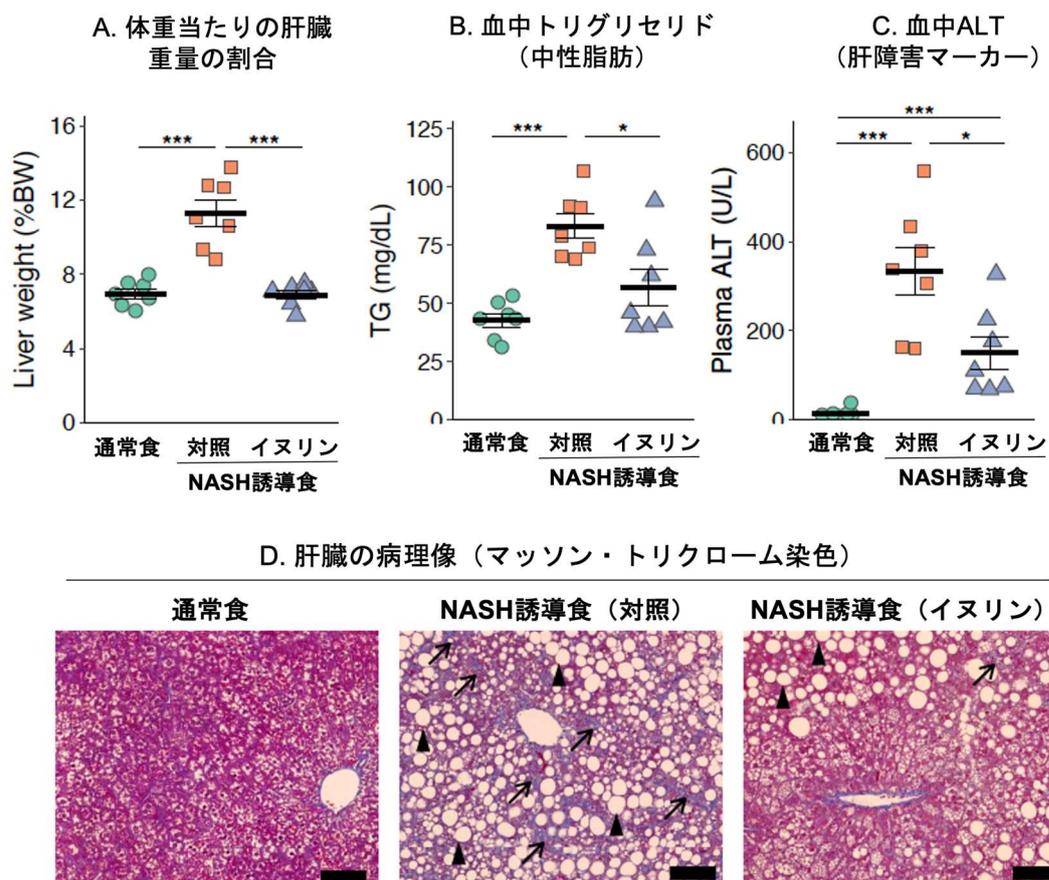


図 1. イヌリンによる NAFLD/NASH 抑制効果。マウスに低脂肪/低フルクトース/低コレステロール食 (通常食) または高低脂肪/高フルクトース/高コレステロール食 (NASH 誘導食; イヌリン添加または無添加) を与えて 20 週間飼育した。NASH 食摂食によって肝肥大 (A)、血中中性脂肪 (B)・肝障害マーカー (C)、肝臓の繊維化 (D: 矢印)、および風船様肝細胞 (D: 矢頭) が誘導されるが、これらの指標はいずれもイヌリンの摂取によって改善した。

酢酸の受容体として FFAR2 (GPR43) と FFAR3 (GPR41) が知られています。このうち、GPR43 欠損マウスにおいて正常マウスと比べて、肝肥大の増悪・肝コレステロールの増加・血中 ALT の上昇といった病態の悪化が観察され、イヌリンによる NAFLD/NASH 抑制効果も消失しました。さらに、糖代謝・インスリン抵抗性を検討したところ、GPR43 欠損マウスでは野生型マウスに比べて肝臓におけるインスリン抵抗性の増悪を認めましたが、全身のインスリン抵抗性については影響しませんでした。以上の結果より、プレバイオティクスの分解によって腸内細菌が産生する酢酸は、GPR43 を介して肝臓特異的にインスリン抵抗性を改善し、NAFLD/NASH の病態形成を抑制していることが判明しました (図 2)。

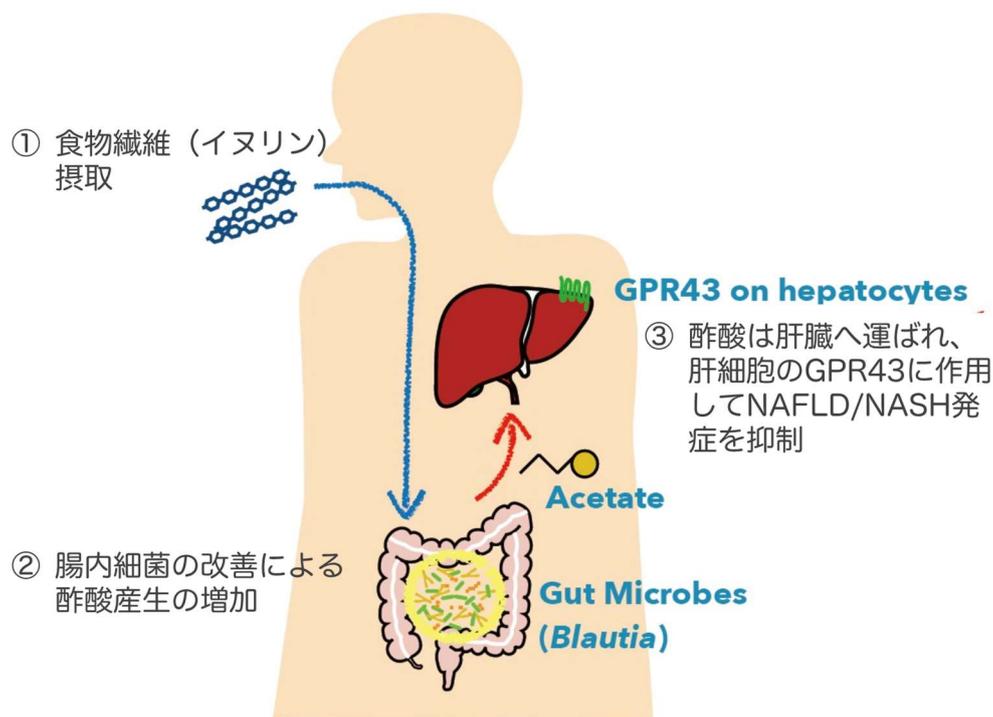


図2 イヌリンによる NAFLD/NASH 発症抑制メカニズム

4. 今後の展望

本研究では、腸内細菌由来の酢酸による NAFLD/NASH 抑制効果とその分子メカニズムを明らかにしました。今後は、本研究成果を基に、酢酸の産生増強を目的としたより効果的な次世代プレバイオティクスや肝臓の GPR43 に対する分子標的薬など、次世代 NAFLD/NASH 予防・治療法の開発に繋がることが期待されます。

<原論文情報>

タイトル： Commensal microbe-derived acetate suppresses NAFLD/NASH development via hepatic FFAR2 signalling in mice.

著者名： Ryo Aoki, Masayoshi Onuki, Koya Hattori, Masato Ito, Takahiro Yamada, Kohei Kamikado, Yun-Gi Kim, Noburiro Nakamoto, Ikuo Kimura, Julie M. Clarke, Takanori Kanai and Koji Hase† (†責任著者)

掲載誌名：Microbiome (2021)

DOI:10.1186/s40168-021-01125-7

本研究は、下記の支援を受けて行われました。

- 慶應マイクロバイオーム・エコシステム・コンソーシアム (KMEC)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)：18gm1010004h0103, 19gm1010004s0104, and 20gm1010004h0105
- 独立行政法人日本学術振興会 (JSPS)：20H00509, 20H05876, and JPJSBP120207405
- 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST)：JPMJMS2025

【用語説明】

注1 NAFLD/NASH: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、主にメタボリック症候群に関連して脂肪肝を認めた病態である。NAFLD の進行により、肝

臓の脂肪変性、炎症、肝細胞障害を特徴とする非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）を発症する。

注2 プレバイオティクス：宿主に有益な腸内細菌を増殖させる機能性食品の総称であり、イヌリンなどの可溶性食物繊維、フラクトオリゴ糖などのオリゴ糖に代表される。

注3 酢酸化レジスタントスターチ：ヒトの消化酵素では分解できない難消化性デンプン（レジスタントスターチ）に酢酸を共有結合した機能性食品。大腸において、腸内細菌による加水分解を受けて酢酸が遊離するため、管腔内の酢酸濃度を高めることが可能である。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただきます。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 教授 長谷 耕二（はせ こうじ）

TEL：03-5400-2654 FAX：03-5400-2484

E-mail：hase-kj@pha.keio.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾 広報室（若原）

TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

E-mail：m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>