

日本農芸化学会創立 100 周年に向けたシンポジウム
『Visionary 農芸化学 100 シンポジウム』

食・腸内細菌・健康研究領域 第 3 回

健康長寿社会に向けての 腸内細菌科学の新展開

講演要旨集

2021 年 9 月 18 日(土)
10:20~17:50

【オンラインシンポジウム】

『Visionary 農芸化学 100 シンポジウム』の開催にあたって

公益社団法人 日本農芸化学会は、2024 年に創立 100 周年を迎えます。農芸化学をベースにした研究は、日本独自のサイエンスとして大きく発展し、これまで数々の成果を挙げてきたのは皆様ご存じのことと存じますが、この間日本農芸化学会もまた、微力ながら産官学一体となった農芸化学研究の発展のために尽力してまいりました。農芸化学研究が、今後も日本における化学・生物を中心とする基礎・応用研究分野における中核として貢献し、さらに発展し続けるためには、アカデミア、そして高校生や産業界を含む社会全体における農芸化学研究の visibility を維持・向上させることがますます重要となってきております。

本会では、学術活動強化委員会を中心に、そのための新しい取り組みについての議論を重ねてまいりました。その結果として、「Visionary 農芸化学 100」と銘打ち、「食・腸内細菌・健康研究領域」「微生物・バイオマス研究領域」「天然物化学研究領域」「食品機能研究領域」の4つのグループ研究領域を立ち上げ、これらの研究領域を学会として支援することにいたしました。

2020 年 12 月までに、6 回のシンポジウム(食・腸内細菌・健康研究領域 2 回、微生物・バイオマス利用研究領域 2 回、天然物化学研究領域 1 回、食品機能研究領域 1 回)を開催し、各シンポジウムとも多数の参加者を得ております。このうち、東北大では多数の高校生も参加し活発な討議が行われました。2019 年の後半以降は、台風の直撃と新型コロナウイルス感染症対策のために延期されましたが、今回は皆さまのご期待に応えるため、オンラインでの開催といたしました。

今後は状況に応じて様々な手段を活用し、一層活発なシンポジウムが開催できるよう努力して参ります。「Visionary 農芸化学 100」を通じて、皆様に本会の活動や農芸化学分野の研究について広く知っていただくことができれば幸いです。引き続き、本活動に対するご支援、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

公益社団法人 日本農芸化学会

第 3 回シンポジウム実行委員

実行委員長 中山 二郎(九州大学大学院農学研究院)

清水 金忠(森永乳業株式会社)

吹谷 智(北海道大学大学院農学研究院)

土橋 英恵(株式会社 明治)

日本農芸化学会学術活動強化委員会 食・腸内細菌・健康研究領域メンバー

吹谷 智

都築 毅(東北大学大学院農学研究科)

北垣 浩志(佐賀大学農学部)

土橋 英恵

「健康長寿社会に向けての腸内細菌科学の新展開」開催にあたり

日本農芸化学会は、2024年に創立100周年を迎えます。そしてこれを機に、農芸化学会の柱である4つの領域において、未来に向けた新しいビジョンを構築することを目的に、Visionary 農芸化学 100 シンポジウムと称して、シリーズでシンポジウムを開催しております。今回は、「食・腸内細菌・健康研究」領域の第3回目となります。

昨今、腸内細菌が、食と健康のインターフェースとして非常に重要な働きをしていることが次々と分かって参りました。我々人類の腸内には、数十兆個、数百種類の細菌が棲息しており、我々が日々摂取する食の消化残渣を栄養源として生育し、その過程で大量の代謝物を生産します。それら代謝物は人体に吸収され、体内をめぐり、我々の健康に様々な影響を与えます。この生理現象は、ヒトがこの世に生を授かった直後から始まり、人生を終えるまで、24時間365日続きます。よって、その影響は多大で、今回のシンポジウムのテーマである「健康長寿社会」を図るには必須の研究領域となっております。

今回は、シンポジウムを以下のように3部構成としました。

第一部は市民フォーラム「腸内から健康長寿を図る」として、一般の方に当該分野の研究の近年の進展を紹介し、腸内細菌と人体の健康との関係について3名の講師を招き、分かりやすくご説明いただきます。

第二部は、当該分野で最先端の研究をされている産学様々な講師5名に、本学会における腸内細菌研究の成果を専門家向けにお話しいただきます。

第三部は、海外で当該分野の世界をリードする研究をされている Dr. Everard をベルギーから招待し、次世代のプロバイオティクスとして期待されているアッカーマンシア菌の研究成果を紹介してもらいます。そして最後に、腸内細菌学の黎明期で大きな活躍をされ、昨年末にご逝去されました故光岡知足先生の追悼講演を、光岡先生と共に長年にわたりご研究された伊藤喜久治先生にお願いしております。光岡先生の本分野におけるご業績は大変ご高名ですが、先生の研究を尊敬して止まないのは、先生の数々の発見は、今日においても多くの腸内細菌学者に貴重な情報源とされていることです。その先見の明と研究の正確性は、まさしく腸内細菌学の未来の扉を開いたと言えます。

以上、この機会に農芸化学と腸内細菌学の接点をじっくりと紹介させていただき、差し迫る健康長寿時代に当該分野のサイエンスがどのように関わっていくのか、ともに考える機会としたいと思います。午前午後を通しての3部構成となりますが、皆様の積極的なご参加を期待申し上げます。

Visionary 農芸化学 100 シンポジウム「食・腸内細菌・健康研究領域」世話人
中山二郎

食・腸内細菌・健康研究領域 第3回シンポジウム 「健康長寿社会に向けての腸内細菌科学の新展開」

第一部：市民フォーラム「腸内から健康長寿を図る」

座長(中山二郎・九州大学)

10:20 -10:30 松山旭(キッコーマン株式会社・日本農芸化学会会長)

開会の辞

10:30 -11:00 中山二郎(九州大学大学院農学研究院)

アジア人の食と腸内フローラと生活習慣病

11:00 -11:30 國澤純(国立医薬基盤・健康・栄養研究所)

あなたのお腹は大丈夫？腸から考えるこれからの健康未来

11:30 -12:00 清水金忠(森永乳業(株)研究本部基礎研究所)

見えてきた、ビフィズス菌がヒトのおなかに棲む理由と意義

12:00-12:10 中山二郎(九州大学大学院農学研究院)

第一部 終わりに

第二部：「農芸化学と腸内健康科学の接点」

座長(吹谷智・北海道大学／土橋英恵・(株)明治)

13:00 - 13:05 はじめに(吹谷智・北海道大学)

13:05 -13:35 横田篤(北海道大学大学院農学研究院)

私の農芸化学：乳酸菌・ビフィズス菌・腸内細菌と胆汁酸の相互作用から解き明かす、腸内細菌叢と宿主の健康の関連性

13:35 -14:05 小川順(京都大学大学院農学研究科)

食品機能と微生物機能の相互作用

14:05 -14:20 休憩

14:20-14:50 松本光晴(協同乳業(株)研究所技術開発グループ)
健康寿命延伸を目指した腸内細菌叢の代謝産物を標的とする機能性食品開発

14:50-15:20 井上亮(摂南大学農学部)
腸内細菌叢のディスバイオーシスとその改善戦略

15:20-15:50 藤原大介(キリンホールディングス(株)ヘルスサイエンス事業部)
ウイルス感染防御の司令塔を活性化する乳酸菌の発見と事業化

第三部:「腸内細菌学:未来への扉」

座長(清水金忠・森永乳業(株))

16:00-17:00 Amandine Everard (WELBIO, UCLouvain)
Next-generation beneficial bacteria: the case of *Akkermansia muciniphila*

17:00-17:40 伊藤喜久治(元東京大学大学院農学生命科学研究科)
故光岡知足先生と腸内フローラ研究

17:40-17:50 神崎浩(岡山大学学術研究院・日本農芸化学会副会長)
閉会の辞

第一部：市民フォーラム
「腸内から健康長寿を図る」

アジア人の食と腸内フローラと生活習慣病

九州大学大学院 農学研究院
システム生物学講座 中山二郎

近年におけるアジア諸国における肥満や2型糖尿病などの生活習慣病の増加は顕著で深刻である。その背景には食習慣の変化が関係する。元来、コメ食をベースとする High Glycemic な食に高脂質、高動物タンパク質、そして単純糖を多く含む西欧食や現代食が加わり、肥満や2型糖尿病のリスクが顕著に高まっている。一方、数十兆個の細菌が宿るとされる腸内細菌叢が、食と健康のインターフェースとして重要な働きを有し、生活習慣病の増加にも関与していることが分かってきた。我々は、Asian Microbiome Project (AMP) を設立し、アジアの老若男女の細菌叢を網羅的に調査している。ここでは、その中から、各国の食事情を忠実に反映していると考えられる小学生児童の腸内細菌叢の調査結果と、各国成人の肥満と2型糖尿病患者の腸内細菌叢の調査結果について紹介する。

1. アジア発展途上国における小学生児童の食の変化と腸内細菌叢の変化

近年の食の変化が腸内細菌叢に与える影響を、調査対象をフィリピンとタイの小学生に焦点を当て、調査を行った。フィリピンでは、第8番目の面積のレイテ島の2都市、オルモックとバイバイの子どもを調査した。オルモックは都市化が進んでおり、西欧食がかなり浸透した食習慣を子どもたちが送っていることが、食事調査の結果からも示された。一方、バイバイの子どもは、毎日地産のグリーンマンゴーやバナナなどを食するなど旧来の食習慣を依然維持していることが示された。三大栄養における脂質の摂取比も、バイバイの子どもはカロリーベースで18%と計算されたのに対し、オルモックの子どもは28%と顕著に高い値を示した。WHOでは、脂質の摂取比は30%以下にすることが健康上好ましいと推奨しており、先進国の人々は現状では30%前後の脂質摂取比となっている。つまりオルモックの子どもは先進国並みの脂質を摂取していると考えられる。そして糞便細菌叢の解析結果では驚くべきことに、バイバイの子どものほとんどがプレボテラ属細菌を豊富に有する細菌叢(Pタイプ)であったのに対し、オルモックの子どものほとんどはプレボテラに代わってバクテロイデスを多く有する(Bタイプ)であった。そして、PタイプかBタイプが宿るかは、それぞれ炭水化物摂取量が多いか、脂質摂取量が多いかで決まる傾向にあることが示された。同じ島内でわずか60 kmほどの距離にある2つの都市の子どもたちにおいて、西欧食浸透の影響が腸内細菌叢にここまで顕著な差を生み出していることは大きな驚きである。また、両都市の子どもたちの健康状態を見ると、オルモックの子どもには肥満の子どもが目立つ。食の西欧化と相まって生まれたこのような劇的な腸内細菌叢の変化が、フィリピンの子どもたちの健康に大きく影響を与えている可能性が示唆され、今後さらに調査していきたいと考えている。

タイの調査は、首都で大都市のバンコクの小学生児童と地方都市であるブリラムの小学生児童を調査した。フィリピンのケースと同様に、ブリラムの子どもたちはタイの野菜を豊富に摂取する伝統的食習慣を維持していたのに対し、バンコクの子どもたちは野菜の摂取不足が顕著であった。しかし、腸内細菌叢については、両都市間で顕著な傾向の差は見られなかった。一方、糞便の代謝物解析を行った結果、バンコクの子どもの糞便には、プロピオン酸や酪酸などの短鎖脂肪酸量が少なく、一方、アミノ酸量が多くなっていることが示された。短鎖脂肪酸は、宿主のホメオスタシスに大きく関わる腸内細菌の重要代謝物である。実際に、バンコクの子どもの中にはBMIが30を超える肥満の子どもが多く、腸内短鎖脂肪酸発酵の低下との関係が危惧され

るところである。

2. インドネシアおよびモンゴルの成人の腸内細菌叢と生活習慣病

まず我々は、インドネシアの中規模都市であるジョグジャカルタの成人について、肥満患者と2型糖尿病患者も含めて食習慣と腸内細菌叢を調査した。その結果、ジョグジャカルタの肥満患者は脂質を多く摂取する傾向にあり、また、2型糖尿病患者はBMIが25以下の非肥満患者に多いことが示された。ジョグジャカルタの健常成人の腸内細菌叢はプレボテラ主体の菌叢を有しているのに対し、肥満患者の腸内細菌叢は、*Romboutsia* 属細菌が異常に多い特殊な菌組成を示した。そして代謝物の解析では、肥満患者にはコール酸やケノデオキシコール酸などの一次胆汁酸が顕著に多くなっていた。一方、2型糖尿病患者では、プレボテラに換わりバクテロイデス属が多くなっており、FXR 受容体アンタゴニストとして抗糖尿病効果を示すことが知られる抱合型胆汁酸である TUDCA, GUDCA が少なくなっていることが判明した。興味深いことにこれらの抱合型胆汁酸は、抗糖尿病薬で知られるメトフォルミン摂取者においては健常者と同等のレベルに回復していた。これは *Bacteroides fragilis* のヒドロラーゼで TUDCA や GUDCA の脱抱合が行われるとされており、メトフォルミンにより *B. fragilis* の定着が阻害されたことによるものと考えられる。

モンゴル人も成人のほとんどがPタイプの腸内細菌叢を有していた。しかし、興味深いことに、都会に住む2型糖尿病患者に限り、Bタイプの腸内細菌叢保有者が多くなっていた。

従来、人類はプレボテラを主体とするPタイプの腸内細菌叢を主体としていたと思われており、現代食によりBタイプに変化してきているようである。食の変化で腸内細菌叢コミュニティの構造と機能が変化し、その影響が現代人の人体に影響を与えているようである。アジアの発展途上国に住む人々は、人類の長い歴史の中で、今まさにその転換期を迎えているところで、今後も注目していきたいと考えている。

略歴紹介

1987年3月 東京大学農学部農芸化学科卒業

1987年4月 東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程入学

1989年3月 同上修了

1989年4月 東京大学農学部助手

1994年5月 博士(農学)(東京大学)の学位取得

1994年4月 東京大学大学院農学生命科学研究科助手に配置換え

1998年4月 オランダ王国ワーゲニンゲン大学微生物学研究室訪問研究員
～1999年9月

2001年10月 九州大学大学院農学研究院助教授

2007年4月 九州大学大学院農学研究院准教授

2020年3月 九州大学大学院農学研究院教授

現在に至る

あなたのお腹は大丈夫？腸から考えるこれからの健康未来

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
ワクチン・アジュバント研究センター 國澤 純

最近では、「腸内フローラ」や「腸活」というキーワードが多くのマスメディアで取り上げられるなど、健康維持・増進における「腸」の重要性が注目されています。腸と健康という観点からは、古来より「医食同源」という言葉がありますが、さらに現在では、そこに腸内細菌も加えた「腸内環境」として、健康における腸の重要性はさらに高まっています。

一方、生体機能としては、腸は食物成分を消化・吸収する消化管として機能すると同時に、体の免疫細胞の半分以上が存在する免疫器官としても重要な役割を果たしています。この腸管免疫は、腸だけでなく、呼吸器や皮膚など全身の免疫バランスに影響を与え、例えば、新型コロナウイルスなどの病原体に対する生体防御やワクチンの効果、花粉症などにも関与していることが分かっています。さらに最近では、糖尿病などの生活習慣病やがんにも腸管免疫が関与していることが示唆されています。

このように、腸は多くの免疫細胞を持ち、腸内細菌と共存しながら、日々の食事を介し、様々な食成分を吸収しています。この「食物成分—腸内細菌—免疫」の相互作用によりその人に特有の腸内環境が作り出され健康状態に影響を与えていますが、腸内環境の変化は、感染症のようにすぐに病状として現れるのではなく、徐々に体質を変えることで、数年後、数十年後の健康に影響を与えると言われていています。ですので、日々腸の健康を心がけていきたいものです。

すでに腸に良いと言われていた食生活を送っておられる健康意識の高い方も沢山おられると思います。一方で、食事の効果は誰もが同じではなく、人によって異なり、健康に良いと言われる食材と摂っても、効果が高い人とあまり効果がない人がいます。その効果の違いを決める要因のひとつが、腸内細菌と私たち自身の酵素の働きにより作り出される代謝物です。

私たちは現在、腸内環境と健康との関わりを解き明かすことで、「腸から健康」を目指す新しい社会システム作りのための研究を行っています。本講演では、「酵素による代謝物の産生」という観点で、日本各地にお住まいの方を対象に行っている「食事などの生活習慣に関する調査データ」と「様々な生体サンプルの分析データ」を用いた解析と「基礎研究によるメカニズム解明」を連動させた研究、さらには一般の方や多くの企業に参加いただき進めている社会実装について、最新の情報も含めて紹介したいと思います。

略歴:

1996 年大阪大学薬学部卒業。2001 年薬学博士(大阪大学)。米国カリフォルニア大学バークレー校への留学後、2004 年東京大学医科学研究所助手。同研究所助教、講師、准教授を経て 2013 年より医薬基盤研究所プロジェクトリーダー。2019 年より現所属センター長。

その他、大阪大学医学系研究科、薬学研究科、歯学研究科、理学研究科・招へい教授(連携大学院)、神戸大学医学研究科・客員教授(連携大学院)、東京大学医科学研究所・客員教授、広島大学医歯薬保健学研究科・客員教授、早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構・客員教授などを兼任

受賞等:

- ・ 多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞(2020 年)
- ・ 日本ワクチン学会高橋奨励賞(2018 年)
- ・ 日本バイオインダストリー協会奨励賞(2016 年)
- ・ 日本食品免疫学会賞(2016 年)
- ・ 三島海雲学術賞(2016 年)

ほか 10 件

著書等:

「便秘解消」「ダイエット」「免疫力アップ」
さまざまな健康効果を最大化する!
「善玉酵素」で腸内革命」(主婦と生活社)
*2021年 5 月 28 日出版



見えてきた、ビフィズス菌がヒトのおなかに棲む理由と意義

森永乳業株式会社 研究本部基礎研究所
清水 金忠

ヒトの腸内には数百種類、40兆個に及ぶ腸内細菌が存在し、宿主の細胞以外にも細菌同士、ウイルス、真菌、ファージなどと相互作用しながら複雑な腸内環境を形成している。ビフィズス菌は主要の菌群の1つであり、宿主の健康維持に対して重要な働きをしていると考えられている。ビフィズス菌について、現在、90以上の種・亜種が発見されているが、その棲息場所は種・亜種によって異なり、主にヒト腸管から検出されるのは10菌種程度で、さらに乳児と成人でも棲息する菌種が異なり、乳児のおなかから検出されるのは4、5菌種のみである。

そこで、疑問が生じたのである。まず、ビフィズス菌の各菌種はどのように棲み分けているのであろうか。そして、それぞれにどんな機能的な特徴の違いがあるのであろうか。このような命題に答えるために、ヒトのおなかに棲息するビフィズス菌種を Human-Residential Bifidobacteria(HRB)と定義し、一方、ヒトのおなかには一般的に検出されない菌種を non-HRBと称し、研究に着手した。まだ研究の途中ですが、比較ゲノム解析から母乳との親和性、代謝産物の違いに至るまで、一連の研究結果から HRB と non-HRB には多くの違いが存在していることが判明した。特に、乳児のおなかに多く生息する菌種(乳児型 HRB)が母乳に含まれるミルクオリゴ糖(HMOs)に対して高い資化能を有することに加えて、リゾチームに対しても高い耐性を持っていることが判明した。豊富な種類の HMOs や高濃度のリゾチームを含有していることはいずれもヒトの母乳に特有のものであることを考えると、母乳が乳児型 HRB を意図的に選択しているということが言えよう。機能的には、non-HRBと比較して、乳児型 HRB が葉酸産生能、食事由来のオピオイドペプチドに対する分解能、さらに免疫など全身的なホメオスタシスの維持調整に重要な役割を果たすと注目されている芳香族乳酸(ALAs)の産生能が高いことも明らかにした。

現在、日本は世界でも類を見ない超高齢化社会を迎えようとしている。アルツハイマー病(AD)を代表とする認知症は慢性・進行性の症候群であり、発症してしまうと現在のところ有効な治療法は開発されていない。腸内細菌は、神経系、免疫系、内分泌・代謝系などの双方向の情報伝達システムを介して、脳の機能と関連していることが示唆されている。私たちは、AD のリスク低減、発症を予防する可能性のある食品素材を探索し、ビフィズス菌 *Bifidobacterium breve* MCC1274(別名、*B. breve* A1)を見出した。

本講演では、HRB の特徴、ヒト腸管に棲息理由および潜在的な保健機能、さらにビフィズス菌摂取による認知機能改善作用に関する最新の臨床試験結果などの研究結果を紹介したい。

<演者プロフィール>

森永乳業(株)基礎研究所長、日本農芸化学会フェロー、京大大学生命科学研究科客員教授。1991年名古屋大学大学院農学研究科博士課程修了、農学博士。主な研究分野は腸内細菌やビフィズス菌、乳酸菌の基礎・機能的・応用技術。

第二部：

「農芸化学と腸内健康科学の接点」

私の農芸化学:乳酸菌・ビフィズス菌・腸内細菌と胆汁酸の相互作用から解き明かす、腸内細菌叢と宿主の健康の関連性

北海道大学大学院農学研究院 微生物生理学研究室
横田 篤

はじめに

ワシントン大学の Gordon 教授らが、2005~8 年に腸内細菌叢と肥満の関連性を報告したことが契機となり^{1,2)}、現在、腸内細菌叢と宿主の健康に関する学際的研究領域が形成されています。肥満のみならずメタボリックシンドロームや肝臓がんの発症、近年では腸内細菌叢—腸—脳の相関による食欲、血糖値、メンタルヘルスの調節などが報告されています。

私はこれまで、農芸化学の立場で、腸内細菌叢と疾病発症の因果関係の解明に取り組んできました。農芸化学の強みは、「化合物」を基軸にして生命現象を解き明かす点にあり、私の場合は「胆汁酸」です。ここでは「農芸化学と腸内健康科学の接点」の観点から、私の四半世紀に亘る研究を順にご紹介し、皆様のご参考に供したいと思います。

1. 胆汁酸に辿り着くまで

私は博士課程を修了後、民間経験を経て母校に戻り、30 年間以上、大きく二つのテーマに取り組んできました。一つは前職の流れで有用物質生産菌の基盤研究です。もう一つは本日の主題である腸内細菌と健康に関する研究で、オランダ王国フローニンゲン大学の Konings 教授のもとで乳酸菌の胆汁酸耐性を調べる研究に従事したことが発端となっています。胆汁酸は食事中の脂質を乳化する消化液胆汁の主成分ですが、細胞膜脂質にも作用して殺菌活性を示すため、乳酸菌などのプロバイオティクスは消化管内で生存するために胆汁酸耐性が要求されます。この留学は 1996~7 年の僅か 10 ヶ月間でしたが、私は初めて胆汁酸と出会い、その後の研究を決定的に方向付けるきっかけとなりました。

2. 胆汁酸と細菌細胞膜の相互作用の解明

オランダではチーズスターター乳酸菌 *Lactococcus lactis* を用いて検討しました。ヒトの代表的胆汁酸であるコール酸 ($3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihydroxy- 5β -cholan-24-oic acid, CA) に対する耐性株を誘導し、その耐性機構を解析した結果、耐性株では CA を細胞外に排出する活性が上昇していること、さらにこの活性は ATP 駆動型の多剤耐性トランスポーターによることを示しました³⁾。乳酸菌の胆汁酸耐性に排出ポンプが関わる初めての発見でした。

帰国後はビフィズス菌や腸内細菌にも対象を拡げ、ヒトや齧歯類の主な胆汁酸について、生育阻害試験、膜輸送実験、電気生理学的手法や細胞膜損傷解析等の手法により、殺菌活性の発現機構や構造活性相関等を総合的に明らかにしました^{4,5)}。また、一部の腸内細菌が CA を代謝 (7 位の水酸基を除去) して生成するデオキシコール酸 (DCA) が、その高い疎水性により最も強い殺菌活性を持つことも示しました⁵⁾。

さらに、人の腸内常在乳酸菌 *Lactobacillus gasseri* が示す CA 適応の機構を解析しました。低濃度の CA へ短時間暴露された細胞が、致死濃度の CA に耐性となる現象です。この場合は排出ポンプではなく、細胞膜脂質を構成する酸性リン脂質の一種カルジオリピンが、CA への暴露に伴って増大することが、耐性獲得に関わることを見出しました⁶⁾。

3. 腸内細菌叢の制御因子としての胆汁酸の発見

このような中、かねてより高脂肪食摂取による食餌誘導性肥満マウスモデルの腸内細菌叢変動の機構に興味を抱いていた私は、胆汁酸をその要因として想定し、ラットに CA を混ぜた餌を与える実験でこれを証明しました。我々は胆汁酸の殺菌活性を熟知しており、一方で、高脂肪食摂取が胆汁酸の分泌量を増すことはよく知られていたからです。この発見を報告した論文⁷⁾は、腸内細菌叢の決定要因として胆汁酸の重要性を示したことでこの分野の研究に大きな影響を与え、2011 年に出版後現在までに 500 回を超えて引用されています。

4. 胆汁酸は菌叢変化(dysbiosis)を介して脂肪肝を発症させる

では、胆汁酸による dysbiosis は病態発症に関わるのでしょうか？最近我々は、ラットに CA を混ぜた餌を長期間与えると、単純脂肪肝(simple steatosis)が発症することを発見しました。機構解析の結果、腸内細菌により生成された DCA が核内受容体の活性化を通じて宿主のコレステロール代謝に影響し、肝臓の脂質合成を亢進した可能性が示されました⁸⁾。

今後の展望

以上の研究により、私は、胆汁酸が食事－腸内細菌叢－病態の三者を相互に結びつける説明因子である可能性を、「農芸化学の立場から」提示できたと考えています。これらの知見が今後、dysbiosis と病態発症の因果関係の解明に生かされることを期待しています。

文献

1) *PNAS* (2005), 2) *Cell Host Microbes* (2008), 3) *J. Bacteriol.* (2000), 4) *J. Bacteriol.* (2006), 5) *J. Lipid Res.* (2017), 6) *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Biol. Lipids* (2019), 7) *Gastroenterology* (2011), 8) *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Biol. Lipids* (2020)

略歴紹介

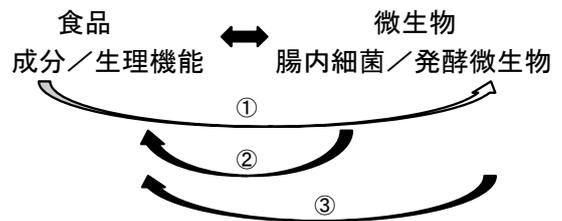
横田 篤(よこたあつし)1957年東京都生まれ。現在、北海道大学理事・副学長(国際、SDGs 担当)[(兼務)大学院農学研究院・教授(微生物生理学研究室)]。1979年、北海道大学農学部農芸化学科を卒業。84年、同大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程を修了。農学博士号を取得。同年、味の素株式会社中央研究所に入所。89年、北海道大学農学部の助手となり、2000年までに、同大学の講師や助教授を務め、96～97年、オランダ王国 Nuffic 奨学金給費研究員として、フローニンゲン大学に留学。2000年に北海道大学大学院農学研究科教授に就任。2006年には改組により現所属となる。2015～19年、農学研究院長・農学院長・農学部長を務め、2020年10月より現職。専門は応用微生物学。*Journal of Bioscience and Bioengineering*、*FEMS Microbiology Letters* 編集委員、日本生物工学会理事、日本乳酸菌学会会長などを歴任。現在、日本生物工学会監事。1996年、日本農芸化学会より農芸化学奨励賞。2012年、日本生物工学会より生物工学功績賞。2019年、日本乳酸菌学会より日本乳酸菌学会賞。2019年、秋山記念生命科学振興財団より秋山財団賞。

食品機能と微生物機能の相互作用

京都大学大学院 農学研究科
応用生命科学専攻 小川 順

食品成分ならびに食品成分に由来する生理機能と、微生物ならびに微生物機能は、健康増進という指標において、互いに支えあっている局面がある。また、ここで言う食品機能と関連する微生物には、腸内細菌と発酵・醸造に関与する微生物(発酵微生物)がある。これらの関連の概念を図にまとめた。

図の①の矢印は、食品成分が微生物機能を支援していることを示す。その例として食品中の水溶性食物繊維と腸内細菌の関係が挙げられる。水溶性食物繊維がヒトに完全には利用されず、腸内細菌の栄養となり腸内細菌を活性化することで腸管免疫が賦活される。



②の矢印は、腸内細菌により食品成分の生理機能が顕在化されることを示している。この例として、腸内細菌の代謝により、宿主が生成しえない分子が食品成分から誘導され、この分子がこれまでに見いだされていなかった新たな生理機能を創出することを、不飽和脂肪酸と乳酸菌の相互作用に見いだしている。また、グルコシノレート、ポリフェノール、フラボノイド配糖体などの植物機能性成分、アミノ酸、核酸などの食品成分と腸内細菌代謝との相互作用においても興味深い知見が得られてきている。

③の矢印は、発酵微生物により食品成分の生理機能が顕在化されることを示している。この例として、食品中の脂質が発酵微生物の代謝により変換され、生理機能の実行分子が誘導されることを、オメガ3脂肪酸と納豆菌の相互作用に見いだしている。

我々は②の具体例として、食品成分脂肪酸が腸内細菌により飽和化されること、代謝物として水酸化・オキシ・エノン脂肪酸などが生成し、宿主に移行していることを見いだした¹⁾。これらの代謝物の生理機能を評価した結果、リノール酸由来の水酸化脂肪酸が血糖値上昇抑制、耐糖能改善、抗肥満、腸管上皮バリア保護、抗炎症など、生活習慣病に有効な健康機能を有するとともに、抗肥満、バリア機能向上につながる腸内細菌叢を誘導することを見いだした²⁾。このほかにも、水酸化・オキシ脂肪酸に PPAR、LXR、TRPV1 を介した脂質代謝・エネルギー代謝制御機能を、エノン脂肪酸に抗酸化作用を、HYA に抗ヘリコバクター活性を見いだしている。

また、植物機能性成分の腸内細菌代謝に関しては、グルコシノレートやポリフェノールに関して、詳細な代謝解析から関与する酵素を特定し、その遺伝子配列情報を集積している。

ブロッコリー等のアブラナ科植物には、S-グリコシド結合型配糖体的一种であるグルコシノレートが含まれる。グルコシノレートはヒト体内において、ヒト自身の保有する酵素では分解されず、腸内細菌の働きにより分解されてイソチオシアネートに変換される。イソチオシアネートは抗がん、抗酸化、抗炎症など様々な生理機能を示すが、グルコシノレートは生理機能を示さないため、得られる生理機能は腸内菌叢のグルコシノレート分解活性に依存する。不明であったこの代謝系の解析を試みた結果、PTS 糖輸送体、アリル-ホスホ-β-D-グルコシダーゼが関与する新規なグルコシノレート分解酵素系を見いだした。

ポリフェノール化合物の一種であるウロリチンは、ザクロやラズベリーなどのベリー類、クコやクルミなどのナッツ類に含まれているエラジタンニンの腸内代謝物であり、腸内細菌がエラジタンニンからエラグ酸、ウロリチンを産生することが報告されている。ウロリチン類の中には抗酸化・抗炎症作用といった生理活性を示すものがあることから健康増進への寄与が期待されている。腸内でのウロリチン産生はエラグ酸の分子内ラク톤の加水分解を初発反応とされており、加水分解により生じる代謝物を起点に、様々なウロリチン類が産生される。一連の変換に関する酵素の解明を試みた結果、初発反応を触媒する新規酵素エラグ酸ラクトナーゼの同定に至った。

これらの食品成分の腸内細菌代謝物ならびに代謝酵素・遺伝子に関する知見を活用し、新たな機能性素材の開発が期待される。

肥満、糖尿病、炎症性疾患、循環器系疾患などの生活習慣病関連疾患では、腸内細菌叢の変化が報告されている。したがって、腸内細菌叢制御を介した治療法が検討されているが、因果関係に関しては「鶏が先か、卵が先か」のジレンマがついてまわる。近年では、症状の緩和と腸内細菌叢制御とを、それぞれ独立したパラメータとしてとらえる健康維持指針の重要性が認識されつつある。これまで、この 2 つのパラメータを同時に制御しうるツールはなく、症状緩和にのみ対応する化合物(その多くは抗生物質など腸内細菌叢に悪影響を及ぼす)、ならびに、菌叢変化のみに対応するプロバイオティクス等(症状緩和における切れ味は鈍い)が検討されてきた。しかし、真の健康維持に貢献するには、これら二つのパラメータを同時に制御しうるツール(デュアルコントローラー)が必要であると考えられている³⁾。

この観点から、腸内細菌代謝物は、元来腸管内に存在している化合物であるケースが多いため、デュアルコントローラーの有力候補であると考えられる。特に、②の矢印の相互作用で生成する食品成分の腸内細菌代謝物は、腸内細菌叢に悪影響を及ぼさず疾患症状の緩和を実現しうるデュアルコントローラー機能を有する素材の候補となろう。今後の研究の展開を期待したい。

- 1) S. Kishino et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 17808-17813 (2013)
- 2) J. Miyamoto et al., *Nat. Commun.*, 10, 4007 (2019)
- 3) M. van de Guchte et al., *Microbiome*, 6, 81, (2018)

略歴紹介

小川 順 (おがわ じゅん)

略歴:

1995年 京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了、同大学農学研究科 助手
2006~2007年 フランス国立農業研究所 客員研究員
2008年 京都大学微生物科学寄附研究部門 特定教授
2009年~ 京都大学農学研究科 教授(応用生命科学専攻発酵生理及び醸造学分野)

健康寿命延伸を目指した腸内細菌叢の代謝産物を標的とする

機能性食品開発

協同乳業株式会社 研究所
技術開発グループ 松本光晴

大腸管腔内には多数の腸内細菌叢由来の低分子代謝産物が遊離状態で存在する。これらの少なくとも一部は、腸管組織および血中に移行し、全身の細胞へ作用し、健康／疾病と直接的に関わる。数多く存在する腸内細菌叢由来代謝産物の中でも、多岐に渡る機能を有する生理活性物質ポリアミン(主としてプトレッシン、スペルミジン、スペルミン)は注目に値する。ポリアミンは、細胞増殖や分化、核酸保護、オートファジー促進等に関与する健全な細胞活動に不可欠な物質で、正常細胞内では一定濃度に厳密調整されている。しかしながら、加齢に伴い生体内ポリアミン濃度は低下する。我々は、「腸内細菌叢のポリアミン産生を誘導し、生体にポリアミンを供給すれば、正常な細胞活動が維持され、老年病の予防や軽減に繋がる」と仮説を立案し、腸内細菌叢のポリアミン産生を誘導する技術開発およびその効果検証を進めて来た。

統一食事を摂取した被験者から回収した糞便をメタボロミクス解析したデータを用い、ポリアミンと正の相関性を示す化合物からスクリーニングを行い、殆どのヒトの腸内細菌叢で安定的にプトレッシン(ヒト大腸管腔内で最も高濃度のポリアミン、且つ生理活性が強いスペルミジンおよびスペルミンの前駆体)産生を誘導する物質としてアルギニン(Arg)を見出した[1]。また、Argとビフィズス菌(*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512)の併用摂取が効果を強化すること、更に高齢マウスにこれらの長期併用投与を実施し、寿命伸長効果を認めた。また、このメカニズムとして、腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構を遺伝子レベルで見出した[2]。これは、ビフィズス菌が産生する酸をトリガーとして、大腸菌等が保有するArgを利用した耐酸性機構(副産物としてアグマチンを菌体外に放出)と、*Enterococcus faecalis*が保有するアグマチンを利用したATP産生機構により副産物としてプトレッシンが環境中に放出されるという、複数菌種の独立した生存戦略上の代謝経路が組み合わさった合成経路である。

次に、ポリアミンの生理機能が最も有効に作用すると期待される疾患として動脈硬化症を標的にヒト試験を実施した。Argとビフィズス菌の成人での有効量(便中ポリアミンが増える量)を含むヨーグルトを作製し、BMIが高めの健常成人で12週間の無作為化二重盲検試験を実施した結果、試験ヨーグルト摂取による血管内皮機能の改善が認められた[3]。また、期待通り、試験ヨーグルト群ではプラセボ群と比較し、糞便中プトレッシン濃度が有意に高く、同時に血清スペルミジンが有意に高濃度であった。この結果は、試験ヨーグルト摂取により狙い通り腸内細菌叢がプトレッシンを産生し、それが生体に吸収され、生体内でスペルミジンに変換され、その生理活性により血管内皮機能が改善したことを示唆している。

科学的エビデンスの付加を目的に、プトレッシンを放出する野生型大腸菌およびプトレッシン合成系欠損大腸菌をそれぞれ単独定着させたノトバイオームマウスを作製し、腸内細菌由来ポリアミンの効果やメカニズム検証も進めている。これまでに、腸内細菌由来プトレッシンは、大腸上皮細胞の増殖およびの抗炎症型マクロファージの分化を誘導することを見出した[4]。さらに、これらの大腸粘膜層健全化作用は、大腸管腔内から吸収された腸内細菌由来プトレッシンが生体内でスペルミジンに変換され、その生理機能、すなわち、真核生物翻訳伸長因子 eIF5A

のハイプシン化と称されるスペルミジンが基質として作用する翻訳後修飾を介して誘導されることが明らかとなった。これは、腸内細菌叢と宿主の両者の代謝系が連動的に関与する共役的な代謝(symbiotic metabolism)による生理活性物質産生という新しい概念の提示でもある。今後も、このモデルを用いることで、科学的エビデンスを有する腸内細菌由来ポリアミンの健康寿命延伸効果の分子機構の解明が期待できる。

1. Kibe R et al. Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Scientific Reports* 4:4548, 2014.
2. Kitada Y et al. Bioactive polyamine production by a novel hybrid system comprising multiple indigenous gut bacterial strategies. *Science Advances* 4:eaat0062, 2018.
3. Matsumoto M et al. Endothelial function is improved by inducing microbial polyamine production in the gut: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 11:1188, 2019.
4. Nakamura A et al. Symbiotic polyamine metabolism regulates epithelial proliferation and macrophage differentiation in the colon. *Nature Communications* 12:2105, 2021.

略歴紹介

1995年 信州大学農学部生物生産科学科卒業

1997年 信州大学大学院農学研究科修士課程修了

1997年 協同乳業株式会社入社研究所配属 2013年同主任研究員となり現在に至る

2003年 農学博士取得(岐阜大学大学院連合農学研究科 論文博士)

兼務:(独)理化学研究所辨野特別研究室協力研究員(2009-2020年)

早稲田大学総合研究機構客員主任研究員(研究院客員准教授)(2019年~現在)など

腸内細菌叢のディスバイオーシスとその改善戦略

摂南大学 農学部
動物機能科学研究室 井上亮
京都府立医科大学
消化器内科学講座 高木智久
京都府立医科大学
生体免疫学講座(寄附講座)内藤裕二

腸内細菌叢のディスバイオーシス(Dysbiosis)とは、腸内細菌叢を構成する細菌のバランスが崩れ、腸内で有害菌が増加したり、有害菌が産生する代謝産物が蓄積したりする状況を指す。近年の活発な研究により、腸内細菌叢のディスバイオーシスが炎症性腸疾患や大腸がんなどの腸の疾患だけでなく、精神の病気や心臓病など全身性の様々な疾病・不調とも関係することが明らかになっている。腸内細菌叢の研究では、現在もディスバイオーシスと種々の疾病・不調との関係が活発に研究されているが、一方で、ディスバイオーシスを改善し対象疾患の緩和・回復を図る研究も活発化してきている。我々もディスバイオーシスと各種疾患・不調との関係の調査と並行して、ディスバイオーシスが明らかになった疾患や不調に関しては、その改善を試みている。例えば、我々は自閉症スペクトラム障害児(ASD 児)におけるディスバイオーシスが日本人でも起こっていることを確認したが¹⁾、ディスバイオーシスの改善による ASD 児の症状の緩和についての検討も行った²⁾。ASD 児のディスバイオーシスの改善に用いたのは水溶性食物繊維で、この介入は功を奏したが、ディスバイオーシスと一言で言っても、実際は増加している有害菌やその代謝産物は様々である。つまり、ディスバイオーシスのタイプはひとつではなく、複数存在していると考えるべきで、恐らくはそれぞれに適した改善戦略が必要になる。また、ディスバイオーシスを改善するためには、ディスバイオーシスではない腸内細菌叢、つまり健康な腸内細菌叢を知ることも重要である。我々はこの考えのもと約 1800 人の日本人の腸内細菌叢を分析し、腸内細菌叢のプロファイリングを行っている。1800 人のなかには、炎症性腸疾患や機能性胃腸症など腸の疾患はもちろん、糖尿病や心臓病など全身性の疾患の患者も含まれているため、これらの疾患との関係を見ることで、健康な腸内細菌叢、ディスバイオーシスのタイプなどの定義を試みている。今回の講演では、我々が行った ASD 児のディスバイオーシスの改善の試み、そして現在進行中の日本人の腸内細菌叢のプロファイリングについて紹介し、ディスバイオーシスの改善戦略について議論したい。

1. 水溶性食物繊維による ASD の腸内細菌叢ディスバイオーシスの改善

ASD 児における腸内細菌叢のディスバイオーシスは複数の国の研究で確認されており、日本人の ASD 児でも確認されている。我々はこの ASD 児におけるディスバイオーシスの原因の一端は、ASD 児の多くにみられる偏食に起因する食物繊維不足、そして食物繊維不足に起因する便秘だと考えた。そこで、偏食の児童でも抵抗なく摂取することができる水溶性食物繊維を利用し、ASD 児の食物繊維摂取量の底上げを試みたところ、便秘が大幅に改善し、腸内細菌叢では有用菌の増加が確認された。これに加え、血中炎症サイトカインの減少、さらには易刺激性(イライラ)スコアの低下も確認された。ASD 児では全身性の慢性炎症が報告されており、これが脳の機能に影響を与えている可能性が示唆されている。そのため、腸内細菌叢のディスバイオーシスが改善されたことで、全身性の慢性炎症が緩和され、その結果、脳に関わる併存症

状である易刺激性が低下したと考えられる。この研究結果から、腸内細菌叢のディスバイオーシスは食により改善できること、さらにディスバイオーシスの改善により疾病の症状が緩和できることが示唆された。

2. 日本人の腸内細菌叢のプロファイリング

欧米の研究ではヒトの腸内細菌叢は3つ、または4つのタイプ(エンテロタイプ)に分類できることが示唆されている。しかしながら、日本人の腸内細菌叢は 欧米諸国のそれとは異なる特徴があることが示されており、日本人の腸内細菌叢をこのエンテロタイプに外挿するのは困難である。そこで我々は、日本人の腸内細菌叢を特徴付けるエンテロタイプの解析に着手し、健常人と種々の疾病有病者 1803 名の糞便検体を用いて腸内細菌叢解析を行い、そのプロファイルを行った。その結果、欧米のエンテロタイプと共通する点はあるものの、独自のタイプ分けを行うことに成功した。さらに、炎症性腸疾患や糖尿病を含む 15 の疾病有病者の各タイプへの分類傾向を分析することで、健康と思しきタイプの絞り込みも行うことができた。今後は、このプロファイリングを活用し、健康ではないタイプ、つまりディスバイオーシス状態にあるタイプを健康なタイプに変える食品素材の探索・提案を目指す予定である。

引用文献

- 1) Inoue, R. Sakaue, Y. Sawai, C. Sawai, T. Ozeki, M. Romero-Pérez, GA, Tsukahara, T. A preliminary investigation on the relationship between gut microbiota and gene expressions in peripheral mononuclear cells of infants with autism spectrum disorders. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2016, 80(12): 2450-2458.
- 2) Inoue, R. Sakaue, Y. Kawada, Y. Tamaki, R. Yasukawa, Z. Ozeki, M. Ueba, S. Sawai, C. Nonomura, K. Tsukahara, T. Naito, Y. Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2019, 64(3): 217-223

略歴紹介

1996年3月	私立洛南高校卒業
2000年3月	京都府立大学農学部農学科卒業
2002年3月	京都府立大学大学院農学研究科博士前期過程修了
2004年9月	京都府立大学大学院農学研究科博士後期過程修了 (博士(農学取得))
2004年9月-2005年9月	英国ローウェット研究所 腸管免疫研究室 客員研究員
2004年9月-2006年3月	日本学術振興会特別研究員 PD
2006年7月-2008年3月	北海道大学 創成科学共同研究機構 特任助教
2008年4月-2020年3月	京都府立大学大学院生命環境科学科 講師
2011年4月-2012年3月	日本学術振興会海外特別研究員 (アバディーン大学ローウェット研究所 腸管免疫研究室)
2011年4月-2013年3月	アバディーン大学 客員教授
2020年4月-現在	摂南大学農学部応用生物科学科 教授

ウイルス感染防御の司令塔を活性化する乳酸菌の発見と事業化

キリンホールディングス(株)
ヘルスサイエンス事業部
藤原 大介

人が全世界を飛び回る時代になり、かつての風土病はもはやその土地固有のものではなく、瞬時に世界中に広がるようになった。また、地球温暖化は環境を変え、熱帯病が現在の温帯にも広がっていく。すなわちウイルス感染リスクはどんどん高まっていく時代になった。そのような中、機動力に乏しい医療インフラに依存しない新しい感染防御法が求められている。

我々はヒトのウイルス感染防御機構に着目し、その司令塔として機能するプラズマサイトイド樹状細胞(pDC)を乳酸菌という安全な素材で活性化することを思いついた。pDCは様々なウイルスを広く認識し、一連の抗ウイルス免疫応答を誘導するからであり、これを安全に活性化するのは理論上ウイルスに対して強固な防御壁をめぐらせることができる。様々な乳酸菌株のスクリーニングの結果、我々は世界で初めて pDC を活性化する乳酸菌が存在することを発見しプラズマ乳酸菌と名付けた。

その後の動物実験の結果から、プラズマ乳酸菌は経口投与で全身性の抗ウイルス免疫を増強させることで顕著なウイルス感染防御を付与することが証明された。さらに様々なケースでヒト試験を行い、ヒトにおいても食品として摂取すると感染症の重症化リスクが低下することが示された。

これらのデータからキリングroupは2020年、消費者庁にプラズマ乳酸菌の免疫ヘルスクレームを申請し、日本で初めて受理された。これによりプラズマ乳酸菌は日本で唯一<免疫>を商品パッケージに記載が出来ることとなった。キリングroupは健康を長期経営構想の中核に掲げ、プラズマ乳酸菌をその代表例として事業化を推進している。当日はこれら研究から事業化までの一連の流れをレビューしたい。

略歴

1995年3月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 修了(99年農学博士)
1995年4月 キリンビール株式会社 基盤技術研究所 入社
2005年 理化学研究所 免疫・アレルギー総合研究センター 訪問研究員
2005年～2007年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部ポストドクトラルフェロー
2014年 東京大学大学院農学生命科学研究科非常勤講師
現在 キリンホールディングス株式会社 ヘルスサイエンス事業部部長

賞罰

1999年日本生物工学会 生物工学論文賞
2000年日本生物工学会 生物工学奨励賞
2004年フジサンケイグループ 先端技術大賞・特別賞
2016年日本農芸化学会 技術賞
2020年日本食品免疫学会 産業賞
2021年ジャパンレジリエンスアワード STOP 感染症大賞・金賞

第三部：
「腸内細菌学：未来への扉」

Next-generation beneficial bacteria: the case of *Akkermansia muciniphila*

Amandine Everard, Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Walloon Excellence in Life Sciences and BIOtechnology (WELBIO), UCLouvain, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

The gut microbiota is a key player involved in health and diseases. Probiotics have a long history of use even if a clear definition only emerged at the end of the twentieth century. The more commonly exploited species are lactobacilli and bifidobacteria. Over these last years, other genera were also proposed as potential beneficial microbes and are referred to as next-generation beneficial bacteria candidates. Among the potential next-generation beneficial bacteria that are under investigation, *Akkermansia muciniphila* seems to be a promising candidate. *Akkermansia muciniphila* is inversely associated with obesity, diabetes, cardiometabolic diseases and low-grade inflammation. We initially highlighted that *Akkermansia muciniphila* was the bacterium the most affected by a prebiotic treatment. Moreover, its abundance was positively correlated with the beneficial effects of prebiotic during obesity. Then, we demonstrated that this bacterium was able to counteract diet-induced obesity and metabolic disorders in mice. Nowadays, a large body of evidence also demonstrates the causal beneficial effects of *Akkermansia muciniphila* in several preclinical models. In order to translate these preclinical data into human applications, adaptations of the culture medium were required. Moreover, we highlighted that the pasteurization of *Akkermansia muciniphila* not only increases its stability but also its efficacy. We recently demonstrated that daily oral supplementation of *Akkermansia muciniphila* either live or pasteurized for three months was safe and well tolerated in volunteers suffering from overweight and metabolic syndrome. This first exploratory study also reveals that pasteurized *Akkermansia muciniphila* supplementation during 3 months improved insulin sensitivity and reduced insulinemia and plasma total cholesterol. *Akkermansia muciniphila* supplementation also reduced the levels of the relevant blood markers for liver dysfunction and inflammation. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* shows protective effects on the deleterious progression of the metabolic

syndrome over time in humans. These results support the interest of using *Akkermansia muciniphila* as a potential next-generation beneficial microbe.

Amandine Everard CV

Amandine Everard is pharmacist and she did her PhD at UCLouvain under the supervision of the Prof Patrice Cani. Her PhD research projects mainly focus on studying the interactions between the gut microbiota, the nutrition and the host in the context of obesity and metabolic disorders. Her research works revealed the role of the enteroendocrine system, the endocannabinoid system and the immune system in the interactions between gut microbes and host metabolism. She also participates to the identification of the beneficial effects of *Akkermansia muciniphila* during obesity and metabolic disorders. She received the Belgian industrial Research & Development Multi-Disciplinary PhD Thesis Award 2015 in Life & Health Sciences. Then she performed a postdoc fellow in the University of Paris Diderot (supervision of Dr Serge Luquet) to acquire expertise in the regulation of food intake and mainly in the reward system. She also participated to the first exploratory study to evaluate the safety of *Akkermansia muciniphila* administration in human volunteers. She is now research associate from the FNRS (national fund for research) at the UCLouvain and also part of the Welbio (Walloon Excellence in Life Sciences and BIOTEchnology). She is leading a research group studying the roles of the gut microbes in the regulation of food intake.

故光岡知足先生と腸内フローラ研究

元東京大学大学院農学生命科学研究科
伊藤喜久治

1950年代腸内フローラの存在は認識されていたが、その研究の困難さもあり「腸内フローラの研究は形而上学だ。」「そんなことをやって何か意味があるのか」と言われた時代に世界でも数えるほどしかいない腸内フローラ研究者の一人として光岡先生は研究をスタートされた。そのきっかけは大学の大学院に進学され越智勇一先生からいただいたテーマ「ニワトリの腸内細菌叢に関する研究」でした。研究は先ず嫌気性菌用の新しい培地である BL 培地を考案され、当時乳幼児の菌と考えられていたビフィズス菌が成人の腸内にも優勢菌として生息していること、成人のビフィズス菌は乳幼児の菌とは異なるものであることを発見した。この時点でこの菌が成人の健康に重要なものであることを確信されていた。

1958年に理化学研究所に入所後、ヒナの腸内フローラが28日齢ごろに完成することを発見。当時の常識を覆すものであった。1964年から1966年までドイツベルリン自由大学に留学され、ビフィズス菌と *Lactobacillus* の分類学的研究を進められ多くの新たな菌種を提案された。その後、国際 *Lactobacillus*・*Bifidobacterium* 分類・命名委員会ならびに国際グラム陰性嫌気性桿菌分類・命名委員会の委員として国際的な活躍をされた。光岡先生の腸内フローラ研究は正確な分類学に元着いたものであることが理解できる。

1966年ドイツから帰国後、本格的に腸内フローラの研究を再開され、「Plate-in-bottle法」を含めた腸内フローラ検索法を確立し、ヒト腸内フローラの安定性、個人差、年齢差、乳児 *Bifidobacterium* の伝播・定着様式など腸内フローラの基本的生態学的法則を次々と発表された。また、ヒトと各種動物の腸内フローラや *Lactobacillus*・*Bifidobacterium* の生態を明らかにした。更に研究の方向性として「腸内フローラと宿主の関係」を提唱し、腸内フローラの機能に焦点を当てた研究を進められ、発酵乳・殺菌酸乳、オリゴ糖の効果とその評価法を提案された。その中でプロバイオティクス、プレバイオティクスに加えて「バイオジェニクス」という新たな概念を提唱し、「腸内細菌学」、「腸内細菌の話」、「健康長寿のための食生活—腸内細菌と機能性食品」などの著書を発表し「腸内細菌学」という分野を確立した。

光岡先生はドイツ魂をこよなく愛し、曖昧さごまかしを嫌い、どこまでが自分のオリジナリティーであるかを厳しく指導されてきました。論文の中のデータはかなり精密なもので何度も驚かされました。常に研究の将来のことを考えられ、周りのものが理解できないこともしばしばで、例えば現在では常識的に考えられている糞便移植について、1975年ごろにはすでに将来この方法が健康長寿、疾病予防・治療において手っ取り早い方法かもしれないと力説されていました。今後の腸内フローラ研究の方向をどのように考えられていたかは大変に興味あるところです。

ご存知のように先生は大変に穏やかな方で、怒鳴りつけるところを一度も見たことがありません。研究室では所員も研究生も平等に処遇し、できる限り自由に研究をさせていただきました。よく研究でも社会生活でもバランスが大事であるとおっしゃっておられました。光岡先生と長いことお付き合いさせていただき研究は最後に人間力なのかと考えさせられました。

履 歴 大 要

いとう きくじ
伊藤 喜久治

【学歴】

- 1971年 3月 帯広畜産大学畜産学部獣医学科 卒業
- 1971年 4月 東京大学大学院農学研究科獣医学専攻修士課程 進学
- 1973年 4月 東京大学大学院農学研究科獣医学専攻博士課程 進学
- 1975年 3月 同上中途退学
- 1980年 6月 農学博士(東京大学)取得

【職歴等】

- 1975年 4月 特殊法人 理化学研究所 研究員補
- 1980年12月 特殊法人 理化学研究所 研究員
- 1985年 3月 米国ルイジアナ州立大学 客員研究員
- 1986年 7月 米国ミシガン大学 客員研究員
- 1987年 5月 特殊法人 理化学研究所 研究員
- 1989年 7月 東京大学農学部 助教授
- 1996年 4月 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授 (名称変更)
- 2007年 4月 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授 (名称変更)
- 2010年 8月 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授
- 2012年 3月 東京大学大学院農学生命科学研究科 定年退職
- 2012年 4月 日本エスエルシー(株)技術顧問、
東富士農産(株)顧問
現在に至る

【研究歴】

- ・腸内フローラによる病原菌排除機構の研究
- ・生理的正常ノトバイオートマウスの作出
- ・SPF動物の腸内フローラ標準化の研究
- ・Bacterial Translocation の抑制機構の研究
- ・胆汁酸代謝と腸内菌の役割に関する研究
- ・特殊な腸内代謝機能を持ったノトバイオートマウスの作出
- ・遺伝子改変マウスの病態発現における腸内フローラの役割に関する研究
- ・Campylobacter の発病要因と生態に関する研究

【賞罰等】

- 1989年 5月 日本実験動物学会賞
- 1999年 5月 日本実験動物学会最優秀論文賞
- 2019年 5月 日本実験動物功労賞

健康長寿社会に
向けての

新
展
開

科学の

腸
内
細
菌

参加
無料

2021

9
/
18
(土)

10:20-17:50

オンライン開催
(Zoom)

Visionary
農芸化学100
シンポジウム

Program

市民フォーラム
第1部 「腸内から健康長寿を図る」

座長：中山二郎・九州大学

10:20-10:30 開会挨拶：松山旭（日本農芸化学会会長）

10:30-11:00 中山二郎（九州大学大学院農学研究院）
「アジア人の食と腸内フローラと生活習慣病」

11:00-11:30 國澤純（国立医薬品安全・健康・栄養研究所）
「あなたのお腹は大丈夫？ 腸から考えるこれからの健康未来」

11:30-12:00 清水金忠（森永乳業株式会社基礎研究所）
「見えてきた、ビフィズ菌がヒトのおなかにも棲む理由と意義」

12:00-12:10 第一部 終わりに
(中山二郎・九州大学大学院農学研究院)

第2部 「農芸化学と腸内健康科学の接点」

座長：吹谷智・北海道大学／土橋英恵・徳明治

13:00-13:05 はじめに（吹谷智・北海道大学）

13:05-13:35 横田篤（北海道大学大学院農学研究院）
「私の農芸化学：乳酸菌・ビフィズ菌・腸内細菌と胆汁酸の相互作用から解き明かす、腸内細菌叢と宿主の健康の関連性」

13:35-14:05 小川順（京都大学大学院農学研究院）
「食品機能と微生物機能の相互作用」

休憩（15分）

14:20-14:50 松本光晴（協同乳業株式会社技術開発グループ）
「健康寿命延伸を目指した腸内細菌叢の代謝産物を標的とする機能性食品開発」

14:50-15:20 井上亮（摂南大学農学部）
「腸内細菌叢のディスプレイとその改善戦略」

15:20-15:50 藤原大介（キリンホールディングス株式会社ヘルスサイエンス事業部）
「ウイルス感染防御の司令塔を活性化化する乳酸菌の発見と事業化」

第3部 「腸内細菌学：未来への扉」

座長：清水金忠・森永乳業株式会社

16:00-17:00 Amandine Everard (WELBIO, UCLouvain)
「Next-generation beneficial bacteria: the case of *Akkermansia muciniphila*」

17:00-17:40 伊藤喜久治（元東京大学大学院農学生命科学研究科）
「故岡岡知先生と腸内フローラ研究」

17:40-17:50 閉会挨拶：神崎浩（日本農芸化学会副会長）

参加申込

QRコードを読み取り、各専用フォームからお申し込みください。

第1部 ▶



第2部/第3部 ▶



申込み締切り

9/10(金) 20:00 まで

当日のZoom接続情報及び、東京集客センターバスワードを参加登録メールアドレス宛へ事前に送信予定です。当該メールアドレス等に振り分けられる場合がございますので、フォルダの確認をお願いいたします。