

受賞講演 1

腸内細菌代謝産物，短鎖脂肪酸による宿主エネルギー制御

木村郁夫

東京農工大学大学院農学研究院応用生命化学専攻 代謝機能制御学

古くから“医食同源”の概念として知られるように，食生活は生体恒常性を制御し，その調節機構の破綻は生活習慣病に繋がる．近年，食変化による腸内細菌叢の変化が宿主のエネルギー調節や栄養の摂取，免疫機能等に関与し，その結果，肥満や糖尿病などの病態に影響することが明らかとなってきている．そこで，我々は新たに見つかった「食」由来の腸内細菌による代謝産物としての栄養である短鎖脂肪酸を認識する新規脂肪酸受容体に着目した．この短鎖脂肪酸受容体の生体における生理的役割を明らかにすることによって，食・腸内細菌・短鎖脂肪酸による宿主エネルギー恒常性維持機構の解明と，その結果として食と医を結びつけることによる全く新たな生活習慣病の治療薬開発への糸口の解明を試みた．

近年，遊離脂肪酸をリガンドとする細胞膜上の受容体として新たな一群の G 蛋白共役型受容体ファミリーが同定され，脂肪酸はエネルギー源としてだけではなく，シグナル伝達物質として認識されるようになった．この脂肪酸受容体群の中で，GPR41 と GPR43 は，ヒトを含む宿主にとって重要なエネルギー源となる酢酸，酪酸，プロピオン酸等の短鎖脂肪酸をリガンドとする．これらの短鎖脂肪酸は，食物繊維に代表される難消化性多糖の腸内細菌による発酵により生成され宿主に供給される．腸内細菌叢がその宿主のエネルギー調節や栄養の摂取等のエネルギー恒常性維持に深く関与し，その結果，肥満や糖尿病などの病態に影響するという多数の報告から，我々は独自に腸内細菌による短鎖脂肪酸生成を介した GPR41 と GPR43 制御による宿主エネルギー調節への介入を予測し，短鎖脂肪酸受容体遺伝子改変マウスを用いた個体レベルでの検討を行った．

我々の報告も含め，近年，腸内細菌がその代謝産物を介して腸管における作用だけに留まらず，宿主の全身性の作用へも影響することが明らかになりつつある．本講演において食・腸内細菌・短鎖脂肪酸・宿主エネルギー制御軸に基づいて，短鎖脂肪酸受容体による新たなエネルギー代謝制御機構と，宿主糖代謝・腸内細菌糖代謝の密接な連関について，我々の最近の知見を報告する．

Host energy regulation by gut microbial metabolites, short-chain fatty acids

Ikuo Kimura

Department of Applied Biological Science, Graduate School of Agriculture,
Tokyo University of Agriculture and Technology

Food intake regulates energy balance and its dysregulation leads to metabolic disorder, such as obesity and diabetes. During feeding, gut microbiota affects host nutrient acquisition and energy regulation and can influence the development of obesity and diabetes. Fatty acids derived from diet are an essential energy source and signaling molecules that regulate various cellular processes and physiological functions. Recently, several orphan G protein-coupled receptors were identified as free fatty acid receptors. GPR40 and GPR120 are activated by medium- and/or long-chain fatty acids, whereas GPR41 and GPR43 are activated by short-chain fatty acids (SCFAs). SCFAs such as acetate, butyrate, and propionate, which are produced by the gut microbial fermentation of dietary fiber.

Here we report that these SCFA receptors are involved in energy homeostasis, GPR41 regulates sympathetic activity, and GPR43 regulates adipose-insulin signaling by sensing SCFAs produced by gut microbiota. Recent evidence suggests that dietary fiber and the gut microbial-derived SCFAs exert multiple beneficial effects on the host energy metabolism not only by improving the intestinal environment, but also by directly affecting various host peripheral tissues.

In this review, we summarize the roles of gut microbial SCFAs in the host energy regulation and present an overview of the current understanding of its physiological functions. We believe that these will provide valuable insights into therapeutic targets for treating metabolic disorder, and diabetes and the use of probiotics to control gut microbiota.