

2018年6月15日

報道機関 各位

国立大学法人 東北大学大学院歯学研究科
国立大学法人 東京医科歯科大学

プロアントシアニジンによる腸内フローラの改善作用 - 閉経女性のメタボ化の予防効果が期待 -

【発表のポイント】

- 閉経後の女性は、女性ホルモン低下により、メタボ化しやすい。
- 閉経女性のモデル動物では腸内細菌叢の変化を介した、肥満や血糖調節機能の低下がみられた。
- ポリフェノールの一種であるプロアントシアニジンを豊富に含むブドウ種子エキスは、女性ホルモン欠乏による腸内フローラの変化を抑えメタボ化を予防した。

【概要】

東北大学大学院歯学研究科先端フリーラジカル制御学共同研究講座の菅野太郎教授、東北大学名誉教授であり東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外傷外科治療開発学の庭野吉己寄附講座教授と同整形外傷外科治療開発学の麻生義則寄附講座准教授のグループは、ポリフェノールの一種であるプロアントシアニジンを豊富に含むブドウ種子エキスが、閉経女性のモデルである卵巣摘出マウスにおいて、腸内フローラを改善し、肥満や糖尿病を予防・改善する効果を発揮することを見出しました。

日本人女性平均寿命は86.99歳（厚生労働省 第22回生命表）に到達し、閉経後も多くの女性は20～40年と長生きをします。しかし、閉経は内臓脂肪増加とそれに伴う血糖上昇、いわゆるメタボリックシンドロームのリスクを高めることが知られています。

東京医科歯科大学と東北大学の研究グループは、閉経女性のモデルである卵巣摘出マウスでは腸内フローラにおいていわゆる「デブ菌」と呼ばれるファーミキューテス門に属する細菌が増加すること、プロアントシアニジンを多く含むブドウ種子エキスを投与することにより、腸内フローラの変化が抑制され、脂肪蓄積による肥満および血糖調節機能の低下、すなわちメタボ化が予防されることを明らかにしました。本研究成果は、2017年12月および2018年2月に本邦科学誌 *Journal of Medical and Dental Sciences* と米国科学誌 *Journal of Food Science* にそれぞれ受理され、*Journal of Food Science* は4月に掲載、*Journal of Medical and Dental Sciences* は6月に掲載されました。

【研究概要】

近年、腸内細菌が、食物の消化活動のみならず、様々な疾患の原因となることが明らかとされてきました。たとえば、腸内細菌叢は脂質吸収を制御し、肥満者の腸内細菌を移植されたマウスは、痩身者の腸内細菌を移植されたマウスよりも有意に太ります。ファーミキューテス門に属する腸内細菌は、いわゆる「デブ菌」と呼ばれ、腸内細菌叢におけるファーミキューテス門比率の増加は、脂肪吸収効率を増加させて肥満を招きます。

閉経は肥満や、耐糖能低下の危険因子です。閉経後女性の腹囲は増加し、内臓脂肪の増加に伴い、耐糖能低下が認められ、メタボリックシンドロームの罹患率が増加しますが、この現象の背景にある分子メカニズムは十分に解明されていません。

プロアントシアニジンが高い抗酸化力を有し、身体の様々な疾患に対する治療効果が指摘されてきました。麻生 義則准教授と庭野 吉己教授の研究グループは、プロアントシアニジン（図 1）を多く含むブドウ種子エキスの生体に対する作用を研究する過程で、ポリフェノールの中でも比較的分子量の大きなプロアントシアニジンが、消化管から血中に吸収されて各種の生理作用を発揮であろうという従来の考えに疑問を持ちました。そこで、消化吸収されにくいプロアントシアニジンが、腸管に到達して腸内フローラに直接作用するのではないかという仮説を立て、2014 年より共同でこの仮説の検証作業に入りました。

研究チームは、閉経の動物モデルである、卵巣摘出マウスの腸内細菌叢を解析し、いわゆる「デブ菌」ファーミキューテス門に属する細菌が腸内に増加し、痩せ型の人に多く存在するバクテロイデーテス門に属する細菌が減少することを見出しました。このモデル動物は、内臓脂肪、皮下脂肪の蓄積による肥満に至り、血糖値が上昇します。ところが、卵巣摘出マウスにブドウ種子エキスを連日摂取させたところ、ファーミキューテス門細菌の増加とバクテロイデーテス門細菌の減少が抑制され、肥満指数とよばれるファーミキューテス門/バクテロイデーテス門比（F/B 比）が改善されました（図 2）。これに伴い、内臓脂肪、皮下脂肪の蓄積が共に抑制されました。内臓脂肪の蓄積は血糖値上昇の原因となりますが、ブドウ種子エキスの投与によって、糖負荷試験時の血糖値も改善されました（図 3、4、5）。一方、ブドウ種子エキス投与による、餌の摂取量、筋肉重量や内臓重量への影響は認められませんでした。

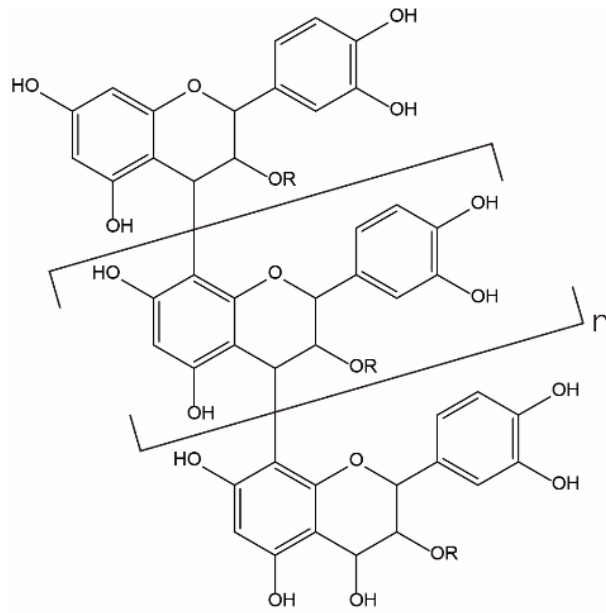


図1 プロアントシアニジンの構造式

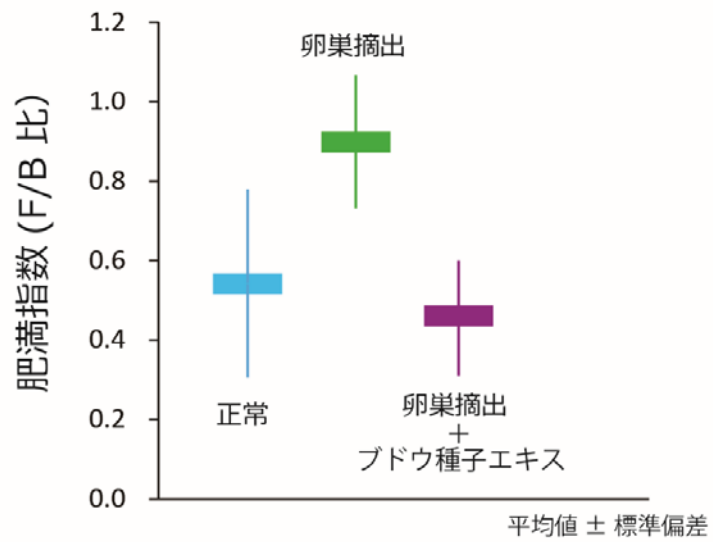


図2 卵巣摘出マウスでの腸内フローラの変化から算出した肥満指数の上昇とブドウ種子エキスによる上昇抑制効果 (論文1の Figure 2より)

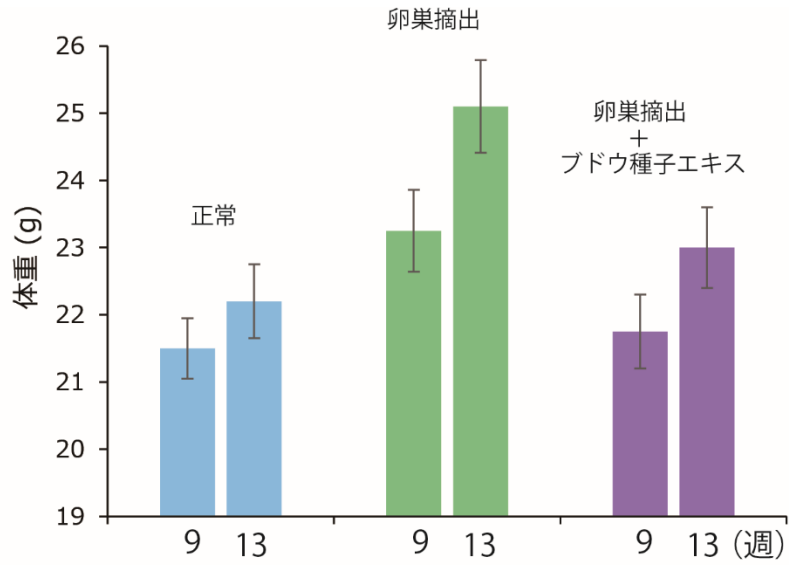


図3 卵巣摘出マウスの体重増加に対するブドウ種子エキスの抑制効果 (論文2の Figure 1A より)

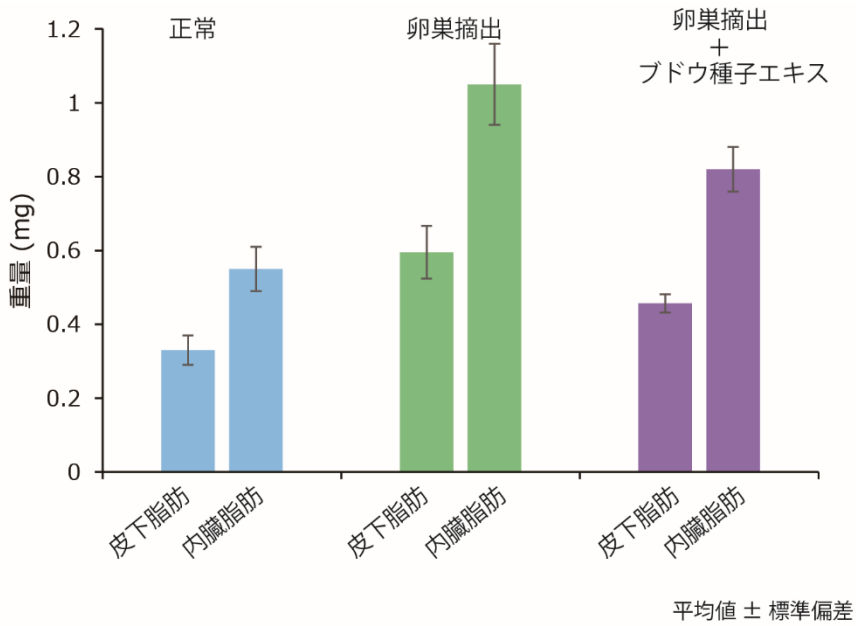
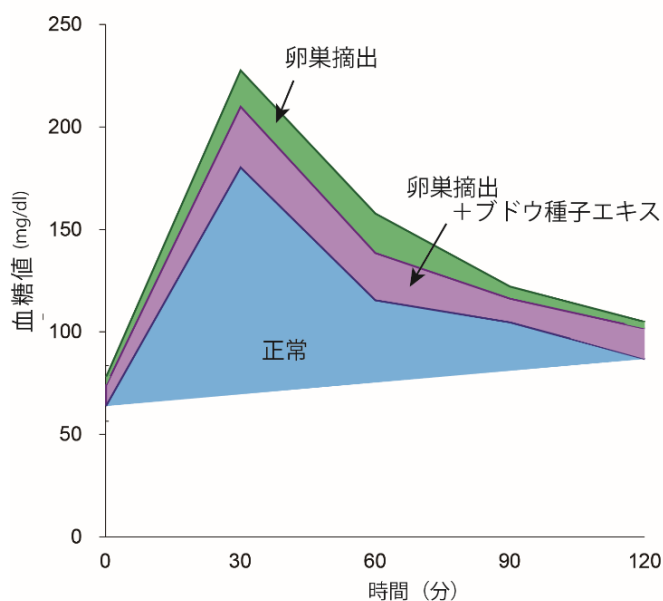


図4 卵巣摘出マウスにおける脂肪蓄積とブドウ種子エキスの蓄積抑制効果
脂肪組織以外の臓器では変化なし。
(論文2の Figure 1B より)



各マウスのブドウ糖を経口摂取した後、経時的に血中ブドウ糖濃度（血糖値）を測定。濃色の線が血糖値の推移、塗りつぶし部分が血糖曲線下面積（AUC, Area Under the Curve）を示す。ブドウ糖負荷後に血糖値は上昇するが、卵巣摘出マウスではその程度が大きく、インスリン感受性が低下していることがわかる。ブドウ種子エキスは、このインスリン感受性の低下を改善している。

図5 卵巣摘出マウスにおける糖負荷試験での耐糖能低下とブドウ種子エキスによる改善効果（論文2のFigure 2Aより）

【論文題目】

1. Jin G, Asou Y, Ishiyama K, Okawa A, Kanno T, Niwano Y: Proanthocyanidin-rich grape seed extract modulates intestinal microbiota in ovariectomized mice. J Food Sci, 2018 Apr, 83(4): 1149-1152. DOI: 10.1111/1750-3841.14098
2. Jin G, Aobulikasimu A, Piao J, Aibibula Z, Koga D, Ochi H, Ishiyama K, Kanno T, Niwano Y, Okawa A, Asou Y: Proanthocyanidin-rich grape seed extract prevent estrogen deficiency-induced metabolic disorders. J Med Dent Sci, 2018 June, 62(2):45-50.

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院歯学研究科
 先端フリーラジカル制御学共同研究講座
 教授 菅野 太郎（かんの たろう）
 助教 石山 希里香（いしやま きりか）
 電話：022-717-8299
 E-mail：kirika@dent.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院歯学研究科
 総務係 堀田 さつき（ほりた さつき）
 電話：022-717-8244