

## 肥満のカギを握る腸内古細菌と糞便中グリココール酸濃度

～腸内古細菌の枯渇と糞便中グリココール酸濃度の上昇が肥満と相関することを解明～

### ポイント

- ・ 30 種類の糞便成分及び腸内細菌叢<sup>そろう</sup>と肥満度との関連を包括的に検討した研究。
- ・ 胆汁酸の一種であるグリココール酸の糞便中濃度が、肥満と有意な正の相関関係を示した。
- ・ 糞便中グリココール酸値が高い対象者では、古細菌の *Methanobrevibacter* 属の検出なし。

### 概要

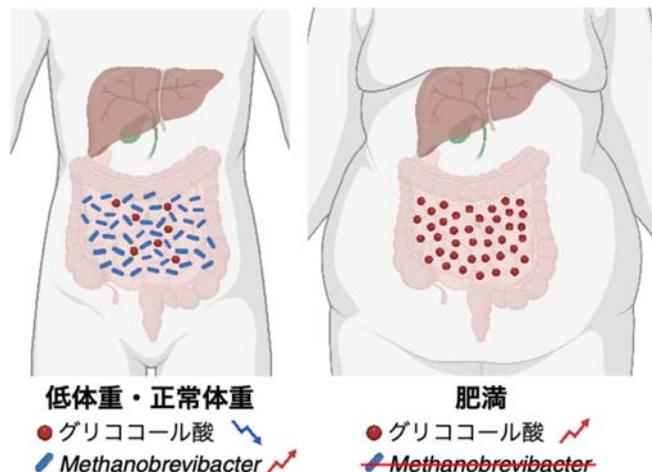
北海道大学遺伝子病制御研究所の山村凌大助教、同大学大学院医学研究院の玉腰暁子教授らの研究グループは、北海道寿都町に居住する一般住民を対象とする疫学研究を実施し、肥満度と関連する糞便成分や腸内細菌属を明らかにしました。

本研究では対象者をボディマス指数（BMI）に基づいて「低体重」「正常体重」「肥満」の3群に分類し、30種類の糞便成分<sup>\*1</sup>と腸内細菌叢<sup>そろう</sup><sup>\*2</sup>の組成を比較しました。

その結果、肥満群では糞便中のグリココール酸（GCA）<sup>\*3</sup>濃度が低体重・正常体重群と比べて有意に高値を示すことが明らかになりました。また、糞便中 GCA 濃度を基に対象者を4群に分類したところ、GCA 濃度の最も高い群では、GCA 濃度の最も低い群と比較して肥満の有病率比が有意に高いことを発見しました。加えて、腸内細菌叢<sup>そろう</sup>の解析では、GCA 濃度の最も高い群で古細菌の一つである *Methanobrevibacter* 属が検出されないことを明らかにしました。

*Methanobrevibacter* 属は GCA の脱抱合<sup>\*4</sup>を担う酵素を持つことが示されており、本研究では実際に GCA 濃度の最も高い群においてこの酵素をコードする細菌遺伝子の発現が低下していることが示されました。本研究は世界で初めて、肥満者における腸内古細菌の枯渇と糞便中 GCA 濃度の上昇を示し、腸内環境が肥満に及ぼす影響を明らかにしました。

なお、本研究成果は2025年3月8日（木）、*The Journal of Nutritional Biochemistry* 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図。肥満者では、低体重・正常体重の者と比較して糞便中のグリココール酸濃度が有意に高いことを発見した。加えて、肥満者では、低体重・正常体重の者で検出される胆汁酸代謝を司る古細菌の一つである *Methanobrevibacter* 属が検出されなかった。

## 【背景】

世界では、BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合は2020年には約38%でしたが、2035年には50%を超えると推定されています。例えば米国では、肥満者の割合は1999年から2000年は30.5%だったのに対して、2017年から2020年には41.9%に増加しており、BMIが40以上の重度肥満者の割合はこの期間に4.7%から9.2%に増加しています。肥満が2型糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管疾患、がんなど様々な疾患の主要なリスク因子であることを考慮すると、その病態や発症機序の解明が急務となっています。

近年、腸内細菌叢と肥満との関連に注目が集まっており、特に腸内細菌由来の代謝産物が宿主の代謝や免疫反応、炎症反応などと深く関連している可能性が示されています。しかし、腸内細菌叢の変化がどのような代謝産物の変動を介して肥満に関与するのか、その詳細なメカニズムは未だ十分に解明されていません。

このような背景から、本研究ではまず低体重・正常体重者と肥満者で変動する糞便成分を網羅的に同定し、次にそれらの糞便成分と連動して変動する腸内細菌種や細菌遺伝子を同定しました。

## 【研究手法】

本研究は、北海道寿都町で実施された疫学研究 DOSANCO Health Study<sup>\*5</sup>の一環として行われました。寿都町の全人口3,137名（2015年当時）のうち、自宅に居住する3歳以上の住民2,638名に自己記入式調査票を配布し、うち2,100名が調査票に回答しました。調査票に回答した住民のうち、808名が追加の集合型調査に参加しました。

本研究では、このうち18歳以上で糞便検体を提出し、かつ統計解析に必要な情報が全て揃っている対象者538名を対象に解析を実施しました。まず、対象者をBMIに基づいて「低体重(BMI < 18.5)」「正常体重 (18.5 ≤ BMI < 25.0)」「肥満 (BMI ≥ 25.0)」の3群に分類しました。そして、糞便検体中の30種類の成分を測定し、各成分とBMIとの相関を統計学的に評価しました。次に、BMIと強い相関を示した糞便中グリココール酸 (GCA) 濃度の四分位値に基づいて対象者を4群に分け、4群間で肥満の有病率比や腸内細菌叢の組成・多様性、細菌遺伝子の発現などを比較しました。これらの解析の際には、年齢、性別、エネルギー摂取量、コレステロール摂取量、運動習慣などの交絡因子を調整しました。

## 【研究成果】

30種類の糞便成分のうち、肥満群では三つの有機酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）及びグリココール酸 (GCA) 濃度が低体重・正常体重群と比べて有意に高値を示すことが分かりました。このうち三つの有機酸と肥満との関連については、既に先行論文を公表しています (Yamamura et al. *Obes Res Clin Pract* 2021)。次に、糞便中GCA濃度の四分位値に基づき対象者を4群に分けたところ、GCA濃度が最も高い群では肥満の有病割合が55.6%と最も高く、さらにGCA濃度の最も低い群と比較して肥満の有病率比も有意に高いことを示しました。続いて実施した腸内細菌叢の解析では、GCA濃度が最も高い群と2番目に高い群で、古細菌の一つである *Methanobrevibacter* 属の枯渇が観察されました。

この *Methanobrevibacter* 属は、GCAなどの抱合胆汁酸を脱抱合する酵素（コロイルグリシンヒドロラーゼ）を持つことが知られていますが、この酵素をコードする細菌遺伝子の発現がGCA濃度の高い群で低下していました（この酵素遺伝子の発現は腸内細菌の特定の遺伝子情報から予測されました）。最後に、再度低体重・正常体重群と肥満群を比較することにより、肥満群では *Methanobrevibacter* 属がほとんど存在せず枯渇していること、そしてコロイルグリシンヒドロラーゼをコードする細菌遺伝

子の発現も低下していることを明らかにしました。

### 【今後への期待】

本研究は、糞便中 GCA 濃度が肥満と関連し、腸内古細菌 *Methanobrevibacter* 属の枯渇がその背景にある可能性を世界で初めて示しました (図 1)。これらの知見は、腸内古細菌や胆汁酸代謝を標的とした新しい肥満治療や予防戦略の開発に貢献する可能性があります。

現在、腸内古細菌はどうしたら増えるのか、そして糞便中 GCA 値を低くするにはどうしたら良いのか、詳細は分かっていません。研究グループは、GCA 代謝を司る *Methanobrevibacter* 属を腸内で増やす具体的な方法を確立することが、肥満制御のカギを握っているのではないかと考えています。

今後の研究でこのような技術が確立できれば、腸内古細菌を介した肥満制御の実現に貢献できる可能性があります。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 JP26670322、農林水産省、公益財団法人長寿科学振興財団、公益財団法人三菱財団の助成を受けたものです。

### 論文情報

論文名	Increased fecal glycocholic acid levels correlate with obesity in conjunction with the depletion of archaea: the DOSANCO Health Study (肥満に伴う糞便中グリココール酸濃度の上昇と腸内古細菌の枯渇)
著者名	山村凌大 <sup>1</sup> 、大久保亮 <sup>2</sup> 、鶴川重和 <sup>3, 4</sup> 、中村幸志 <sup>5, 4</sup> 、岡田恵美子 <sup>6, 4</sup> 、中川貴史 <sup>7</sup> 、今江章宏 <sup>7</sup> 、木村尚史 <sup>4</sup> 、玉腰暁子 <sup>4</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野、 <sup>2</sup> 北海道大学病院精神科神経科、 <sup>3</sup> 大阪公立大学大学院生活科学研究科総合福祉・臨床心理学分野、 <sup>4</sup> 北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室、 <sup>5</sup> 琉球大学大学院医学研究科公衆衛生学・疫学講座、 <sup>6</sup> 公益財団法人医療科学研究所、 <sup>7</sup> 北海道家庭医療学センター)
雑誌名	<i>The Journal of Nutritional Biochemistry</i> (栄養学及び生化学の専門誌)
DOI	10.1016/j.jnutbio.2025.109846
公表日	2025年3月8日(木)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野 助教 山村凌大 (やまむらりょうだい)

T E L 011-706-8801 F A X 011-706-8802 メール ryamamura@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://bmoncology.wixsite.com/mysite>

### 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

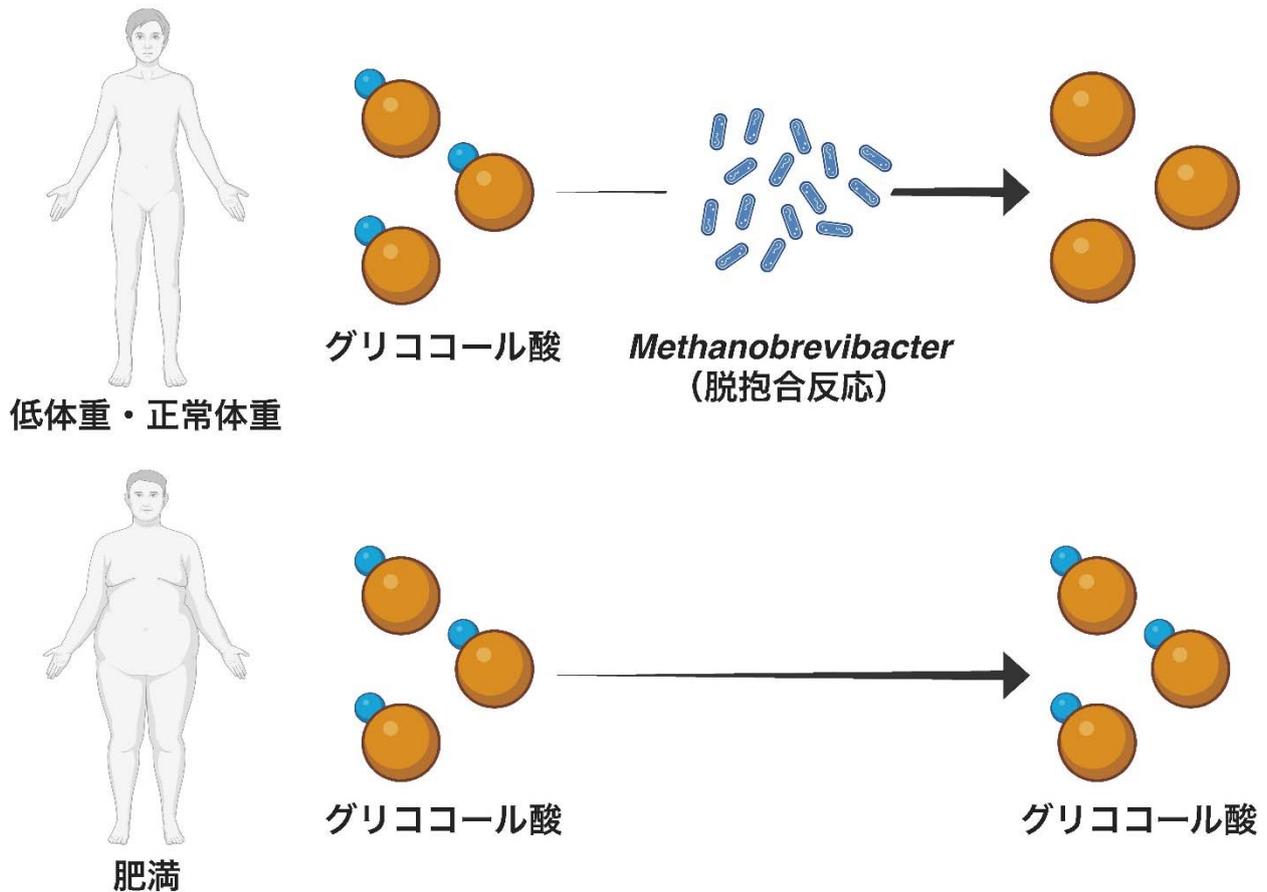


図 1. 本研究成果から見てきた腸内古細菌—胆汁酸—肥満の関連性についての仮説。低体重・正常体重の者では、肝臓でコレステロールから合成され、胆汁成分として十二指腸に分泌されたグリココール酸が主に *Methanobrevibacter* 属などの腸内細菌からの脱抱合反応を受け、二次胆汁酸に変換される。一方、肥満者では *Methanobrevibacter* 属が枯渇しており、グリココール酸の脱抱合反応が起こりづらいと考えられる。

## 【用語解説】

- \*1 糞便成分 … 糞便中の水分やアンモニア、有機酸、不廃産物などのこと。
- \*2 腸内細菌叢<sup>そう</sup> … 腸内に生息する多種多様な細菌の集まり。数百～数千種類もの菌種から構成され、食物の消化や代謝、免疫調整、炎症反応などに重要な役割を果たしている。そのバランスは人によって異なり、このバランスが崩れると、肥満や糖尿病、炎症性腸疾患、うつ病など様々な疾患の発症と関連することが知られている。
- \*3 グリココール酸 … 肝臓で作られた胆汁酸がアミノ酸(グリシン)と結合してできる「抱合胆汁酸」の一種で、脂肪の消化や吸収を助ける働きを持つ。この物質が腸内で分解されずに多く残ると、代謝や健康に影響を与える可能性がある。
- \*4 GCA の脱抱合 … 肝臓で生成されたグリココール酸 (GCA) が腸内細菌の酵素によって分解され、抱合されていない胆汁酸に戻る過程を指す。脱抱合されたグリココール酸は、小腸から吸収されて肝臓に再び取り込まれる「腸肝循環」の一部として再利用される。
- \*5 DOSANCO Health Study … 北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学教室が実施した「健康に暮らせる町づくりを目的とした生活習慣及び健康状態の調査 (Dynamics of lifestyle and Neighborhood

Community on Health Study)」の略称のこと。詳細は以下 web ページを参照。

U R L <https://www.publichealth-med-hokudai.jp/dosanco-health-study>