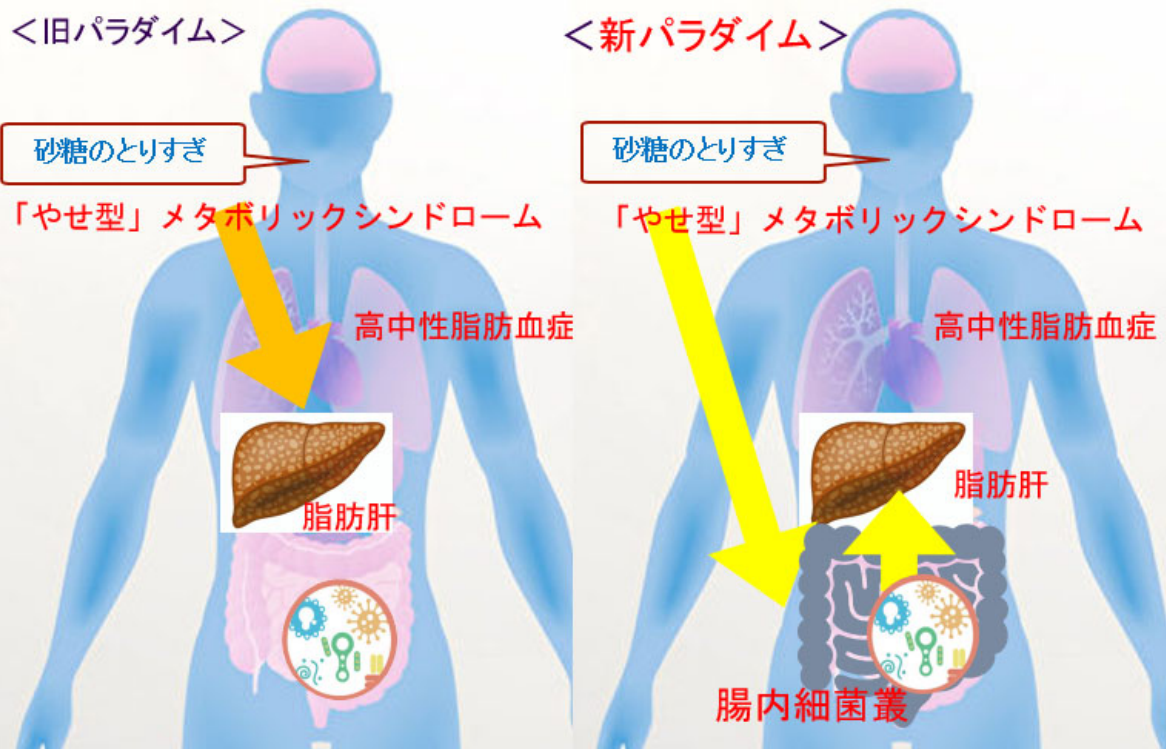


砂糖のとりすぎによる脂肪肝や高中性脂肪血症は腸内細菌叢の変化が起こしている



砂糖のとりすぎによる脂質代謝異常（脂肪肝、高脂血症）は腸内環境の変化が鍵であった

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院生命農学研究科の小田 裕昭准教授らを中心とする研究グループは、砂糖（ショ糖、スクロース）¹⁾のとりすぎによって起こるメタボリックシンドローム²⁾へつながる脂質代謝異常（脂肪肝³⁾、高中性脂肪血症⁴⁾が腸内環境の変化によるものであることを見出しました。

これまでメタボリックシンドロームは、食べ過ぎ、特に油のとりすぎが原因として考えられてきましたが、最近になって、砂糖（ショ糖や異性化糖⁵⁾などのフルクトース⁶⁾を含む糖）が大きな原因であるとわかってきました。そのため、WHO（世界保健機関）は1日の砂糖の摂取を摂取エネルギーの5%に抑えるように勧告を出しました（2015年）。またそれを実現させるために政策変更も求めています。しかし、砂糖や脂質代謝異常（脂肪肝、高中性脂肪血症）は古くから知られていましたが、これまで十分にメカニズムが明らかになっていませんでした。教科書には半世紀前に考えられたメカニズムが書かれており、私達はこれまで、このメカニズムに肝臓や小腸の体内時計⁷⁾の変化が重要であることを報告してきました。

本研究では、砂糖のとりすぎにより大腸の腸内細菌叢⁸⁾が変化することを見出しました。そして、腸内細菌を抗生物質で処理することにより、この腸内細菌叢の変化が脂肪肝や高中性脂肪血症の原因であることを突き止めました。これは、これまでのメカニズムの大きな変更になる新パラダイム^{9,10)}の提案であると考えられます。

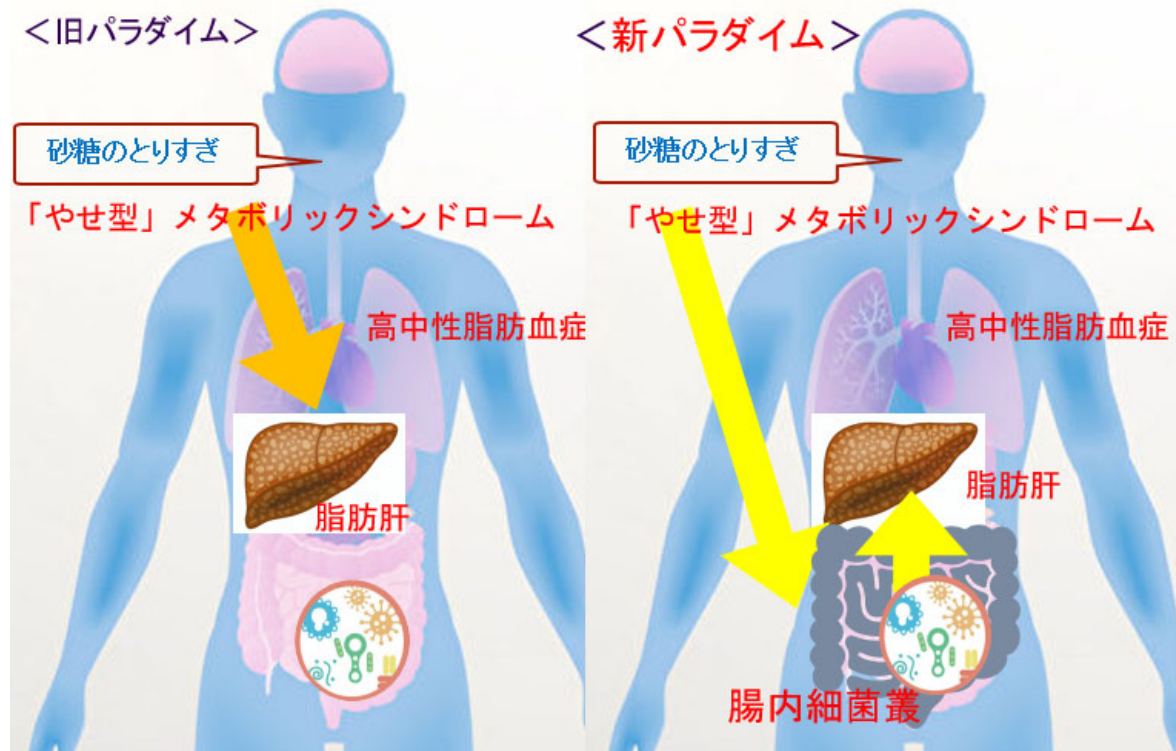
この研究成果は、砂糖のとりすぎによるメタボリックシンドロームの予防において、腸内環境を整える方法により予防できる可能性を示すとともに、他の食品成分によって予防できる可能性を示すものです。

本研究成果は、2021年3月8日付のオランダ科学雑誌「The Journal of Nutritional Biochemistry」オンライン版に掲載されました。

【ポイント】

- ・ 砂糖のとりすぎにより起こる脂質代謝異常のメカニズムを明らかにした。
- ・ 砂糖のとりすぎは腸内細菌叢に変化をもたらすことがわかった。
- ・ 砂糖のとりすぎによる腸内細菌叢の変化が脂肪肝や高中性脂肪血症の原因であることがわかった。

砂糖のとりすぎによる脂肪肝や高中性脂肪血症は腸内細菌叢の変化が起こしている



【研究背景と内容】

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性¹¹⁾を基盤とする生活習慣病の前段階の未病状態であり、生活習慣の改善により元に戻ることが可能であると考えられています。これまでメタボリックシンドロームの原因は、エネルギーの過剰摂取や動物性脂肪（飽和脂肪酸）のとりすぎが主な要因であると考えられてきました。ところが、最近になり、砂糖（ショ糖）や異性化糖などフルクトースを含む糖のとりすぎが主要な原因の一つであることがわかりました。このフルクトースは食材に元から含まれるものではなく、後から添加される糖のとりすぎが問題と考えられています。

そのためWHOは1日の砂糖の摂取を摂取エネルギーの5%未満に抑えるように勧告を出しました。これは、小さじ6杯分の砂糖に相当する僅かな量です。

ところが、フルクトースがどうして脂質代謝異常を引き起こし、メタボリックシンドロームにつながるかについては、ほとんどわかっていませんでした。教科書には半世紀前に得られた知見により、肝臓のフルクトースが大量に流れ込むことが原因と書かれています。しかし、私達を始めとする世界の複数のグループが、この教科書に書かれている常識（旧パラダイム¹²⁾）が間違いであることを示してきました。そして、私達は、実験動物であるラットの肝臓や小腸の体内時計が変化するために脂質代謝異常が起こ

ることを示してきました。

今回の研究では、ラットに炭水化物としてスターチを与えたグループとショ糖を与えたグループを設け、その盲腸の腸内細菌叢を調べました。食べ過ぎたショ糖は大腸の腸内細菌叢を変化させることを明らかにしました。そして、抗生物質を処理する実験から、この腸内細菌叢の変化が脂肪肝や高中性脂肪血症が抑えられ、脂質代謝異常の原因が腸内細菌叢の変化であることを突き止めました。したがって、旧パラダイムで言われてきたように、フルクトースが肝臓に流れ込むのではなく、腸内細菌によって作られた何らかの因子が肝臓に作用して、脂質代謝異常を起こすことを明らかにしました。これは、長年信じられてきた砂糖による脂質代謝異常のメカニズムを変更する新パラダイムと考えられます。

【成果の意義】

砂糖や異性化糖などのフルクトースを含む糖のとりすぎが脂質代謝異常ならびにメタボリックシンドロームを起こすメカニズムは、半世紀前の知見によっていました（旧パラダイム）。今回、その作用が腸内細菌叢を解する作用であるメカニズム（新パラダイム）を明らかにしました。

砂糖のとりすぎによる脂質代謝異常から導かれるメタボリックシンドロームの予防は、その摂取を抑える他にほとんど知られてきませんでした。それは作用メカニズムが十分に理解されてこなかったからだと考えられます。今回の研究から、腸内環境を整えることができれば、砂糖のとりすぎによる脂質代謝異常やメタボリックシンドロームを予防できる可能性があり、食品成分による予防も可能になるかもしれません。

【用語説明】

注1) 砂糖（ショ糖、スクロース）：スクロースはグルコース（ブドウ糖）とフルクトース（果糖）が結合した二糖類。甘味料一般を指すものではない。

注2) メタボリックシンドローム：生活習慣病の前段階の未病状態であり、インスリン抵抗性を基盤とした状態を指す。食事や運動に気を使うことによって、可逆的に戻ることが期待される状態である。一般に太っていることを指す言葉のように使われることがあるが、必ずしも正しくない。日本人の場合、太っていない人でもインスリン抵抗性がありメタボリックシンドロームと評価される場合がある。そのような人は、痩せていても糖尿病になることがある。

注3) 脂肪肝：肝臓に中性脂肪がたまっている状態を指す。脂肪肝が進行すると、肝線維症や肝硬変、肝がんへ移行する可能性がある。アルコール摂取しない場合、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と呼ばれ、その原因はメタボリックシンドロームと関連が深いと考えられている。

注4) 高中性脂肪血症：血中に中性脂肪がたまる高脂血症の一つで、これまでは高コレステロール血症が動脈硬化症の危険因子と考えられてきたが、最近高中性脂肪血症も危険因子と考えられるようになった。

注5) 異性化糖：果糖ブドウ糖液糖とも呼ばれる。デンプンを加水分解してブドウ糖液に変え、およそ半分を果糖に異性化したものであり、スクロースと同様な甘味があり、

安価で供給されているため、ジュースなどの甘味料として多く利用されている。

注6) フルクトース：グルコースと同じ組成式をもつため、自身のエネルギーは同じであるが、グルコースと代謝が異なるため、メタボリックシンドロームや脂肪肝、高中性脂肪血症、高尿酸血症、肥満などを引き起こすことが知られている。本文にもあるように、未だそのメカニズムは不明である。

注7) 体内時計：私達の体の中には、およそ24時間の時計がある。体内時計は、時計遺伝子によって回っている。時計遺伝子の発見は、2017年にノーベル賞を受けた。生物時計が概日時計と言われるように、おおよその時計であるため、脳では光によって調整されている。最近の研究で、代謝に関わるお腹の時計は、食事のタイミングによって調整されていることがわかってきた。

注8) 腸内細菌叢：私達の消化管には多くの微生物が住んでいる。その中でも大腸には大量の細菌が住んでおり、腸内の細菌全体を指す言葉である。

注9) パラダイム：特定の時代の特定の科学分野における支配的なものの考え方、見方を言う。

注10) 新パラダイム：本研究における新パラダイム。ショ糖やフルクトースによる脂質代謝異常の主要な臓器が消化管であり、消化管と腸内細菌叢を介して肝臓に情報が伝わり脂質代謝異常を引き起こすという考え方。旧パラダイムを参照。

注11) インスリン抵抗性：インスリンが効きにくくなる状態を指し、メタボリックシンドロームの基盤となる。肥満になると引き起こされるが、肥満でなくても脂肪肝によっても引き起こされる。

注12) 旧パラダイム：本研究における旧パラダイム。ショ糖やフルクトースによる脂質代謝異常の主要な臓器が肝臓であり、消化管からフルクトースが大量に肝臓に流れ込むため脂質代謝異常が起こるという考え方。この考え方は半世紀前の知見に基づき構築された考え方で、大学で使用される生化学の教科書にはこの記述が記載されている。しかし、最近私達も含め複数の研究者が、これが間違いである証拠を示すようになった。

【論文情報】

雑誌名：The Journal of Nutritional Biochemistry

論文タイトル：High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats

著者：Shumin Sun^{1,2}, Yuki Araki¹, Fumiaki Hanzawa³, Miki Umeki⁴, Takaaki Kojima⁵, Naomichi Nishimura⁶, Saiko Ikeda³, Satoshi Mochizuki⁷ and Hiroaki Oda¹

¹ 名古屋大学大学院生命農学研究科栄養生化学 ² 浙江大学医学部

³ 名古屋学芸大学管理栄養学部 ⁴ 別府大学食物栄養科学部

⁵ 名古屋大学大学院生命農学研究科分子生物工学 ⁶ 静岡大学農学部

⁷ 大分大学教育学部

DOI : 10.1016/j.jnutbio.2021.108621