

# 総説

## 腸脳連関と生活習慣病

Role of gut-brain crosstalk in the molecular pathophysiology of lifestyle-related diseases

益崎 裕章<sup>1)</sup>  
Hiroaki Masuzaki

與那嶺 正人<sup>1)</sup>  
Masato Yonamine

Jasmine F. Millman<sup>1)</sup>

尾形 絵美<sup>1)2)</sup>  
Emi Ogata

山崎 聡<sup>1)2)</sup>  
Satoru Yamazaki

島袋 充生<sup>2)</sup>  
Michio Shimabukuro

岡本 士毅<sup>1)</sup>  
Shiki Okamoto

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）<sup>1)</sup>，  
福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座<sup>2)</sup>

Class ★★★★★  
専門医向け

### Key Words

- 発酵
- 短鎖脂肪酸
- 未精製全粒穀物
- 腸脳連関
- $\gamma$ -オリザノール
- 消化管粘膜バリア機能障害
- 腸脳力

### Summary

Recent studies have highlighted that dysbiosis of gut microbiota caused by “unhealthy” dietary habits and disturbed daily rhythms is closely linked with a variety of illness including diabetes mellitus (DM), obesity disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), allergic and autoimmune disease, cancer, chronic kidney disease (CKD) and a line of psychological disorders. Noticeably, excess in dietary animal fats substantially lowers the fermentation by gut microbiota, resultantly decreases the production of a series of short chain fatty acids (SCFAs) and bile acids (BAs), thereby causing life style-related diseases. In contrast, intake of unrefined whole grains such as brown rice can counteract such a dysregulation of fermentation by dietary animal fats. In the present review, we strive to update the pathophysiological relevance and clinical implication of gut-brain crosstalk in common human diseases, with an emphasis on the significance of unrefined whole grains as a powerful tool to better control the milieu of intestinal flora.

### 生活習慣病としての 腸内フローラ バランス異常症

消化管には全身の免疫担当細胞の約8割が集結している上、消化管自身が多彩なホルモン・生理活性物質を産生する内分泌臓器であり、血糖値、食欲、体重の調節に大きな役割を果たしている。DPP-4阻害薬やGLP-1/GIP受容体作動薬の標的分子であるインクレチ

ンはその代表格である。大腸には人体の総細胞数（約60兆個）をはるかに上回る100兆個以上、総重量で1～1.5kgもの細菌が感染症を起こすことなく共生している。糞便容積の半分以上は腸内細菌の死骸であり、腸内細菌数が少ないひと、換言すれば、善玉腸内細菌の餌となる食品（未精製全粒穀物、食物繊維、根菜、緑黄色野菜、豆類、ナッツ類など）の摂取が恒常的に少ないひとでは糞便量が減少し、慢性便秘症の

リスクを招く。

腸内細菌はフローラ（叢）と呼ばれる数種類のグループを形成しており、ヒトの腸内細菌叢はBacteroidetes門、Firmicutes門、Proteobacteria門、Actinobacteria門の4つの主要グループで全体の腸内細菌の99%を占めている<sup>1)</sup>。

腸内細菌のなかにはヒトが元来、栄養にできなかった植物由来の繊維性多糖類を分解する酵素をもつものがあ

腸脳連関と生活習慣病

り、ヒトには腸内細菌の助けを借りて飢餓に備えるエネルギー備蓄を促進する共生を形成してきた長い歴史がある<sup>2)</sup>。実際、大量の抗生剤投与で腸内細菌を除去した無菌マウスは、顕著に痩せており肥満しない。一方、健常な

マウスの腸内細菌を無菌マウスの消化管に移植すると、痩せていた無菌マウスが太りはじめる<sup>3)</sup>。腸内細菌と宿主との間で形成されてきたエコシステムは飢餓の時代には有利に働いたと考えられるが、飽食環境下で腸内フローラ

のバランスが崩れると (dysbiosis)、一転して肥満を誘導するリスクにつながる。

玄米などの未精製全粒穀物を摂取すると、善玉の腸内細菌群による発酵により短鎖脂肪酸、アミノ酸をはじめと

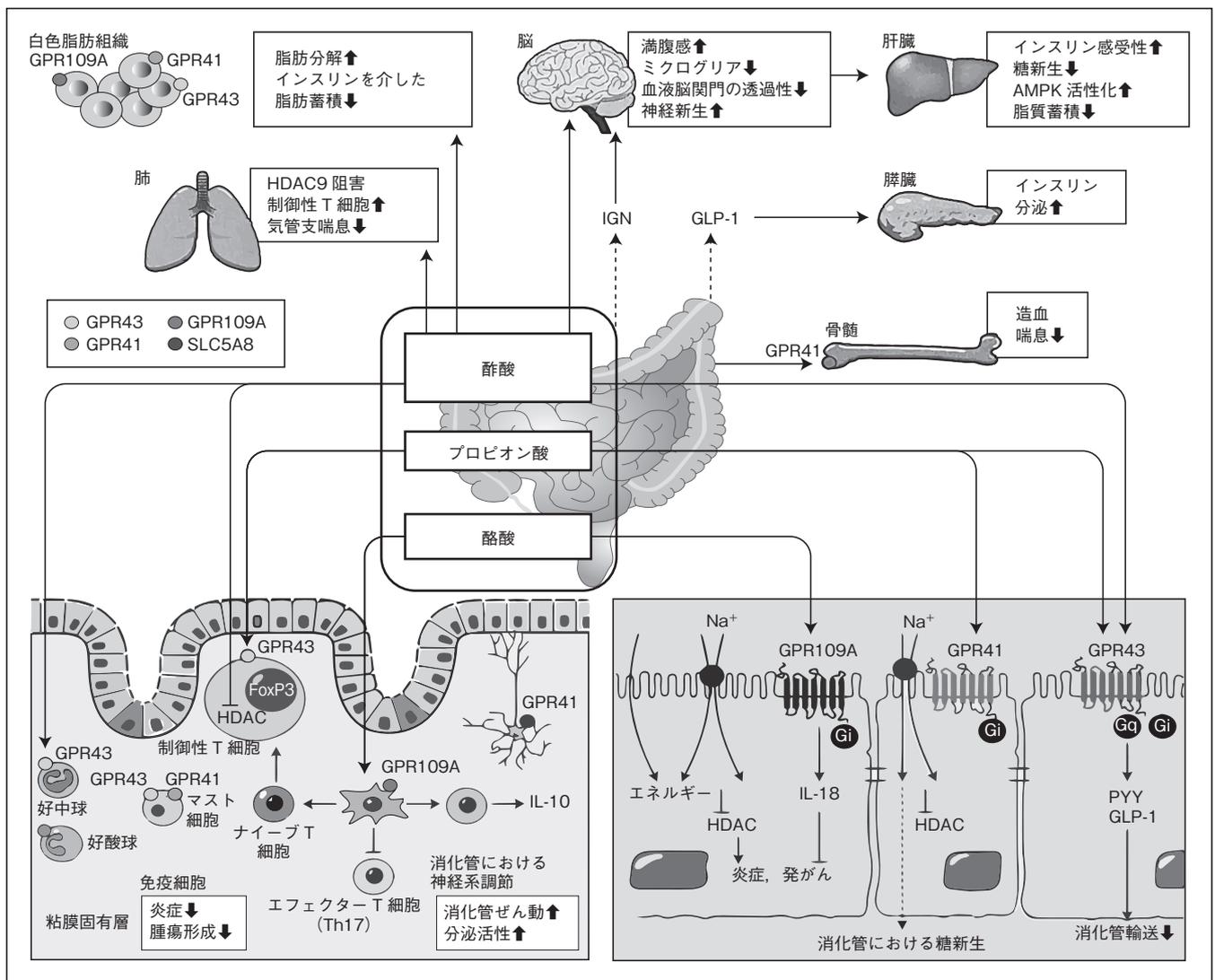


図1. 代表的な発酵代謝産物である種々の短鎖脂肪酸が担う抗がん、抗肥満、抗炎症、抗アレルギー作用の分子メカニズム

酢酸は脳に作用して食欲を低下させ、神経新生を促し、脂肪組織や免疫担当細胞、消化管、肺、制御性 T 細胞に働いて抗炎症、抗発がん、肥満の防御、気管支喘息の緩和に寄与する。酪酸は消化管に分布する制御性 T 細胞などの免疫担当細胞に働きかけ、炎症や発がんを抑制する。プロピオン酸も制御性 T 細胞の機能を高め、消化管ホルモンの分泌を促進する。

(文献4より引用改変)

する代謝産物が産生され、多彩な健康増進効果が発揮される(図1)。たとえば、発酵で産生される酢酸は、脳に作用して食欲を低下させ、神経新生を促す効果がある。また、脂肪組織や免疫担当細胞、消化管、肺、制御性T細胞(Treg)に働いて、抗炎症、抗発がん、肥満の防御、気管支喘息の緩和などに寄与する。この機序には酢酸をリガンドとする脂肪酸受容体[G蛋白共役7回膜貫通型受容体(GPCR): GPR41, GPR43など]の作用やゲノム修飾に関わるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)を抑制する作用(エピゲノム)など、複雑なメカニズムが関わっている。一方、酪酸は消化管に分布するTregなどの免疫担当細胞に働きかけ、HDAC抑制やGPR109Aなどの脂肪酸受容体を介してインターロイキン(IL)-18の分泌を促し、消化管の炎症や発がんを抑制する。さらに、プロピオン酸はGPR43などを介してTregの機能を高め、ペプチドYY(PYY)やGLP-1などの消化管ホルモンの分泌を促進する<sup>4)</sup>。

### 動物性脂肪の過剰摂取に伴う腸内フローラのバランス異常

善玉腸内細菌による発酵が産み出す一連の短鎖脂肪酸は、多彩な健康増進効果をもたらす一方、ライフスタイルや食生活の乱れにより特定の腸内細菌が増殖すると、それらが産生する毒性物質(アンモニア、ニトロソ化合物、硫化水素、アミン、インドール、二次

胆汁酸など)や炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17など)が肝臓がんや大腸がんを誘発する<sup>5)</sup>。マウス実験では、動物性脂肪の継続的な摂取が肥満しやすい腸内フローラを形成する一方、魚油や多価不飽和脂肪酸の継続摂取は太りにくい腸内フローラの維持に寄与することが判明している<sup>6)</sup>。動物性脂肪の継続的な摂取は、善玉腸内細菌による発酵力を減弱させ、短鎖脂肪酸の産生低下に伴う腸管免疫能の低下、短鎖脂肪酸が担う全身性のエピゲノム調節異常を招き、糖尿病や肥満症などの代謝異常を起こしやすくなる<sup>7)</sup>。

動物性脂肪を持続的・多量に摂取したヒトやマウスの腸内フローラは大きく変容し、消化管の炎症、獲得免疫系細胞、自然免疫系細胞の機能異常を誘発して消化管粘膜にバリア機能障害を引き起こす。消化管粘膜の透過性亢進によってリポ多糖(LPS)などの血中エンドトキシン濃度が上昇し、循環血中に増加したエンドトキシンは全身の臓器に慢性的な炎症を引き起こし、インスリン抵抗性や肥満症の誘因となる<sup>8)9)</sup>。

消化管粘膜バリア機能障害の誘因として、動物性脂肪の過剰摂取のほか、食品に含まれる防腐剤や着色料、カフェインやアルコールの過剰摂取、抗菌薬や非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、プロトンポンプ阻害剤(PPIs)の常用・乱用との関連性が示唆されている。消化管粘膜バリア機能障害は、うつ、自閉症などの精神疾患、気管支喘息などのアレルギー性疾患、

糖尿病や肥満症などの代謝性疾患、クローン病や過敏性腸症候群、線維筋痛症などの慢性疼痛性疾患、認知機能障害、社会行動的異常など、多彩な疾患の誘発・増悪因子として注目されている(図2)<sup>10)</sup>。

消化管粘膜バリア機能障害と脳機能、精神疾患との関わりを強く示唆する動物実験の例として、自閉症スペクトラム障害(autism spectrum disorder: ASD)の病態モデルマウスとして注目されるmaternal immune activation(MIA)マウスの解析結果が興味深い<sup>11)</sup>。ASDは、妊娠母体の血液、胎盤、羊水の炎症や家族性自己免疫疾患の合併などが誘因となって、100件の出産に対して1件程度の高率な割合で発症することが明らかになっており、自閉症のなかでも診療が最も難しい病態の一つと考えられている。ASDの患者は消化管粘膜バリア機能障害を伴うことが多く、腸内フローラのバランスが大きく変化していることが知られている。一方、MIAマウスは、仲間とのコミュニケーション障害、強い不安症状、新しい体験や挑戦を忌避する学習障害、同じ動作を繰り返す常同行動などの症状に加え、消化管粘膜バリア機能障害に起因する慢性的な下痢を特徴とする<sup>11)</sup>。Hsiaoらは、MIAマウスのメタボローム解析から、尿毒素の一種である4-ethyl phenyl sulfate(4-EPS)の血中濃度が著増していることを見出した。そこで、MIAマウスに対してヒトの常在腸内細菌の一つである*Bacteroides Fragilis*を内視鏡で消化管に移植したところ、腸内フ

腸脳連関と生活習慣病

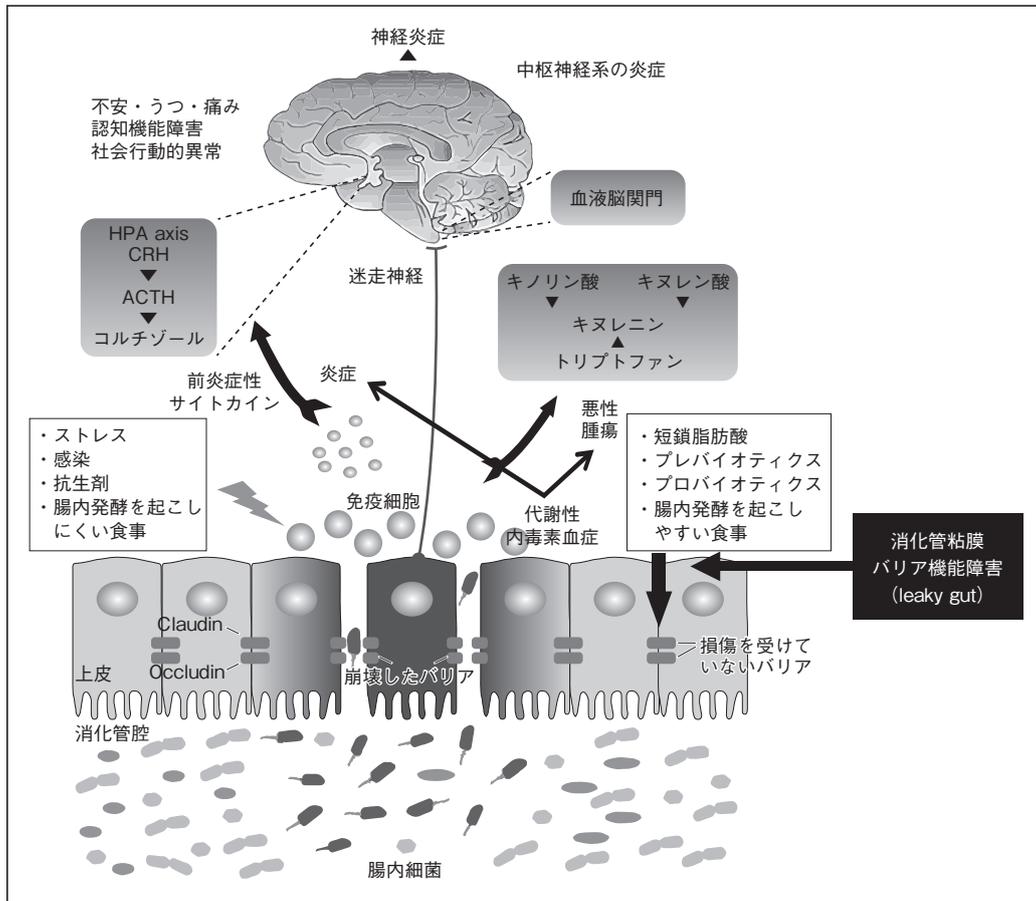


図2. 消化管粘膜バリア機能障害と慢性炎症, がん, 脳機能異常との関連性  
 腸内フローラのバランス異常に伴う消化管粘膜バリア機能障害が起点となって、循環血中に種々の毒素や炎症性サイトカインが増加し、がんやうつ、自閉症、慢性疼痛、認知機能障害、種々の社会行動的異常を引き起こすメカニズムが注目されている。(文献10より引用改変)

ローラのバランスが大きく改善し、4-EPSの血中濃度が正常化するのみならず、MIAマウスの下痢症状、自閉症の症状が消失することを実証した<sup>11)</sup>。さらに、消化管細菌移植によって健康を回復したMIAマウスに、再度4-EPS塩を投与すると、マウスは再び自閉症の症状を発現した。以上の結果は、腸内フローラのバランス異常に伴う消化管粘膜バリア機能障害により

循環血中に移行した種々の毒素、代謝産物が脳機能や精神疾患の発症・進展悪化に深く関与する可能性を示唆しており、腸脳連関の病態的意義を考察するモデルとして興味深い(図3)。

**腸内フローラバランス異常と疾患リスク**

腸内フローラには、母体から受け継

ぎ生涯変わらないものと、生活環境によって変化するものがある。経膾分娩児に比べて帝王切開児の腸内フローラは大きく変化していることが報告されている。経膾分娩児の腸内フローラでは善玉のラクトバチルス属が優勢であり、帝王切開児ではブドウ球菌が増加している場合が少なくない。興味深いことに、経膾分娩児に比べて帝王切開児ではさまざまな疾病リスクが上昇

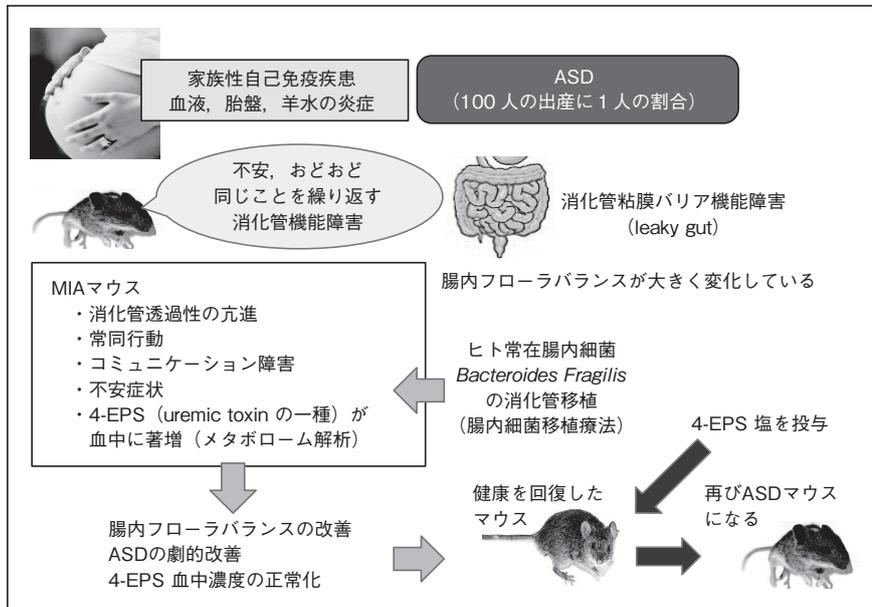


図3. ASDの病態形成における消化管粘膜バリア機能障害と慢性炎症, がん, 脳機能異常との関連性

ASDの病態モデルマウスとして注目されるMIAマウスでは、尿毒素の一種である4-EPSの血中濃度が著増している。ヒトの常在腸内細菌を消化管に移植すると、腸内フローラのバランスが大きく改善し、4-EPSの血中濃度の正常化に伴い、MIAマウスの下痢症状、自閉症症状が消失する。消化管粘膜バリア機能障害により循環血中に移行する毒素や代謝産物が、脳機能や精神疾患の発症・進展に関与する可能性が示唆される。

(文献11より引用改変)

することが報告されており (アレレギー疾患: 5倍, 注意欠陥多動性障害: 3倍, 自閉症: 2倍, 肥満症: 1.5倍, 1型糖尿病: 1.7倍など), 腸内フローラバランス異常との関連性が注目されている<sup>12)</sup>。

肥満者では腸内フローラのバランス異常 (dysbiosis) が高率に認められる。難治性の *Clostridium difficile* 腸炎に対して著効を示す経消化管内視鏡的な健常者の糞便移植は、肥満者のインスリン抵抗性を改善する一方<sup>13)</sup>, 肥満者由来の糞便移植は無菌マウスやヒトを肥満させることが報告されている<sup>3)</sup>。2006年, ジェフリー・ゴードン

博士らによる腸内細菌の網羅的遺伝子解析の研究成果が全世界を驚かせた。肥満の人間, 肥満のマウス, いずれにおいても、腸内フローラのなかでは Bacteroidetes 門 (B) に属する細菌が減少し, 反対に Firmicutes 門 (F) の細菌が増加しており, その後, B/F比が肥満の病態や肥満感受性を知る指標の一つとして汎用されるようになった<sup>14)</sup>。Bacteroidetes 門の細菌は総合的效果として肥満や糖尿病を防御・改善する方向に働き, Firmicutes 門に属する細菌は増悪要因として働いており, 実際, B/F比は食事療法や減量治療によって上昇する<sup>14)</sup>。

アフリカ中央部の郊外に住み、雑穀を主食としている痩せ型の小児とイタリアで都市生活を送る小児の腸内フローラを比較した興味深い論文が発表されているが、前者では腸内フローラのなかで Bacteroidetes 門が75%に達し, Firmicutes 門はわずか10%に留まっていたのに対し, 後者では Bacteroidetes 門の割合が25%に低下し, Firmicutes 門の割合が50%に及んでいた (図4)<sup>15)</sup>。同じものを食べても太り具合や血糖値への影響には大きな個体差が観察されるが、従来の食事療法や栄養指導は血糖値, 体脂肪量やBMI, 活動量によって機械的に摂取カロリーを決定してきた。食事療法に対する反応性の個体差を説明する鍵として、個人の腸内フローラ診断が糖尿病や肥満症の診療に活用される時代が間近に迫っている。腸内フローラを標的とする医薬や機能性食品の開発も爆発的に進んでおり、近未来の診療の風景が根本的に変貌することが予想される。

### 肥満外科手術に伴う減量効果・代謝改善効果における腸脳連関の重要性

肥満外科手術 (bariatric surgery, metabolic surgery) による目覚ましい減量効果・糖尿病, 脂質異常症の改善効果は、体重や代謝の恒常性維持における腸脳連関の重要性 (腸脳力) を端的に物語っており、とりわけ、腸内フローラの変容が重要な鍵を握っていることが明らかとなっている。

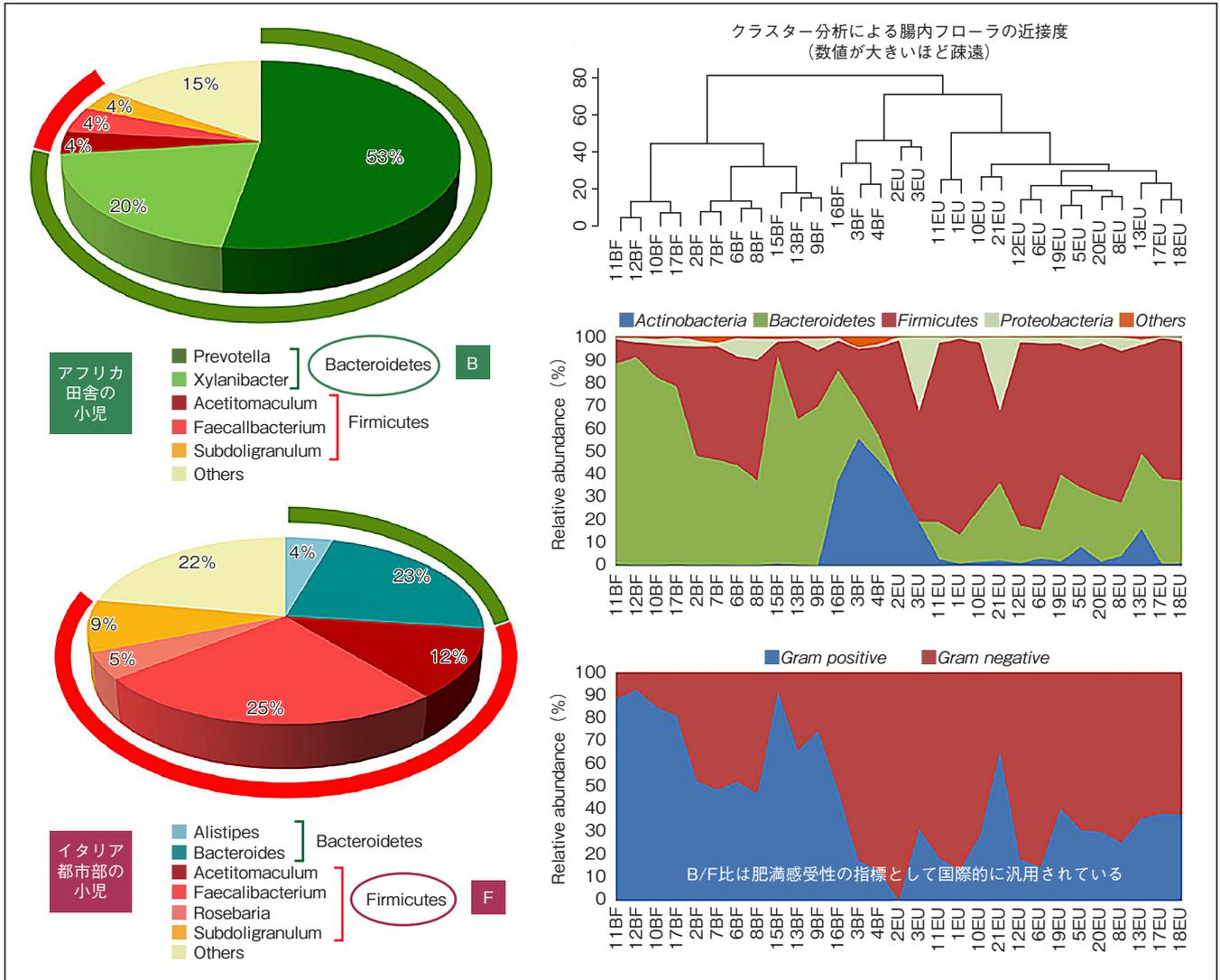


図4. 食習慣と腸内フローラバランスとの関連性：アフリカとイタリアの比較

アフリカ中央部に住み、雑穀を主食としている痩せ型の小児 (BF) では、腸内フローラのなかで Bacteroidetes 門の割合が75%に達し、Firmicutes 門はわずか10%に留まっていた。一方、イタリアで都市生活を送る小児 (EU) では、Bacteroidetes 門の割合が25%にまで低下し、Firmicutes 門の割合が50%にまで上昇していた。

(文献15より引用改変)

肥満外科手術後は B/F 比が上昇し、LPS, CRP, IL-6に代表される一連の炎症性物質の血中濃度が有意に低下する。多糖類は肥満外科手術後に増加する腸内細菌群の発酵によって短鎖脂肪酸に変換され、種々の GPCR 型脂肪

酸感受体シグナルを介してインスリン感受性の亢進やエネルギー消費の亢進、さらにはミトコンドリア機能の改善に貢献する。また、消化管内分泌細胞に発現する GPCR 型脂肪酸感受体シグナルを介して GLP-1や PYY など

の消化管ホルモンの分泌を誘導し、これらも中枢神経系に作用して摂食抑制効果を発揮する。一方、肥満外科手術によって増加する腸内細菌群は胆汁酸の構造と機能を修飾し、たとえば、二次胆汁酸は farnesoid X-activated 受

容体 (FXR) シグナルや G 蛋白共役型胆汁酸受容体 (G-protein coupled bile acid receptor 1 : GPBAR1) シグナルを活性化する。FXR シグナルは FGF15や FGF19の分泌増加を介して、また、GPBAR1シグナルは GLP-1の分泌増加を介してそれぞれ、中枢神経系に作用し、摂食抑制やエネルギー消費の増加に貢献する<sup>16)</sup>(図5)。

肥満外科手術後に観察される全身性の劇的な代謝改善効果に関する基礎的・臨床的研究が進化した結果、消化管内分泌細胞、腸内フローラ、中枢神経系の3者が担うフィードバック・

ループの存在が明らかになってきた。たとえば、動物性脂肪を摂取すると食欲抑制や体脂肪分解に貢献する酢酸の血中濃度が代償的に増加することや、ヨーグルト・乳酸菌飲料に代表されるプロバイオティクスの効果を高める野菜・未精製穀物などの食品群(プレバイオティクス)の摂取によって GLP-1 や PYY などの摂食抑制ホルモンの血中濃度が上昇することは、消化管内分泌細胞群と腸内フローラとの間のクロストークが中枢神経系を介する全身性の恒常性維持において重要な役割を演じている実例である<sup>2)</sup>。肥満外科手

術後には、しばしば動物性脂肪に対する嗜好性が顕著に軽減することが知られている<sup>2)</sup>。さらに、最近のラットを用いた研究から、Roux-en-Y バイパス手術後には下部小腸からの oleoyl ethanolamide (OEA) 産生が増加し、OEA が消化管内分泌細胞に発現する核内転写因子型受容体 peroxisome proliferator-associated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) に対するリガンドとして作用する結果、迷走神経を經由して脳内報酬系に投射が入り、線条体におけるドパミン分泌の増加、および、1型ドパミン受容体 (D1R) の発現増加を促

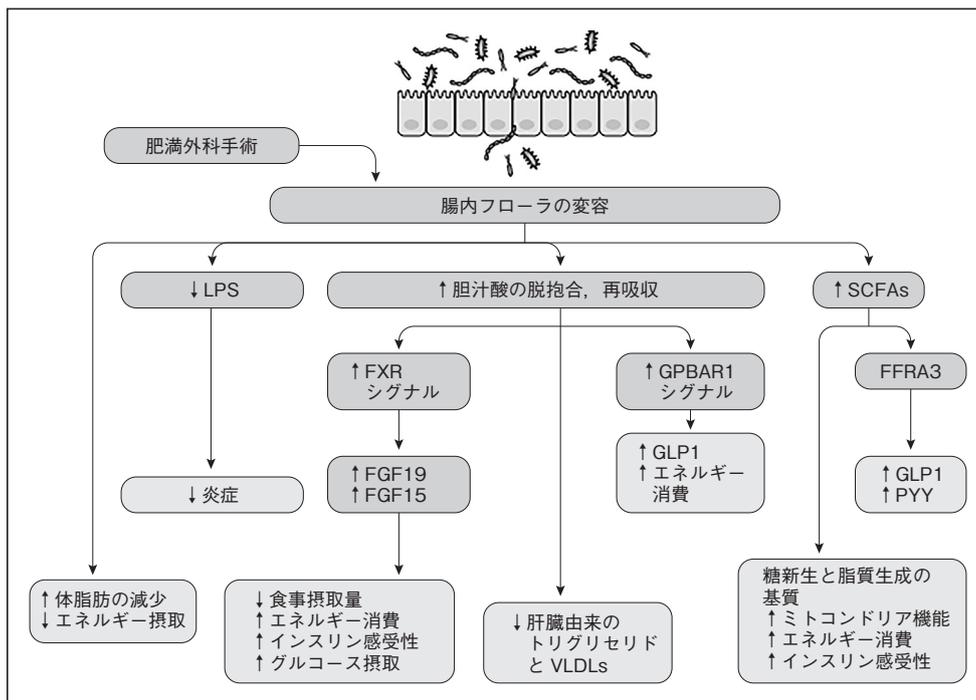


図5. 肥満外科手術に伴う腸内フローラの変容と代謝改善効果の分子機構

肥満外科手術後は B/F 比が上昇し、炎症性物質の血中濃度が低下する。発酵によって産生される短鎖脂肪酸は GPCR 型脂肪酸受容体シグナルを介して代謝改善効果を発揮し、消化管内分泌細胞に発現する GPCR 型脂肪酸受容体シグナルを介して GLP-1や PYY などの消化管ホルモンの分泌を誘導する。また、二次胆汁酸は FXR シグナルや GPBAR1 シグナルを活性化し、摂食抑制やエネルギー消費の増加に貢献する。

(文献16より引用改変)

して動物性脂肪に対する嗜好性を緩和する、という新しいメカニズムが解明された<sup>17)</sup>。肥満外科手術に伴う消化管内分泌細胞の機能変化と腸内フローラの変容は、homeostaticな摂食調節機構のみならず、hedonicな食欲調節に対しても大きな改善効果が期待できることを示唆する研究結果といえる。

### 天然食品機能成分と腸脳力を活用する生体機能調節

マウスに食物繊維を豊富に含んだ餌

を与えると、腸内細菌の一種である *Prevotella copri* が短鎖脂肪酸の一つであるコハク酸を産生し、消化管粘膜における糖新生を誘導する。食後、緩徐な速度で進行する消化管粘膜からの糖新生はインスリン抵抗性のリスクとなる過剰な肝糖新生を抑制し、血糖の推移を健全化できるメリットがある。インスリンの過剰分泌も不要となるため、抗肥満効果や脂肪肝予防効果も期待できる<sup>18)</sup>(図6)。野菜の摂取による2型糖尿病、肥満症の予防効果を、発酵や腸内フローラの観点から科学的に説明する興味深い知見といえる。ヨー

グルトや乳酸菌飲料などに代表されるプロバイオティクス、プロバイオティクスの効果を高める野菜・未精製穀物などの食品群(プレバイオティクス)、両者の協調的摂取(シンバイオティクス)によって腸内フローラを制御し、糖尿病や肥満症を予防あるいは改善する新しい医療スタイルが具体化しつつあり、今後、革命的進展が期待される。

種々の疫学研究から玄米食が2型糖尿病の発症予防に有用であることが示されてきたが、分子メカニズムの解明は立ち遅れていた。我々は、沖縄県在住の壮年期メタボリックシンドローム男性を対象としたクロスオーバー介入臨床試験を実施し、2ヵ月間、主食の白米を等カロリーの玄米に置換することにより、肥満の改善、食後の高血糖・高インスリン血症の改善、血管内皮細胞機能の改善、脂肪肝の改善、動物性脂肪に対する嗜好性の軽減効果を確認した<sup>19)</sup>。また、動物性脂肪による食餌性肥満マウスや初代培養脳神経細胞を用いた研究により、玄米(米ぬか)に特異的かつ高濃度に含有される機能成分、 $\gamma$ -オリザノールが代謝改善作用の中核を担うこと、食欲中枢である視床下部に直接的に作用して過剰な小胞体ストレスを緩和する分子シャペロンとして機能し、動物性脂肪に対する強固な嗜好性を改善する作用をもつことを世界で初めて明らかにした<sup>19)</sup>。一連の基礎的研究成果を踏まえ、 $\gamma$ -オリザノールを高含有する玄米発酵飲料の開発と臨床介入試験の実施・解析にも取り組んできた。開発した製品はすでに実用化され、農林水産省のフード

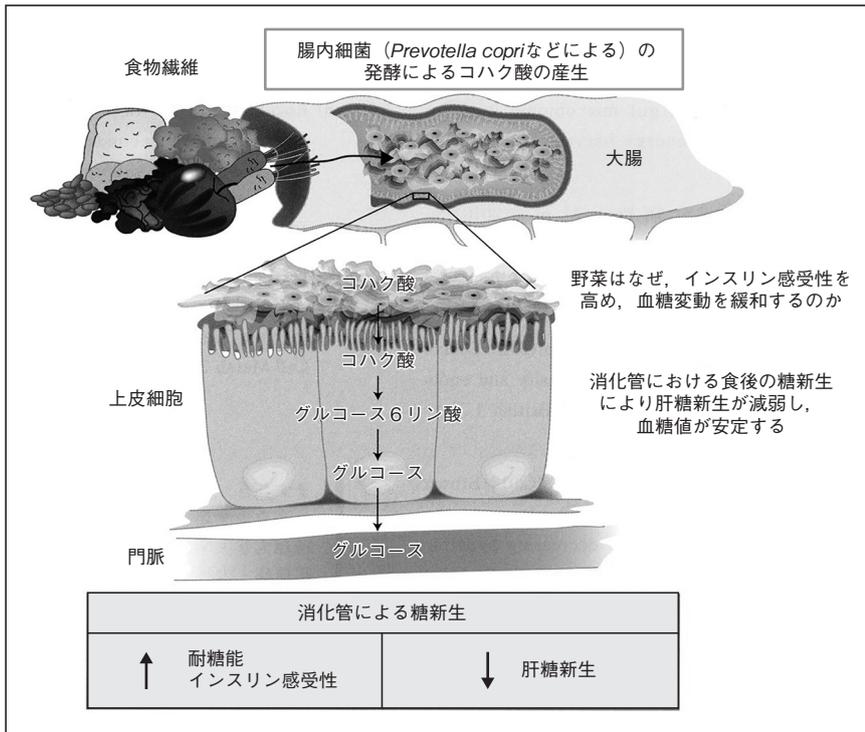


図6. 野菜、食物繊維の摂取が発酵を介して糖代謝を改善するメカニズム

食物繊維を豊富に摂取すると *Prevotella copri* が発酵によってコハク酸を産生し、消化管粘膜における糖新生を誘導する。食後の消化管粘膜からの糖新生は過剰な肝糖新生を抑制し、高血糖スパイクの緩和に寄与する。

(文献18より引用改変)

腸脳連関と生活習慣病

アクションニッポンアワード 2015年度 研究開発・新技術部門優秀賞を受賞している。茶碗2杯半の玄米に含有されるγ-オリザノール相当量を含む発酵飲料「玄米オリザーノ」(会津天宝醸造株式会社)を用いた8週間のクロスオーバー介入臨床試験の結果、間食回数や動物性脂肪に対する嗜好性の軽減効果、高LDLコレステロール血症の改善効果、腸内フローラのバランス改善効果(B/F比の上昇)、発酵代謝産物である酪酸や吉草酸血中濃度の有意な上昇が確認された。これらの改善効果は、和食や玄米の食習慣がなかったひと、介入試験前の腸内フローラ解析において Firmicutes 門の比率が高

い被験者において特に顕著であったことから、普段の食習慣が乱れているメタボリックシンドローム・肥満症患者に対して特に効果的と考えられた(図7)。腸内フローラバランスを指標とする個別化医療への展開が期待できる結果といえる。γ-オリザノールは脂肪毒性に伴う膵島機能不全を改善し、グルコース応答性インスリン分泌の増強やグルカゴン過剰分泌の抑制にも貢献する<sup>20)21)</sup>。さらに、ドパミン受容体遺伝子に対するエピゲノム機序を介して脳内報酬系の機能を改善する効果も明らかになった<sup>22)</sup>。日本人が古来、慣れ親しんできた天然食品のなかに優れた抗メタボ物質が豊富に含まれている

ことは重要な知見であり、その作用点として腸内フローラバランスの変容効果、腸脳連関を介する全身性の代謝調節が巧妙に関わっていることは特筆に値する。和食の知恵と腸脳力を活かして、実効性に乏しい無理なダイエット依存から脱却し、生活習慣病を予防する腸脳連関医療の新しい展開が期待される<sup>23)24)</sup>。

●文献

- 1) Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell. 2014 ; 159 : 514-29.
- 2) Clemmensen C, Müller TD, Woods

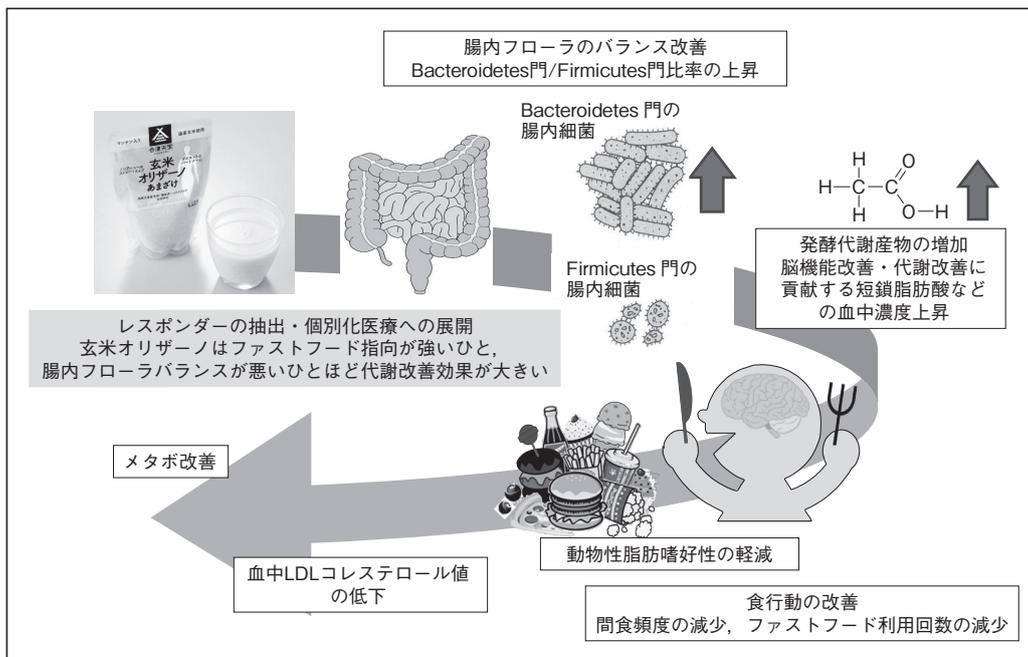


図7. γ-オリザノールを高含有する玄米発酵飲料の開発と臨床介入試験の成績

茶碗2杯半の玄米に含有されるγ-オリザノール相当量を含む発酵飲料「玄米オリザーノ」を用いたクロスオーバー介入試験の結果、間食回数や動物性脂肪に対する嗜好性の軽減、高LDLコレステロール血症の改善、腸内フローラのバランス改善効果(B/F比の上昇)、短鎖脂肪酸血中濃度の上昇など、一連の代謝改善効果が確認されている。

- SC, et al. Gut-brain cross-talk in metabolic control. *Cell*. 2017 ; **168** : 758-74.
- 3) Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 ; **341** : 1241-1244.
- 4) Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016 ; **165** : 1332-44.
- 5) Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 ; **15** : 111-28.
- 6) Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab*. 2015 ; **22** : 658-68.
- 7) Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Molecular Cell*. 2016 ; **64** : 982-92.
- 8) Quigley EM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet ? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 ; **14** : 315-20.
- 9) Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 ; **14** : 143-59.
- 10) Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015 ; **9** : 392.
- 11) Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013 ; **155** : 1451-63.
- 12) Perlmutter D. BRAIN MAKER: The Power of Gut Microbes to Heal and Protect Your Brain-for Life. LITTLE, BROWN AND COMPANY, 2015.
- 13) Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012 ; **143** : 913-6.
- 14) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 ; **444** : 1027-31.
- 15) De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 ; **107** : 14691-6.
- 16) Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 ; **15** : 606-24.
- 17) Hankir MK, Seyfried F, Hintschich CA, et al. Gastric bypass surgery recruits a gut PPAR- $\alpha$ -striatal DIR pathway to reduce fat appetite in obese rats. *Cell Metab*. 2017 ; **25** : 335-44.
- 18) De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. *Cell Metab*. 2016 ; **24** : 151-7.
- 19) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, et al. Brown rice and its components,  $\gamma$ -oryzanol, attenuate the preference for high fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes*. 2012 ; **61** : 3084-93.
- 20) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al.  $\gamma$ -Oryzanol protects pancreatic  $\beta$ -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology*. 2015 ; **156** : 1242-50.

● 著者プロフィール ●



益崎 裕章

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) 教授

1989年 京都大学医学部卒業

1996年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了, 医学博士

2000年 ハーバード大学医学部招聘博士研究員・客員助教授

2008年 京都大学内分泌代謝内科講師

2009年 琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) 教授

2014年 琉球大学医学部附属病院副病院長 (併任)

2015年 琉球大学医学部副医学部長 (併任)

2016年 寄附講座『糖尿病とがん 病態解析学講座』教授 (併任)

✉ hiroaki@med.u-ryukyu.ac.jp

- 21) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived  $\gamma$ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *British J Pharmacol.* 2015 ; **172** : 4519-34.
- 22) Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, et al. Impact of brown rice-specific  $\gamma$ -Oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia.* 2017 ; **60** : 1502-11.
- 23) Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, et al. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically-beneficial impact of  $\gamma$ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. *Drug Delivery.* 2017 ; **24** : 558-68.
- 24) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, et al. Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig.* in press, 2018.