



Title: 3-Hydroxybutyrate could serve as a principal energy substrate for human microbiota
(ケトン体はヒトの腸内細菌の主要なエネルギー基質であるかもしれない)

Authors: Satoh, Takumi、Sasaki, Kengo

佐藤拓己 (東京工科大学 教授)、佐々木建吾 (神戸大学大学院 特命准教授)

Journal: Medical Hypotheses 2023 in press

掲載年月: 2024 年 1 月

研究概要: 同研究グループは、メタボロームのデータ (文献 1) を解析し、ヒト大腸管腔中のケトン体濃度は血液中と比較して有意に高いことを見出しました。また佐々木氏は、試験管内で培養したヒトの腸内細菌にケトン体を添加すると酪酸の産生が増加することを発見 (論文 1) しており、これはケトン体が大腸管腔内の環境を決定する因子の一つであることを示しています。これらをもとに、同研究グループは、ヒトと酪酸菌が密接な共生関係にあり、これがケトン体と酪酸を介して成立しているとする仮説「ケトン体-酪酸シャトル」(図 1) を提唱しました。

研究背景: 著者は、2017 年よりケトン体の腸内細菌への生理作用について研究してきました (論文 2)。健康人における大腸上皮細胞では、ケトン体の合成に関与する酵素である HMGCS2 が強く発現しているため、大腸管腔内のケトン体濃度が高く維持されています。これにより、エネルギー基質であるケトン体が酪酸菌の代謝を活性化し (論文 1)、酪酸菌優位な腸内細菌叢を維持することでヒトの健康に貢献していると考えられます (図 2)。健康人においては、大腸上皮細胞の HMGCS2 の発現量を確保できれば、「ケトン体-酪酸シャトル」が機能し、「酪酸菌とヒトの共生関係」が成立すると推測されます。

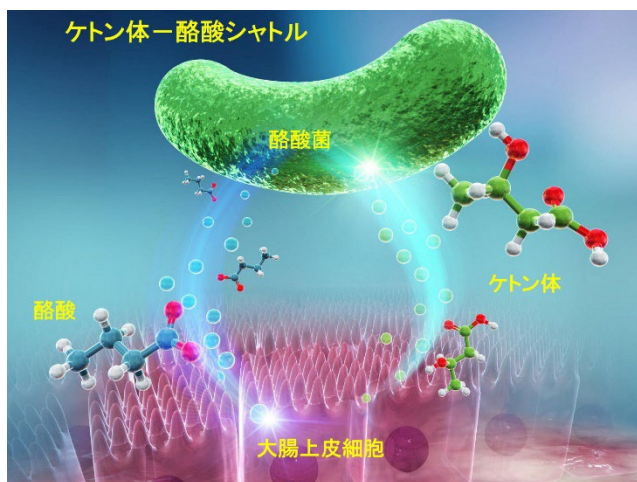


図 1: 「ケトン体-酪酸シャトル」のイメージ

※ヒトは酪酸菌にエネルギー源であるケトン体を与え、酪酸菌は宿主であるヒトに酪酸を与えることで、大腸管腔内の良好な環境を維持している。

大腸上皮細胞と酪酸菌との間に成立する自律的な共生関係

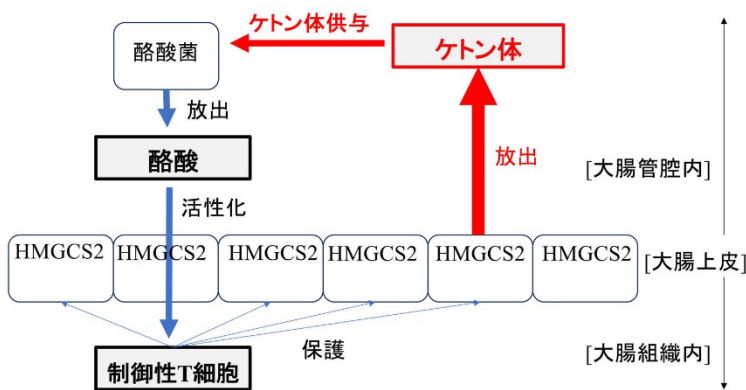


図 2: 「ケトン体-酪酸シャトル」の詳細

※大腸上皮細胞では HMGCS2 を多く発現し、ケトン体が大量に大腸管腔内に放出される。

研究内容: 同研究グループは、大腸管腔内においてケトン体が生理的な役割を持つと想定し、大腸がん患者のメタボロームのデータ (文献 1) を用いて、大腸管腔内におけるケトン体濃度を解析しました。まず、健康人では血液中のケトン体濃度が 0.1mM 程度であるのに対して、大腸管腔ではその 3~4 倍となる 0.3mM 程度であることを確認しました (図 3)。一方、ステージ 3 以上の大腸がん患者では、がん組織内の HMGCS2 が消失するため、ケトン体が不足すると考えられます。この応急処置として周囲の大腸上皮細胞が代償的に HMGCS2 を強く発現させ、大量にケトン体をがん組織に供給するため、がん組織内のケトン体濃度が異常に増加すると考えられます (図 4)。

	平均値(mM)
健常人	0.343
大腸がんステージ 1~2	0.386
大腸がんステージ 3~4	1.234

図 3 : 大腸がん患者における大腸管腔内のケトン体濃度
 ※血液中のケトン体濃度は 0.1mM 程度である。健常人の大腸管腔内では 0.3mM 以上である。ステージ 3 以上の大腸がんでケトン体濃度が一気に増加するのは、生体防御のためと思われる。 ※メタボロームのデータは(株)メタジェンより供与

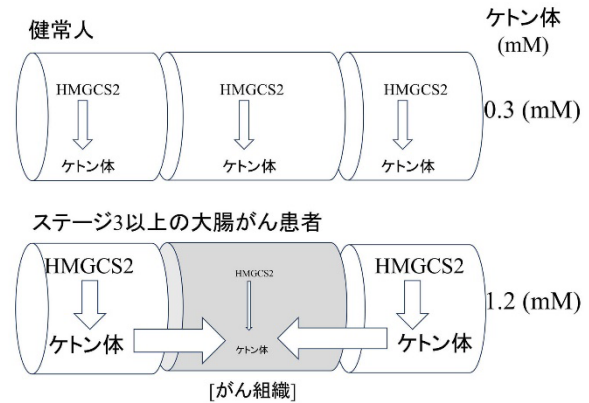


図 4 : 大腸管腔内のケトン体濃度の調節機構
 ※HMGCS2 の消失と大腸がんの進行は強い相関がある。がん組織で不足したケトン体を、周囲の大腸上皮細胞がケトン体を供給して補う。

社会的・学術的なポイント : 本論文で提唱した「ケトン体一酪酸シャトル」は、大腸管腔内の良好な環境を維持するのに極めて重要であり、アンチエイジングの中心的な課題になると考えられます。この共生関係は双方にとって利益が大きく、特にホモ・サピエンスが飢餓を生き残るために必要であるとともに、酪酸菌が大腸管腔内で生き延びるための一つの重要な手段であったと考えられます。ホモ・サピエンスは、20 万年ほど前に出現して以来そのほとんどを飢餓にさらされてきました。飢餓の状態においてこそ、ホモ・サピエンスはケトン体の供与を増やすことによって酪酸菌を優先的に保護してきました。その見返りとして酪酸菌は酪酸を大量に大腸管腔内に供給し、氷河期をホモ・サピエンスと共に乗り越えてきたと考えられます。

専門用語 :

ケトン体 : 脂質から合成される。糖質由来のぶどう糖と共に主要なエネルギー基質。

酪酸 : 腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸の一種で、種々の健康効果が期待される

HMGCS2 : ケトン体の合成に関与する酵素。ケトン体が大腸がんを抑制し (文献 2)、大腸がん組織においては HMGCS2 の発現が消失する。このため大腸がんとの関連が強く示唆されている。

関連論文 :

(論文 1) Sasaki K, Sasaki D, Hannya A, Tsubota J, Kondo A. In vitro human colonic microbiota utilises D-β-hydroxybutyrate to increase butyrogenesis. Sci Rep. 2020 May 22;10(1):8516

(論文 2) Satoh T. New prebiotics by ketone donation. Trends Endocrinol Metab. 2023 Jul;34(7):414-425.

参考文献 :

(文献 1) Yachida S, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. Nat Med. 2019 Jun;25(6):968-976

(文献 2) Dmitrieva-Posocco O, et al.β-Hydroxybutyrate suppresses colorectal cancer.Nature. 2022 May; 605(7908):160-165.