

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	パプアニューギニア高地人がサツマイモを食べて筋肉質になるのはなぜか
研究機関・部局・職名	東京大学大学院・医学系研究科・准教授
氏名	梅崎 昌裕

【研究目的】

生物の腸内には膨大な細菌が生息している。その一部は、下痢症などをおこす病原性細菌と分類され、病原性を規定する遺伝子の特定、ヒト組織への定着様式、毒素の作用機作について十分な研究の蓄積がある。その他の細菌のなかにも、生物の消化・吸収・代謝・排泄（このプロセスを本申請書では「栄養」とよぶ）における役割が知られているものもある。たとえば、ウシではルーメン内の細菌フローラは難消化性のセルロースを分解すること、ヒトではビフィズス菌などが外部由来の病原性細菌が生息しにくい腸内細菌フローラの維持に寄与していることが知られている。近年の腸内細菌研究の進展によって、これまで何ら機能を持たないと考えられていた腸内細菌が、肥満、アレルギー疾患、癌などさまざまな病気の発症あるいは、人々の栄養状態に影響を与えている可能性が報告されている。

パプアニューギニア高地にはエネルギー摂取量の 80%近くをサツマイモに依存する人々が生活している。彼らのタンパク摂取量は現代栄養学の定める基準を下回るにもかかわらず、成人男性は巨大な筋肉を発達させている。この理由を解明するために多数の栄養学研究が実施され、パプアニューギニア高地人は、尿素の再利用効率が高いこと、不可避窒素損失量が低いことが報告された。1960年代の研究では、窒素出納が負であることが報告され、腸内細菌による窒素固定がタンパク栄養に寄与している可能性も指摘された。しかしながら、1990年代以降、パプアニューギニア高地人が有する可能性のある特異なタンパク栄養機能についての研究は行われていない。

本課題は、腸内細菌が人間のタンパク栄養に果たす役割あるいは機能を解明することを研究の目的とする。具体的には、パプアニューギニア高地人のなかでもタンパク摂取量の異なる複数の集団で、糞便ならびに生体試料のサンプリングをおこない、腸内細菌による窒素固定のタンパク栄養への寄与、および他のパスウェイを通じた腸内細菌のホストのタンパク栄養への寄与を明らかにする。

本研究課題を遂行するためには、サツマイモを常食しタンパク摂取量の少ないパプアニューギニア高地の人々を対象にした個人レベルの栄養・健康状態の評価と、実験室内での腸内細菌の解析を融合的に実施することが不可欠であり、パプアニューギニアで長期間の調査経験を有する申請者が、細菌学、生化学、ゲノム科学を専門とする実験科学者との協力により研究を遂行することによって初めて仮説の検証が可能であると考えている。人間を含むいかなる哺乳類においても、腸内細菌とタンパク栄養

のかかわりは未解明であり、その意味で、本申請課題は野心的な挑戦である。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は腸内細菌が人間の栄養・健康に果たす役割を、フィールド科学と実験科学の融合を通じて解明しようとする挑戦的なものである。代表者らのパプアニューギニアにおける豊富なフィールド研究の経験を生かして、原住民集団の糞便とタンパク摂取量を含む生活・健康関連属性データを収集・分析し、低タンパク適応に関係する可能性をもつ候補細菌群の存在を明らかにしたことは、研究成果として先進性、優位性をもつものといえる。

これまでの成果としては、腸内細菌のタンパク栄養への寄与を明らかにするため、パプアニューギニア高地人のなかでタンパク摂取量の異なる複数の集団において糞便ならびに生体試料が収集され、貴重な試料が得られた。個人の食物摂取状況については、パプアニューギニア高地の食生活に応じた食物摂取頻度調査票が開発され、尿中窒素や毛髪中の窒素安定同位体比などから、調査票の妥当性が確認された。また、開発された調査票によりタンパク摂取量を推定できたこと、さらにタンパク摂取量の推定値と個人の毛髪中窒素安定同位体比との関連からタンパク摂取量が少ない個人ほど窒素の再利用が多いことを示唆する結果が得られたことは評価できる。腸内細菌については、パプアニューギニア高地人にのみ存在する腸内細菌を確認し、腸内細菌リストを作成することができた。

一方、その腸内細菌が窒素固定能を持つことを示す十分な結果は得られていないが、これらは本研究課題の目指すライフ・イノベーションにあっては欠かせないものであり、今後に期待される。また、個人ごとの腸内細菌代謝物と腸内細菌叢の関連、腸内細菌代謝物と個人の栄養・健康指標との関連について研究を進めることにより、低タンパク適応状態にある人の腸内には窒素固定細菌が存在し栄養学的役割を担っているという仮説を検証することも今後の課題として解決が期待される。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(□全て達成された ・ ■一部達成された ・ □達成されなかった)

本研究課題は、腸内細菌の人間のタンパク栄養に果たす役割あるいは機能を解明することを目的としている。そのため、パプアニューギニア高地人のなかでタンパク摂取量の異なる複数の集団において糞便ならびに生体試料を収集し、腸内細菌と腸内細

菌叢の解析を行うことにより、腸内細菌のタンパク栄養への寄与を明らかにするものである。全体計画には、分子疫学的手法によるエンドポイント①と分子栄養生理学的手法によるエンドポイント②の2つの目標が明記されている。

エンドポイント①の進捗は十分に確認できる。試料については、パプアニューギニアのタンパク摂取量の異なる地域において糞便ならびに生体試料の収集が順調に行われ、貴重な試料が得られている。個人の栄養状態・健康状態を評価するために、パプアニューギニア高地の食生活に応じた食物摂取頻度調査票が開発された。開発された食物摂取頻度調査票は、尿中窒素や毛髪中の窒素安定同位体比などから、パプアニューギニア高地人の食生活を反映した妥当性の高いものであることが示された。また、パプアニューギニア高地人にのみ存在する腸内細菌や、タンパク摂取量が不足している人に多く存在する腸内細菌も確認された。

一方、個人ごとの腸内細菌代謝物と腸内細菌叢との関連、腸内細菌と個人の栄養・健康指標との関連については、十分な結果が出ているとはいえ、エンドポイント②の進捗は捗々しくないものと判断される。この課題については、腸内細菌が窒素固定能をもつかどうかの検証と、窒素固定能が想定される候補細菌を用いた動物実験を進めることが課題であるが、これらについては、新たな研究者との共同研究が開始されており、準備は整ったようであり、今後が期待される。また、パプアニューギニア高地人が本当に筋肉質かどうかを確認するための指標として調査項目に上腕周囲を含めたこと、筋肉肥大の一つの要因となる身体活動を評価するための質問紙の開発を進めており、課題への対応方策はなされている。このように、研究代表者はこれらの遅滞を解決すべく具体的かつ適切なプログラムを進めており、今後を期待したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(あり ・ なし)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (あり ・ なし)

本研究課題では疫学的知見と生理学的データの両者が統合されることにより、低タンパク適応の実証とその機作の解明という、ライフ・イノベーションにおけるブレークスルーに至ることが期待される。パプアニューギニア高地人の糞便中に、この集団に特異的な細菌グループや蛋白栄養指標と関連する細菌グループの存在を明らかにしたこと、窒素固定細菌の遺伝子クラスターが存在することを突きとめたこと、など、低タンパク適応に関係する可能性をもつ候補細菌の存在を明らかにしたことは、研究成果として先進性、優位性をもつものといえる。このように、低タンパク適応状態にある人の腸内細菌の解析から、タンパク栄養にかかわる腸内細菌の存在が示され、腸内細菌リストが作成されたことは、大きな成果として捉えられる。一方、それら腸内細菌のタンパク栄養への寄与については明らかにされておらず、タンパク摂取量の少ない状況に適応するメカニズムの解明は今後の課題である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

人間のタンパク栄養と腸内細菌の関係はこれまで未解明だったため、本研究課題の成果は極めて興味深い。タンパク摂取量の少ない状況に対応するメカニズムを解明することができれば、食物の豊富な先進国で構築されてきたこれまでの栄養学に対し、全く新たな知見を提供することになり、栄養学の進展に寄与することができる。また、腸内細菌が人間のタンパク栄養にかかわりを持つことを示すことは、集団間にみられる疾患の発生率や健康状態のちがいが、腸内細菌の影響を受ける可能性があることを示すものであり、医学・栄養学の進展、特に人類健康生態学分野の進展に大きく寄与するものと期待される。

腸内細菌がタンパク栄養に影響を及ぼすことを示すことは、タンパク欠乏あるいはタンパク過剰にかかわる健康問題を解決するための方策を考える上で貴重な情報を提供することになり、社会的、経済的課題の解決につながることを期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究の進捗状況により、腸内細菌叢の構造解析を専門とする研究室や腸内細菌叢の定量を専門とする研究室との共同研究を新たに開始したり、専門の異なる複数の研究者を共同研究者に加えたりしながら、研究実施のための体制を整えている。購入された物品・設備は有効に活用されている。

指摘事項への対応については、平成 22・23 年度進捗状況所見において、パプアニューギニア高地人が筋肉質なのかどうかの確認、また日常の運動量や代謝特性などについての把握などの必要性が指摘されている。平成 25 年度計画においても上腕周径の計測が追加されたことが記載されているが、計測実施状況や解析結果等が不明確である。また、体組成を簡便に知る方法は他にもある筈であり、今後検討すべきと思われる。

論文(査読有り)が4報(うち2報は in press)専門家向けの学会発表20本、一般雑誌9本、図書5冊が発表されている。学会発表や一般雑誌への発表などにより研究成果を発信していることは評価できる。長期的な展望に立った地道な研究が必要であることもあり査読付き論文は少ないが、現在増えつつあるようなので、今後期待したい。

大学の企画するアウトリーチ活動にも積極的に参加しており、中・高校生の研究室訪問を受け入れ研究内容を紹介したり、オープンキャンパスにおいてポスター展示を行うなどしている。一般雑誌への発表も7件ある。研究内容は一般国民にも分かりやすく、また国民が興味を持ちやすい内容であるので、国民に向けての発信をさらに期待したい。