



Title: New prebiotics by ketone donation
(ケトン供与を起点とする新しいプレバイオティクス)

Authors: Satoh, Takumi
佐藤拓己 (東京工科大学 教授)

Journal: Trends in Endocrinology and Metabolism

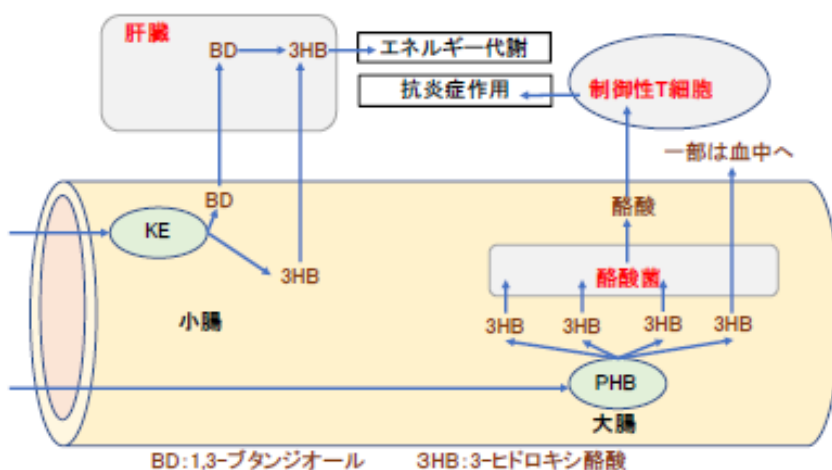
掲載年月: 2023 年 7 月

研究概要: 著者は、ケトン体 (3-ヒドロキシ酪酸: 3HB) (注 1)がアンチエイジング分子であることに注目し、小腸や大腸内でケトン体を放出する分子 (ケトン供与体) について研究開発を続けてきました。ケトン供与体には、小腸でケトン体を放出するケトンエステル (KE)(注 2)と、大腸でケトン体を放出するポリヒドロキシ酪酸(PHB)(注 3)があります。KE は、小腸の消化酵素で加水分解されるため、数分でケトン体(3HB)の濃度を大きく増加させるのに対して、PHB は腸内細菌が加水分解しながら放出するため増加幅は小さいですが、持続的にケトン体濃度を増加させます。また、PHB は酪酸菌を活性化し酪酸を増加させ、制御性 T 細胞(注 4)を活性化し炎症を抑制することがこれまでの研究でわかっています(注 5)。Javier Fernández らの研究 (文献 1) によると、ラットに PHB10%を 5 週間摂取させると、善玉菌を多く含むファーミクテス門が有意に増加し、悪玉菌を多く含むプロテオバクテリア門が有意に減少。またファーミクテス門の中で属および種レベルでは、長寿に関係する酪酸菌のグループであるロゼブリア属やルミノクロストリジウム属、クロストリジウム属などの酪酸菌が有意に増加し、大腸内の酪酸濃度を増加し、大腸がんを抑制することがわかっています。著者は、大腸管腔において、PHB は腸内細菌へのケトン体の供与から始まる新しいプレバイオティクスとして「ケトバイオティクス」を提唱(注 6)しています。「ケトバイオティクス」は腸内細菌へのケトン体の供与から始まるという点で既存のプレバイオティクスとは一線を画します。



【図1】 ポリヒドロキシ酪酸(PHB)によるケトバイオティクス:ケトン体のポリエステルであるPHBは大腸に届くと腸内細菌の酵素により加水分解され、ケトン体を放出。これにより酪酸菌を活性化して酪酸の放出を促すという新しいプレバイオティクスのイメージ図。

社会的・学術的なポイント: ケトン体は、消化管上皮の幹細胞の維持に必須であるとわかっています (文献 2) 。PHB はケトン体が大腸管腔で放出するため、腸内細菌 特に酪酸菌 から始める大腸管腔全体の若返りの有効なツールになると考えられます。また、酪酸菌の製剤は整腸剤として内科臨床の世界では既に広く使われています。酪酸菌の製剤と PHB を同時に使うことができれば、さらに短時間で酪酸菌優位な腸内環境を誘導できることが期待されます。



【図2】 KEとPHBの分解: KEは3HBと1,3-ブタンジオール(BD)に加水分解され、肝臓から3HBとして全身循環に入り、組織でエネルギー基質として働く。これに対してPHBは大腸内でケトン体を放出し、腸内細菌のエネルギー基質となる。一部のケトン体は大腸上皮から吸収され、血中のケトン体濃度を増加させる。

専門用語：

(注 1) 3-ヒドロキシ酪酸 (3HB)：脂肪由来のエネルギー基質であり、種々の受容体を活性化する生理活性物質。アンチエイジング効果が注目される。

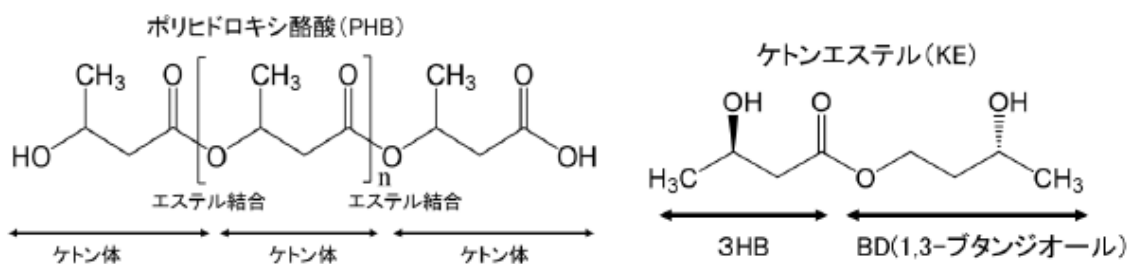
(注 2) ケトンエステル (KE)：3HBとBDのエステル化合物であり、消化酵素で急速に加水分解される。

(注 3) ポリヒドロキシ酪酸 (PHB)：3-ヒドロキシ酪酸 (ケトン体) のポリエステルであり、腸内細菌だけが加水分解できる。

(注 4) 制御性 T 細胞：Tリンパ球の一種で、過剰な免疫応答を抑制する役割を担っている。

(注 5) Suzuki R, Satoh T et al. The novel sustained 3 hydroxybutyrate donor poly D 3 hydroxybutyric acid prevents inflammatory bowel disease through upregulation of regulatory T cells. FASEB J. 2023 Jan;37(1):e22708.

(注 6) 佐藤拓己「腸内細菌の酵素でケトン体を生産させ酪酸菌を活性化する新しいプレバイオティクスとしてのケトバイオティクス」アンチエイジング医学 Vol.18 2022 年) 048 051.



参考文献：

(文献 1) Fernández J, et al, Antitumor bioactivity and gut microbiota modulation of polyhydroxybutyrate (PHB) in a rat animal model for colorectal cancer. Int J Biol Macromol. 2022 Apr 1;203:638 649.

(文献 2) Cheng CW, et al. Ketone Body Signaling Mediates Intestinal Stem Cell Homeostasis and Adaptation to Diet. Cell. 2019 Aug 22;178(5):1115 1131.e15.

属	種	0% PHB	10% PHB	有意差
Lactobacillus		0.219	1.962	
	reuteri	0.006	0.121	
	vaginalis	0.06	0.34	
	murinus	0.024	0.102	
Clostridium		4.278	9.038	有
	celatum	0.112	0.095	
	hiranonis	0.01	0.09	
	sp.	0.566	1.886	
Eubacterium		0.004	0.054	
Roseburia		0.013	0.212	有
	faecis	0	0.096	有
Faecalibacterium	prausnitzii	0.168	0.292	
Ruminiclostridium		0.076	0.601	有
Ruminococcus		2.141	4.664	
	flavifaciens	1.301	3.584	
	sp.	0.056	0.088	

【図3】 PHB摂取による酪酸菌の増加 (文献1)