



京都府公立大学法人  
京都府立医科大学  
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

アピセラピーを追究する。

山田養蜂場  
YAMADA BEE FARM



Metagen®

## プロポリスが腸内細菌叢の乱れを改善して サルコペニア肥満を予防するメカニズムを解明

### 本研究成果のポイント

- サルコペニア肥満は筋肉が減少するサルコペニア(用語解説 1)に肥満が合わさった病態で、糖尿病をはじめとする種々のメタボリックシンドロームの原因として注目されています。本研究では、プロポリス(用語解説 2)が腸内環境を改善することで、過食と不活動により惹起されたサルコペニア肥満を予防することを明らかにしました。
- 短鎖脂肪酸は腸内細菌が作る有機酸であり、腸内で悪玉菌の増殖を抑え、腸内環境を整える作用があります。悪玉菌が増加したサルコペニア肥満モデルマウスにプロポリスを投与すると短鎖脂肪酸産生菌が増加し、腸内の炎症を改善することが明らかになりました。
- さらにプロポリスに含まれるアルテピリンCおよびケンフェライドを筋肉の細胞に投与すると筋肉の萎縮や炎症が有意に改善することを発見しました。
- 現在のところ、サルコペニア肥満に有効な薬剤は存在せず、プロポリスが新たなサルコペニア肥満の治療法となる可能性が示唆され、今後はヒトを対象とした研究により、有効性と安全性を確認していきたいと考えています。

京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 病院助教 岡村拓郎、講師 濱口真英、教授 福井道明、株式会社山田養蜂場、株式会社メタジェンら研究グループは、サルコペニア肥満モデルマウスに対するプロポリスの抗サルコペニア肥満効果を解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle』に9月26日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、サルコペニア肥満モデルマウスにプロポリスを投与すると腸内細菌叢の乱れが改善され、サルコペニア肥満の発症を予防できることを明らかにしました。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 アメリカ合衆国 オンライン閲覧 可 (URL) <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.13076">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.13076</a> 掲載日 2022年9月26日(月)(日本時間)
論文情報	論文タイトル (英・日) Brazilian green propolis improves gut microbiota dysbiosis and protects against sarcopenic obesity (ブラジル産グリーンプロポリスは腸内細菌叢を改善することでサルコペ)

	<p>ニア肥満を予防する)</p> <p>代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 岡村拓郎</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 濱口真英 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 馬場 遼 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 中島華子 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 芳村悠太 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 木村智紀 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 橋本善隆 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 間嶋紗織 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 千丸貴史 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 牛込恵美 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 中西尚子 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 浅野麻衣 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 山崎真裕 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 福井道明</p> <p>株式会社メタジェン 西本悠一郎 株式会社メタジェン 山田拓司 株式会社山田養蜂場 藤倉千鶴 株式会社山田養蜂場 浅間孝志 株式会社山田養蜂場 奥村暢章 アジレント・テクノロジー株式会社 高桑裕史 株式会社アイスティサイエンス 佐々野僚一</p>
研究情報	<p>研究課題名 プロポリスの抗サルコペニア肥満機構の解明</p> <p>代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 福井道明</p> <p>共同研究者 株式会社山田養蜂場 藤倉千鶴 株式会社山田養蜂場 浅間孝志 株式会社山田養蜂場 奥村暢章</p>

### 【論文概要・研究の背景】

2型糖尿病の患者数は世界的に急増しています。2型糖尿病に伴う合併症は、2型糖尿病患者の生活の質を低下させ、医療経済にも大きな負担をかけるため、糖尿病合併症の進行を予防することは重要な課題です。近年、筋萎縮（いわゆるサルコペニア）やサルコペニア肥満は糖尿病合併症のひとつと考えられており、サルコペニア肥満が要介護のリスクや死亡率を上昇させることが報告されている一方で、有効な治療法がないことが問題視されています。

### 【研究内容】

プロポリスは、一般に「蜂の糊」として知られ、ミツバチがさまざまな種類の植物から蓄積した樹脂状の物質を指します。プロポリスとその抽出物は、防腐、抗炎症、抗酸化、抗菌、抗真菌、抗潰瘍、抗がん、免疫調節などの作用により、様々な病気の治療に数多く

応用されています。本研究では過食と不活動によりサルコペニア肥満を来す *db/db* マウスにプロポリスを投与し、種々の代謝障害の項目を評価しました。

プロポリスを投与したマウスではプロポリスを投与していないマウスと比較して、有意な耐糖能障害の改善、握力および骨格筋量の増加を認めたほか、精巣上体周囲脂肪(内臓脂肪)重量が減少しました。また、プロポリスを投与することで脂肪肝が有意に改善されました。

上記の結果から、プロポリスはサルコペニア肥満モデルマウスのサルコペニアと肥満を有意に改善することがわかりました。さらに Real-time PCR で解析した遺伝子発現において、骨格筋中の筋萎縮関連遺伝子および炎症関連遺伝子の発現はプロポリスの投与により有意に低下していたほか、肝臓においても炎症関連遺伝子の発現は低下しました。

プロポリスの投与により臓器中のメタボライトが変化していることが予想されたため、血清、肝臓、直腸便および骨格筋中の飽和脂肪酸の一種であるパルミチン酸濃度を測定しました(申請者らは以前に骨格筋中のパルミチン酸濃度の上昇が筋萎縮と関連することを明らかにしています)。血清、肝臓および骨格筋中のパルミチン酸濃度はプロポリスの投与により有意に減少していたのに対し、直腸便中のパルミチン酸濃度はプロポリス投与により有意に増加していたことから、プロポリスが体内への飽和脂肪酸の吸収を阻害していることが明らかになりました。また、プロポリス投与により便中の短鎖脂肪酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸)濃度は有意に上昇したほか、筋肉の合成に関わる骨格筋中のアミノ酸濃度も有意に上昇しました。

プロポリスの骨格筋への作用を明らかにするためにマウス筋芽細胞 C2C12 を分化させたのち、パルミチン酸を投与して筋萎縮を促した筋管細胞にプロポリスおよびプロポリスに多く含まれるアルテピリンCおよびケンフェライドを投与すると、筋萎縮関連遺伝子が有意に減少するだけでなく、ミトコンドリア機能を改善させることで、筋萎縮を予防していることが明らかとなりました。

最後に、腸内細菌叢解析の結果、プロポリスを投与したマウスでは *Butyricicoccus* 属と *Acetivibrio* 属の比率が増加していました。さらにプロポリスを投与したサルコペニア肥満モデルマウスの糞便を移植したサルコペニア肥満モデルマウスでもプロポリスを投与したときと同様のサルコペニア肥満改善効果を認めたことから、プロポリスのサルコペニア肥満改善作用の一つとして腸内細菌叢の改変が関与している可能性が示唆されました。

上記の結果から、プロポリスによるサルコペニア肥満改善作用が明らかとなり、そのメカニズムとして、プロポリスの構成成分による筋管細胞のミトコンドリア機能の改善に加えて、腸内細菌叢の乱れを改善することによる腸内環境の変容が関与していると考えられました。

#### 【今後の展開と社会へのアピールポイント】

超高齢化社会において、サルコペニアの発症予防は最重要課題です。さらにサルコペニアに肥満を合併するサルコペニア肥満は、糖尿病をはじめとした種々のメタボリックシンドロームの主因と考えられていることから、本研究結果は本邦における健康増進に大きく寄与するものと考えられます。

#### 【用語解説】

1. サルコペニア：ギリシャ語で筋肉を意味する「サルコ」と、減少の意味の「ペニア」の造語であり、高齢になるに伴い、筋肉の量が減少していく現象を指す。25-30歳頃から進行が始まり生涯を通して進行し、高齢者の活動能力低下の大きな原因となっている。
2. プロポリス：一般に「蜂の糊」と呼ばれ、ミツバチがさまざまな種類の植物から集めた樹脂状の物質を指す。プロポリスとその抽出物は、防腐、抗炎症、抗酸化、抗菌、抗真菌、抗潰瘍、抗がん、免疫調節などの作用により、様々な病気の治療に数多く応用され

ている。ブラジル産グリーンプロポリスは、ヒトおよび動物において、脂質代謝、肥満、インスリン抵抗性を改善することが報告されている。

本研究は、株式会社山田養蜂場から助成を受けて実施されました。

研究に関すること	広報に関すること
内分泌・代謝内科学 病院助教 岡村拓郎 電 話：075-251-5506 E-mail：d04sm012@koto.kpu-m.ac.jp	事務局企画広報課 担当：堤 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp