

マイクロプラスチックの経口摂取が 高脂肪食条件下での代謝障害を悪化させる

本研究成果のポイント

○マイクロプラスチック(用語解説 1)は直径 5mm 以下の小さなプラスチック粒子であり、近年、身の回りの環境を広く汚染していることが報告されています。また、マイクロプラスチックを経口的に摂取することによる健康被害も懸念されつつあります。一方、本邦を含む先進国においては食の欧米化のために脂肪摂取量が増加しています。脂肪摂取量の増加により腸内細菌叢が乱れることで、リーキーガット症候群(用語解説 2)を発症することが知られています。

○本研究では、野生型マウスに普通食または高脂肪食±ポリスチレンマイクロプラスチック(水に混ぜて給水)を4週間与えたところ、高脂肪食を摂取したマウスにおいて、糖尿病や脂質異常症、脂肪肝がMPにより有意に悪化しました。一方、普通食を摂取したマウスでは明らかな代謝障害は認められませんでした。

○リーキーガット症候群では、小腸のバリア機能が弱まり、小腸内の細菌などの有害物質が体内に侵入することが知られています。本研究でも高脂肪食により発症したリーキーガット症候群により、マイクロプラスチックの小腸粘膜への取り込みが増加し、炎症を起こし、上記の代謝障害の悪化を引き起こすというメカニズムが想定されました。

○本研究の結果は、高脂肪食を摂取することにより起きる代謝障害を改善するために、医学的対策だけでなく、マイクロプラスチックの経口曝露を減らす「環境対策」が重要であることを世界で初めて指摘するものです。今回報告された代謝障害をさらに深く評価するために、さらなる臨床研究が必要です。

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、京都大学大学院地球環境学堂 教授 高野裕久、京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 助教 中西祐貴、教授 妹尾 浩はマイクロプラスチックの経口摂取が代謝障害を悪化させるメカニズムを解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Environmental Health Perspectives』オンライン版に2023年2月22日(水)午後11時(日本時間)に掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、野生型マウスに高脂肪食およびマイクロプラスチックを投与すると腸内細菌叢が乱れ種々の代謝障害を悪化させ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 Environmental Health Perspectives 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) https://ehp.niehs.nih.gov/ehp11072
-------	---

	掲載日 2月22日
論文情報	<p>論文タイトル (英・日) Oral exposure to polystyrene microplastics of mice on a normal- or high-fat diet and intestinal and metabolic outcomes (普通食または高脂肪食を摂取させたマウスのポリスチレンマイクロプラスチックの経口曝露と腸および代謝の結果)</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 長谷川由佳 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>株式会社アイスティサイエンス 佐々野僚一 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 中西祐貴 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 妹尾 浩 京都大学大学院 地球環境学堂 高野裕久</p>
研究情報	<p>研究課題名 マイクロプラスチックによる腸内環境の障害・Dysbiosis・Leaky Gut 症候群とエンドトキシン血症に焦点を当てて影響発現メカニズムの解明</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 京都大学大学院 地球環境学堂 高野裕久</p> <p>資金的関与 JST 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)</p> <p>研究領域：「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」(研究総括：馬場嘉信 名古屋大学 教授)</p> <p>研究課題名：「環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、内因的健康影響決定要因、分子の同定」</p> <p>研究代表者：高野裕久 (京都大学 教授)</p>

【論文概要・研究の背景】

マイクロプラスチック (以下 MP) による環境汚染が全球規模で拡大し、その健康影響が懸念されています。しかし、毒性学的側面からの生物学的妥当性評価は不十分であり、MP による健康影響の発現メカニズムも明らかにされていません。本研究グループは、MP の代表

ともいえるポリスチレン粒子の慢性飲水摂取が2型糖尿病を悪化させる生物学的知見を既に得ています。本研究では、先行研究を一般化させるべく、MPの慢性飲水摂取が糖尿病の発症・悪化に及ぼす影響を評価し、MPによる腸内環境の障害、Dysbiosis、Leaky Gut 症候群(LGS)に焦点を当て、影響発現メカニズムを明らかにします。

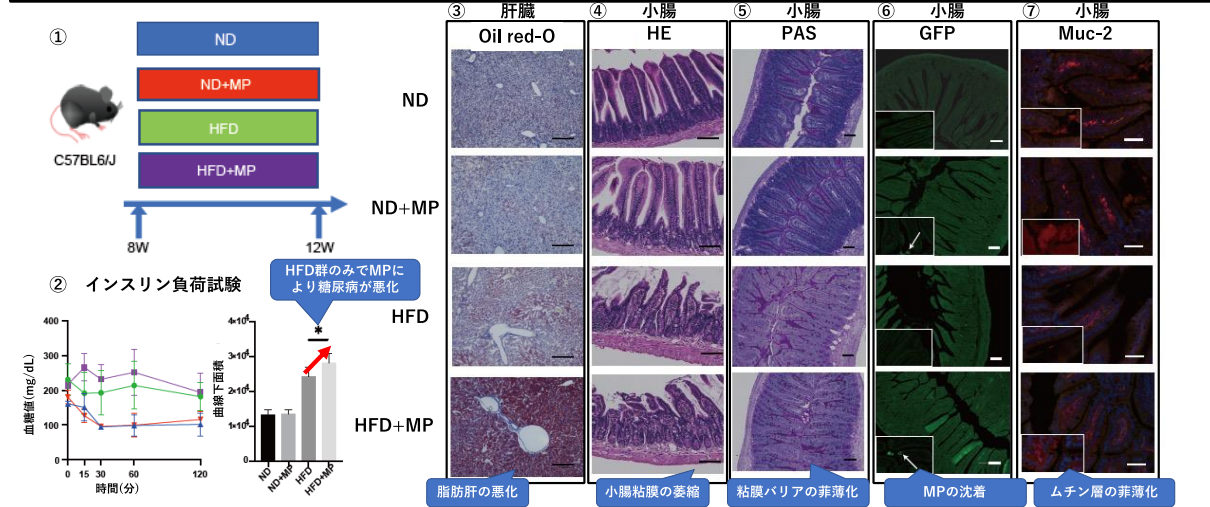
【研究内容】

1950年代以降産生され続けたプラスチックの多くは破棄され、海洋プラスチックとして存在しています。これに加え近年は personal care product やペットボトル水をはじめ、経口的に曝露されるようなMPが増加しました。MPによる環境汚染は全球規模で拡大し、その環境影響に加え、ヒトでの健康影響が危惧されています。本研究では野生型マウスに普通食または高脂肪食±ポリスチレンMP(水に混ぜて給水、濃度 1000 μg/L)を4週間投与し、種々の代謝障害の項目を評価しました。

高脂肪食+MPを投与したマウスでは高脂肪食単独投与マウスと比較して、血糖値、血清脂質濃度、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)活動性スコアが高値でした。普通食投与マウスに比べて、高脂肪食投与マウスの小腸の透過性は高くなり、杯細胞数は、少なくなりました。小腸粘膜固有層の炎症細胞数は普通食マウスと普通食+MPを投与したマウスで明らかな差はありませんでしたが、高脂肪食+MPを投与したマウスでは高脂肪食単独投与マウスに比べ炎症細胞が多く見受けられ、抗炎症細胞はほとんど見受けられませんでした。また、炎症、長鎖脂肪酸トランスポーター、Na⁺/グルコースコトランスポーターに関連する遺伝子の発現は、高脂肪食+MPを投与したマウスは高脂肪食単独投与マウスに比べ有意に高率でした。さらに、高脂肪食+MPを投与したマウスの腸内では、Desulfovibrio属が高脂肪食単独投与マウスに比べ有意に多く存在しました。マウス腸管上皮細胞株 MODE-K 細胞にパルミチン酸およびMPを添加すると Muc2 遺伝子発現が低下し、IL-22 を添加すると Muc2 遺伝子発現が上昇しました。

上記の結果から、MPは高脂肪食を投与したマウスにのみ糖尿病やNAFLDなどの代謝異常を誘発することが示唆されました。このことは、LGSが高脂肪食によって引き起こされ、MPが腸粘膜に沈着した結果、腸粘膜固有層に炎症が起こり、栄養吸収が変化した可能性を示唆しています。これらの結果は、高脂肪食条件下での代謝障害を改善するために、環境改善策によってMPの経口曝露量を減らす必要性を強調するものです。

高脂肪食とMPの同時投与により糖尿病、脂肪肝、リーキーガット症候群は悪化する



研究内容の概略図

- ① 通常食(ND)±MP、高脂肪食(HFD)±MPの4群を設定しました。
- ② 高脂肪食群のみでMP投与により血糖値が悪化しました。

- ③ 高脂肪食群のみで MP 投与により脂肪肝が悪化しました(赤く染まっている部分が脂肪)。
- ④ 高脂肪食投与により小腸粘膜が萎縮し、MP 投与により有意に萎縮が悪化しました。
- ⑤ 高脂肪食により粘膜バリア(ムチン層：濃い紫の部分)が菲薄化し、MP 投与により有意に菲薄化が増悪しました。
- ⑥ 蛍光染色(緑)した MP の小腸粘膜への沈着は通常食群では認めなかったものの、高脂肪食群では粘膜への沈着が認められました(矢印)。
- ⑦ ムチン蛋白(Muc-2)の蛍光染色(赤)では高脂肪食群でムチンの減少を認め、MP 投与により増悪しました。

【今後の展開と社会へのアピールポイント】

本研究の結果は高脂肪を摂取することにより起きた代謝障害を改善するために、医学的対策だけでなく環境改善策によって MP の経口曝露を減らす必要性を強調するものです。今回報告された代謝障害をさらに深く評価するために、さらなる臨床研究が必要です。

【用語解説】

1. マイクロプラスチック：1950年代以降産生され続けたプラスチックの多くは破棄され、海洋プラスチックとして存在している。これに加え近年は personal care product や ペットボトル水をはじめ、経口的に曝露されるような MP が増加した。MP による環境汚染は全球規模で拡大し、その環境影響に加え、ヒトでの健康影響が危惧されている。
2. リーキーガット症候群：腸は元来ムチン層などの粘膜で覆われて保護されているが、この粘膜が薄くなりバリア機能が低下する。バリア機能の低下により、本来体内には取り込まないはずの細菌や毒素などの有害物質まで体内に取り込んでしまい、さまざまな症状を引き起こす。

本研究は、JST-CREST (JPMJCR19H3)から助成を受けて実施されました。

<p><研究に関すること> 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</p>	<p><広報に関すること> 事務局企画広報課 担当：堤 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
--	---