

多様な酪酸投与とその効果

宇佐美 眞・三 好 真 琴*・西 本 幸 子・戸 田 明 代・吉 原 勢津子

Various Administration Methods of Butyrate and Their Effects

USAMI Makoto, MIYOSHI Makoto, NISHIMOTO Sachiko,
TODA Akiyo and YOSHIHARA Setsuko

Abstract : Short-chain fatty acids, especially butyrate, have various activities including in gastrointestinal tract, intestinal mucosal immunity, systemic immunity, cancer, inflammation, diabetes mellitus, obesity and central nervous system. This article reviews external butyrate administration methods and their in vivo effects. Reports of intestinal administration, enteral nutrition, venous infusion, oral tributyrin administration, and systemic administration for metabolic diseases including obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, cancer, and finally the effect on central nervous system were discussed.

Key Words : effect of butyrate, systemic administration, oncogenesis, central nervous system

抄録：短鎖脂肪酸は腸内フローラの発酵代謝産物で、酢酸、プロピオン酸、酪酸がある。とくに、酪酸は、消化器系、腸粘膜上皮細胞に作用し腸管粘膜免疫に関わる。さらに、全身の免疫細胞、中枢および末梢神経系に作用し、癌、炎症、糖尿病、肥満などでも重要な働きをする。酪酸投与は、炎症性腸疾患コントロールに加えて、経腸投与、経静脈投与、トリブチリン経口投与、多様な方法での全身投与による肥満・糖尿病・動脈硬化症の抑制、発癌抑制、さらには中枢神経機能改善効果が報告されている。

キーワード：酪酸の作用、酪酸全身投与、トリブチリン経口投与、発癌、中枢神経

はじめに

短鎖脂肪酸は腸内細菌叢（以下腸内フローラ）の発酵代謝産物で、その主要な構成物は、炭素数2の酢酸、3のプロピオン酸、4の酪酸である。短鎖脂肪酸は消化管内で産生され、消化器系や腸粘膜上皮細胞への多様な生理作用と腸管粘膜免疫との関わりが明らかである¹⁾。さらに、短鎖脂肪酸は、全身の免疫細胞、中枢および末梢神経系に作用し、癌、炎症、糖尿病、肥満など

でも重要な働きをしていると考えられている²⁾。

本稿では、短鎖脂肪酸の投与効果に関して我々の研究結果と最近の知見の一部をまとめた。

I 短鎖脂肪酸の生成と生理効果

短鎖脂肪酸は草食反芻動物の主要なエネルギー源として総エネルギー消費の80%を占め、他方、ヒトでは2～15%を占める¹⁾。消化を受けない食物繊維などの大腸内流入成分の40～50%が短鎖脂肪酸となり、その量は1日に20～30 g

* 神戸大学大学院保健学研究科

と見積もられる。大腸内の総短鎖脂肪酸濃度は100 mM以上となり、酢酸、プロピオン酸、酪酸は、それぞれ60～65%、20%、15～20%の割合で産生されるが、その生成比率は発酵基質によって異なる。

短鎖脂肪酸は、大腸粘膜上皮細胞自体の主要なエネルギー基質であり、また大腸粘膜での血流増加、水・電解質吸収促進、自律神経刺激、消化管ホルモン分泌などの多様な生理作用を有する³⁾。それらの作用は、消化管粘膜上皮に存在する“散在性化学物質受容機構 diffuse chemosensory system”と呼ぶ味覚受容機構と類似の化学物質受容機構によって詳細なメカニズムが説明されつつある^{4, 5)}。この化学物質受容機構は腸管内の栄養素や腸内フローラに対応するが、そのkey mediatorが短鎖脂肪酸である。消化管粘膜における酪酸の取り込み機構を図1に示した。腸粘膜上皮細胞には、SMCTs (sodium-coupled monocarboxylate transporters) と MCTs (protein-linked monocarboxylate transporters) が発現し、腸管内腔からの吸収に関与する。粘膜上皮の内腔側 apical sideでの短鎖脂肪酸吸収にはCl⁻イオン、HCO₃⁻イオン排泄とNa吸収がカップリングし、basolateral sideでの排出にはMCTとanion exchanger (AE) 1/2が関与する。

また、受容体刺激による短鎖脂肪酸作用が存在する(図1, 2)³⁾。遊離脂肪酸(短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸)を天然リガンドとするオーファンG蛋白質共役型受容体(G-protein coupled receptor)ファミリーが同定されている⁶⁾。Free fatty acids receptor 2: FFAR2

(GPR43)、FFAR3 (GPR41)、FFAR4 (GPR120)、hydroxycarboxylic acid receptor 2:HCA2 (GPR109a)は、L細胞を含む enteroendocrine cellあるいは腸上皮細胞のapical sideに存在して、短鎖脂肪酸に反応して、basolateralにglucagon-like peptide-1 (GLP-1)、peptide YY (PYY)などのペプチドホルモンを分泌する。それらは、食欲とエネルギーホメオスタシスに関与し、アセチルコリン分泌などを生じて副交感や末梢神経刺激を起こす(図1)。詳細はStumpffのreviewを参照されたい⁵⁾。短鎖脂肪酸は腸粘膜上皮細胞のtight junction透過性を抑制し⁷⁾、特に酪酸は、粘膜細胞の増殖抑制、細胞周期の停止、分化促進、アポトーシス誘導などの多様な作用により腸管 integrityを維持している⁸⁾。basolateralに移行した短鎖脂肪酸、特に生理活性の高い酪酸は、粘膜免疫系を調節し防御能を高める機能分子と理解されている。

短鎖脂肪酸の全身細胞への作用機構には、少なくとも2つが関与していると考えられている(図2)⁹⁾。先述のFFAR(図2のA)とヒストンデアセチラーゼ histone deacetylase (HDAC) 阻害作用(図2のB)である。図2のA: FFARのうちFFAR3は、プロピオン酸>酪酸>>酢酸の順に親和性が高く、脂肪細胞、免疫細胞に高発現し、FFAR2は、各短鎖脂肪酸では同等の親和性で、脂肪細胞、免疫細胞、骨髄、脾臓に高発現している。HCA2は、ナイアシンリガンドで、免疫細胞に高発現している。従って、短鎖脂肪酸はホルモンに相当して全身に作用し、FFAR3・FFAR2などをその受容体とし、短鎖脂肪酸を生

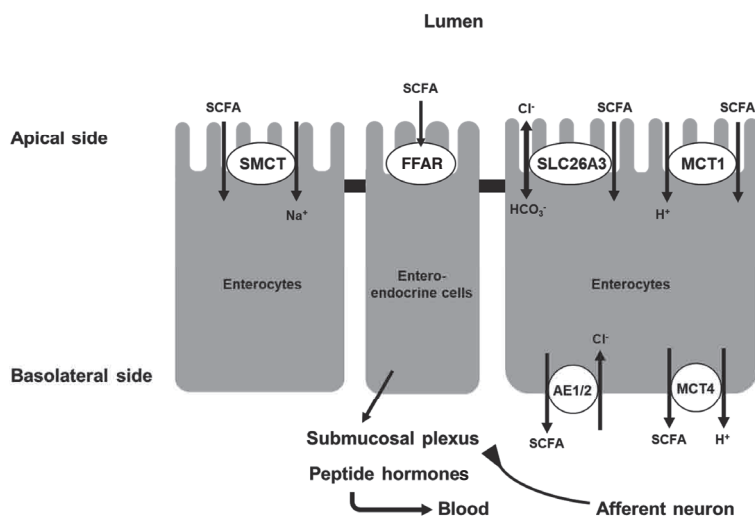


図1: 消化管粘膜上皮細胞における短鎖脂肪酸の吸収・排出と活性化(4, 5より引用、著者改変)

成する腸内フローラは内分泌臓器と考えられている¹⁰⁾。図2のB：短鎖脂肪酸の有するHDAC阻害作用は、遺伝子発現を活性化するヒストンアセチル化を抑制するHDACを抑制することで遺伝子転写の活性化を生じる¹¹⁾。ヒストンアセチル化はエピジェネティクス制御の重要なメカニズムの一つであり、そのレベルはアセチル化酵素 histone acetyltransferase (HAT) と HDAC に

よって調節されている。

近年、腸内フローラが肥満やメタボリックシンドロームに關与する環境因子として注目されている。肥満患者では便中短鎖脂肪酸濃度や酪酸産生菌が減少しており¹²⁾、腸内環境の維持がその介入に重要と考えられている。また、消化管から吸収される短鎖脂肪酸と糖質代謝・脂質代謝の過程で生成される短鎖脂肪酸との関連、さらには短

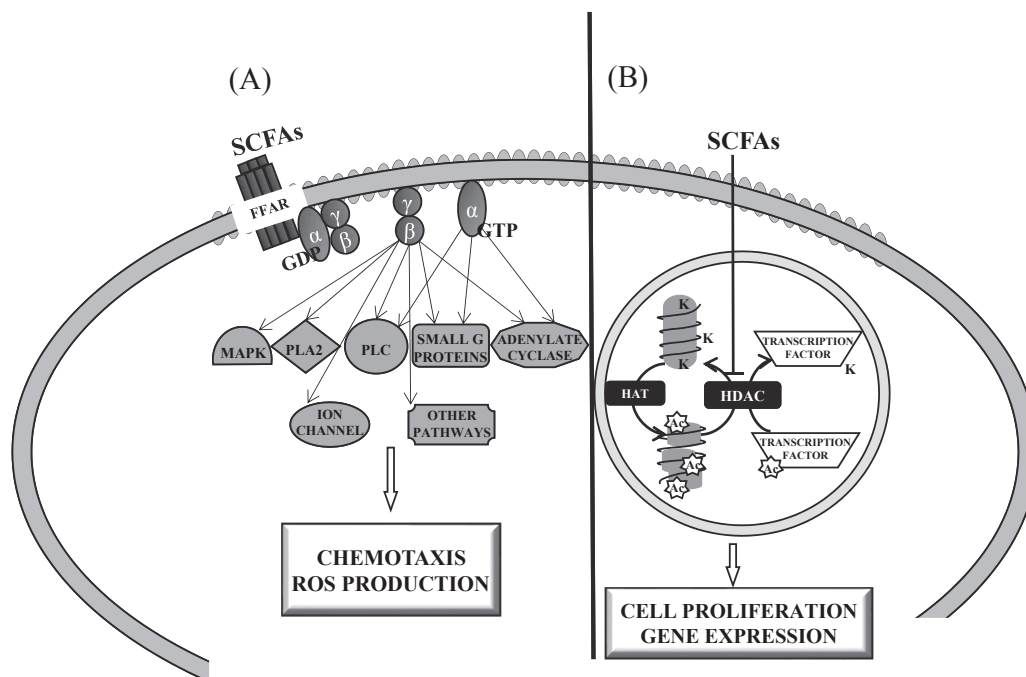


図2：短鎖脂肪酸の2種類の作用機序⁹⁾
短鎖脂肪酸の受容体である FFAR (A) と HDAC 阻害作用 (B)

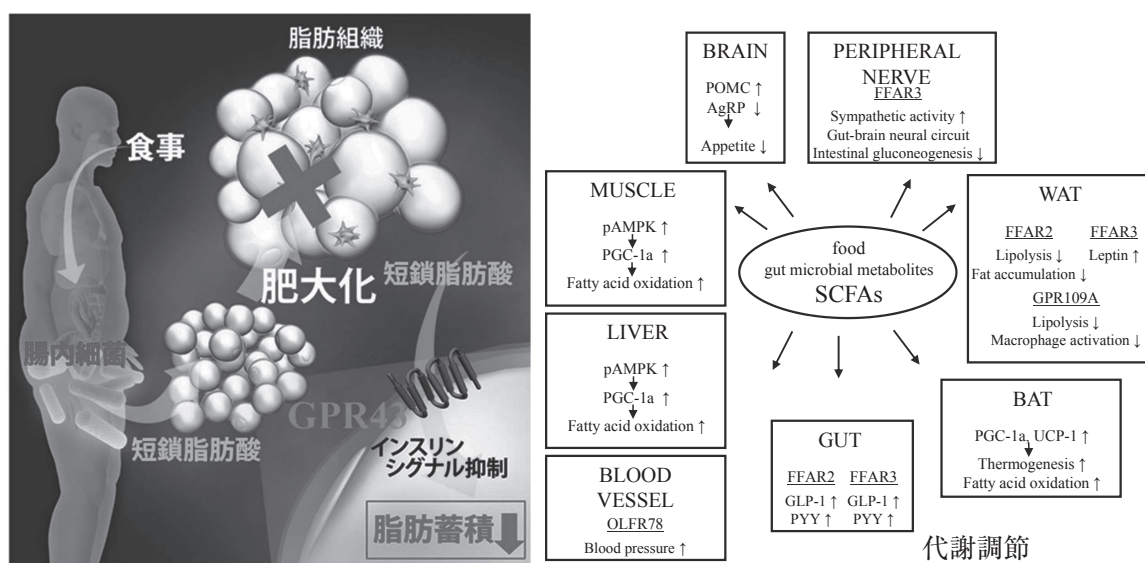


図3：短鎖脂肪酸による全身代謝コントロールとそのメディエーター 6, 14 より引用著者改変
WAT：white adipose tissue, BAT：brown adipose tissue

鎖脂肪酸自体が糖質代謝・脂質代謝に及ぼす多くのデータが蓄積されてきている(図3)¹³⁾。図3に短鎖脂肪酸との関連が明らかな各臓器での代謝関連の mediator 変化を図示した¹⁴⁾。詳細は同 review を参照されたい。木村は、短鎖脂肪酸とエネルギー代謝との関連を、FFAR2 による交感神経を介したエネルギー制御と FFAR2 による脂肪組織インスリンシグナル制御によるエネルギー調節(図3右)として報告している¹⁵⁾。食後に増加する短鎖脂肪酸を FFAR2 が認識し、脂肪細胞におけるインスリンシグナル抑制によって、脂肪沈着を抑制する(図3左)。また、酸化ストレス応答を統一的に制御する転写因子 nuclear factor erythroid 2-related factor 2 : Nrf2 は酪酸により活性化され、酪酸投与は酸化ストレス誘発の多様な病態をコントロールする¹⁶⁾。免疫細胞に対しては、炎症性 mediator 産生、細胞接着分子発現、貪食など、多様な効果が報告されている¹⁷⁾。

Ⅱ 短鎖脂肪酸投与

これまでに述べた短鎖脂肪酸のうちでも生理活性の強い酪酸投与の報告が多数されている。

プレバイオティクスや水溶性食物繊維などの投与効果は、短鎖脂肪酸の生成を介するものと考えられる。プレバイオティクスや水溶性食物繊維は長期投与が可能であるが、機能発現には腸内フローラの存在が必須であり、投与対象の腸内フローラによってその効果は異なる。他方、短鎖脂肪酸の投与は、投与ルートが多様であるために多様な病態に対応が可能であり、また投与量に依存する明瞭な結果が得られる。腸管の integrity を改善するという仮説のもとに、短鎖脂肪酸そのものあるいは誘導体の腸管内、注腸、経腸、および経静脈投与が試みられている。さらに、経口あるいは経皮、腹腔内注入による全身投与が、肥満、糖尿病、循環器、癌、さらには中枢神経系に作用する報告がなされ始めている。

1. 腸管内投与

経口的な酪酸投与による炎症性腸疾患コントロールは、回腸部と結腸内での酪酸濃度を上昇させる腸溶剤 4 g/日を 13 例のクローン病患者に 8 週間投与した報告がなされている¹⁸⁾。酪酸投与により、53% に緩解、16% に部分緩解が見られ、内視鏡所見と組織スコアが改善し、末梢血白血球数が減少し、腸粘膜 NF- κ B、IL-1 β レベルが低下している。その機序としては、腸粘膜上

皮の integrity 改善に加えて、Th1 応答抑制、抗原提示関連分子の修飾、白血球の内皮細胞接着に関連する VCAM-1 の抑制などの免疫調節効果が報告されている。デキストラン硫酸誘発の潰瘍性大腸炎マウスへの 0.5% の酪酸混餌投与は炎症を抑制し粘膜障害を改善した¹⁹⁾。また注腸投与の効果として、51 人の 5-ASA (アミノサリチル酸) とステロイド治療に抵抗性の潰瘍性大腸炎患者に二重盲検試験にて 5-ASA と酪酸を 6 週間投与した結果、臨床スコア、排便回数などに改善を認めている²⁰⁾。35 人の潰瘍性大腸炎患者への 100 mM の酪酸 Na 塩を 20 日間投与した症例でも、結腸の酸化ストレスと炎症の抑制と、IL-10/IL-12 比および CCL5 濃度の増加が認められている²¹⁾。消化器外科領域では、大腸吻合後の bursting pressure, postcolostomy colonic diversion colitis, pouchitis に対する酪酸の注腸投与による改善が報告されている²²⁾。さらには、140 mM の高濃度酪酸 Na 注腸は、*Citrobacter rodentium* 感染マウスの腸内フローラ構成を変え、腸炎が改善する²³⁾。

2. 経腸栄養

経腸栄養剤として、トリブチリンを含む Intestamin[®] が販売され、上部消化管術後に使用され安全性が確認されている²⁴⁾。また敗血症患者への投与で重症度スコアである SOFA スコアが有意に低下することが示された²⁵⁾。この Intestamin[®] は、トリブチリンに加えて高濃度のグルタミン、アルギニン、抗酸化ビタミン、微量成分を含む経腸栄養剤であり、その効果がトリブチリンによるものとは判断できない。しかし、重症患者に経腸栄養剤に加えて健常者では通常量のプレバイオティクスを投与すると、その腸管への負荷によって、壊死性腸炎や腸管壊死を生じることが危惧される。²⁶⁾ この観点からは、それに代わる適量の短鎖脂肪酸投与がより有効である可能性が想定される。

3. 経静脈投与

絶食による腸粘膜萎縮や腸管免疫系変化の制御を目的とした短鎖脂肪酸の経静脈投与が検討されている²⁷⁾。投与によるラット空腸粘膜の蛋白合成率上昇²⁸⁾、腸管粘膜萎縮と腸管免疫低下および bacterial translocation 抑制^{8, 29, 30)}、血漿 GLP-2、回腸の glucose transporter 2, proglucagon mRNA, c-myc, c-jun, c-fos 発現増強が明らかにされている³¹⁾。また、短鎖脂肪酸混合液は酪

酸単独液よりも有効であることから、短鎖脂肪酸混合が必要とされている³²⁾。ミニブタ短腸症候群モデルでは、短鎖脂肪酸混合液による血中 GLP-2 濃度増加、絨毛 PCNA 発現増強、空腸・回腸での抗アポトーシスタンパク Bax : Bcl-w 抑制が報告されている³³⁾。従って、短鎖脂肪酸の静脈投与は、栄養素ではなく pharmaco-nutrition として作用すると理解される。

4. 経口投与

酪酸は食品成分であり、乳汁中の酪酸を少量含有する自然食流動食が日本で販売されている。

トリブチリン経口投与による **porto-hepatic system** の濃度上昇と肝障害の抑制³⁶⁾

トリブチリンは酪酸のトリグリセライドであり、1モルのトリブチリンから3モルの酪酸が生成され、酪酸の prodrug である。酪酸は特有の臭気を有し、嘔気、頭痛、食欲不振などの副作用を生じる事があるが、トリブチリンは無臭である。トリブチリンは食品成分として、バター、チーズなどの乳製品、ハチミツに含まれる。トリブチリンの齧歯類への経口あるいは腹腔内投与では、8.2 g/kg でも毒性は示されていない³⁴⁾。さらに、経口投与された乳剤化トリブチリンは上部消化管から直ちに吸収され、ラットの最高動脈血中酪酸濃度を 1344.5 μM (8.5 分) と酪酸の 87.6 μM (25 分) に比べて上昇させる³⁵⁾。特に門脈血中濃度がラットの投与1時間後には 2.4 mM と、通常のヒト門脈血 9 ~ 29 μM と比較して著しく上昇するため³⁶⁾、肝臓に direct に作用すると考えられる。ヒトでの門脈と全身の短鎖脂肪酸濃度と肝臓における代謝が報告されている^{37, 38)}。開腹手術中に酪酸ナトリウム注腸 (100 mM \times 60 ml) し、橈骨動脈、門脈、肝静脈それぞれの血中酪酸濃度を測定し kinetic study を行くと、酪酸は直ちに肝臓に

取り込まれ代謝され、有意な血中濃度上昇は認められていない³⁷⁾。肝部分切除術中の同様の解析では、肝部分切除によっても明らかな肝臓での代謝量の減少は認められていない。これらの報告での門脈血中酪酸濃度は 10 - 15 μM 、橈骨動脈では、0.7 - 4.3 μM である。

後述するヒトでのトリブチリン経口投与は、腸管への効果を想定しトリブチリン腸溶剤カプセルが使用されており、腸内フローラ存在下での腸管内腔濃度を上昇させる試みである。従って、腸溶剤カプセルによるトリブチリン経口投与は、我々のトリブチリン乳剤投与時の上部腸管内腔の酪酸濃度と門脈および末梢血中の酪酸濃度を早期に上昇させるシステムとは、目的が異なり、当然、得られる効果は異なると考えられる。

また、トリブチリンは酪酸より半減期が長いこと^{38, 39, 40)}、経静脈的な酪酸 Na 溶液投与による高 Na 血症が回避可能などの利点もある。ラットにトリブチリンを経口投与すると、投与1時間後に門脈血中酪酸濃度は 2.4 mM と顕著に増加するが、下大静脈血でも 0.15 mM と増加することが確認できた (図4)³⁶⁾。トリブチリン経口投与は、lipopolysaccharide (LPS) 投与による急性肝障害を顕著に抑制する³⁶⁾。また、アルコール障害時の腸管 integrity 改善と肝障害抑制が最近報告された⁴¹⁾。またトリブチリン経口投与による小腸腸粘膜 PPAR γ 発現増強とアポトーシス増加も明らかにしている⁴²⁾。PPAR γ は消化管、特に腸管に多量に発現しており、アポトーシス増加だけでなく細胞増殖抑制や分化促進などに関与しており、各種疾患の発症メカニズムや分子標的治療のターゲットとして各方面から研究がなされている。

5. 肥満・糖尿病

肥満は慢性炎症状態であり、糖質や脂質の代謝異常により脂肪組織が障害され、脂肪組織で

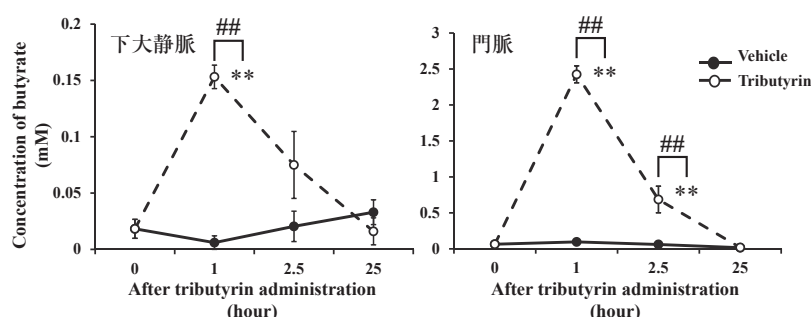


図4：トリブチリン経口投与時の門脈と下大静脈の酪酸濃度³⁶⁾
(## $p < 0.01$: VS vehicle, ** $p < 0.01$ VS 0 hr)

のマクロファージの活性化や脂肪組織周辺の炎症が生じている¹⁰⁾。我々は、マクロファージと脂肪細胞の共培養への酪酸添加により TNF- α 、MCP-1、IL-6、遊離脂肪酸およびグリセロールの増加を抑制し、その機序として FFAR3 が関与していることを明らかにした⁴³⁾。従って、酪酸は脂肪分解と炎症シグナルを抑制することによりマクロファージと脂肪細胞の相互作用による炎症反応を抑制していると考えられる。

また、酪酸とプロピオン酸投与は、FFAR3 を介さない機序で、消化管ホルモン分泌を変え、食事摂取量を抑制し、肥満を抑制する^{44, 45)}。酪酸は L 細胞からの GLP-1 分泌を促進し、膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進する^{16, 45)}。さらに、FFAR2 と FFAR3 はいずれも膵島に発現しており、インスリン分泌を促進あるいは低下させる。短鎖脂肪酸は内因性リガンドであるが、それらの合成作用薬による 2 型糖尿病治療薬が検討されている⁴⁶⁾。しかし、人でのインスリン感受性促進と体重維持に短鎖脂肪酸投与がどれ程有効であるかに関しては、十分にコントロールされた臨床研究の結果が待たれる段階である⁴⁷⁾。

6. 循環器系

血管内皮細胞において非炎症下で、短鎖脂肪酸は HDAC 阻害作用を介して tight junction 透過性を抑制したことから⁴⁸⁾、systemic な炎症病態での内皮細胞からの細胞浸潤あるいはアルブミン漏出などを抑制する可能性が考えられる。炎症下では組織プラスミノゲン活性化因子減少による凝固能亢進や接着分子増加による遊走が引き起こされるが、これらは酪酸添加により抑制される^{49, 50)}。それらのメタボリックシンドロームのメカニズムの抑制効果より、動脈硬化症への進展抑制が考えられるが、さらに *in vivo* での酪酸投与による動脈硬化の抑制が最近報告された⁵¹⁾。脂質異常症があり強い酸化ストレスにより動脈硬化を発症する Apo E ノックアウトマウスへの 1% 酪酸添加食の 10 週投与により、動脈硬化の発症を 50% 軽減している。酪酸投与そのものではないが、慢性炎症から動脈硬化症に至る病態への短鎖脂肪酸の関与と血中濃度に関しては、Ohira らの review⁵²⁾ を参考にされたい。

7. 発癌抑制

フルーツ、野菜、全粒穀物による発癌抑制効果に関しては、それら食品由来の食物繊維から腸内フローラにより酪酸が生成され、酪酸の

HDAC 阻害作用が有効成分の一つと考えられ、dietary fiber-microbiota-butyrate axis が提唱されている⁵³⁾。酪酸による分化誘導、アポトーシス促進、腫瘍形成抑制、腫瘍増殖抑制作用が報告されている。また、それらは HDAC 6 を介する作用として review されている⁵⁴⁾。さらに、間葉系細胞特有の中間系フィラメントであるビメンチン有無と、酪酸あるいは HDAC の結腸癌抑制作用が報告されている⁵⁵⁾。

固形癌患者 13 名へのトリブチリン経口を 50 ~ 400 mg/kg/day まで増加させて投与後の血中濃度が報告されている⁵⁶⁾。0.25 ~ 3 時間後に 0 ~ 0.45 mM が得られている。進行性固形癌 20 人に前述した酪酸の prodrug であるトリブチリンカプセルを 150-200 mg/kg 3 回/day 投与した場合毒性はなく、200 mg/kg 3 回/day では血中酪酸濃度が 1 日後に 9.56 ~ 545 μ M と個人差が著しく、平均値としては 98.4 μ M が得られている⁵⁷⁾。さらに、トリブチリンのナノ粒子化⁵⁸⁾、レチノイン酸との合剤、ビタミン A との併用、カルシトリオールとの併用などによる発癌抑制の検討が行われており、詳細は Heidor らの review を参照されたい³⁴⁾。また、酪酸を含むトリブチリンと亜麻仁油からなるエステル交換油 (structured lipid) によるラットでの肝発癌の抑制と癌遺伝子発現変動が報告されている⁵⁹⁾。

酪酸あるいはトリブチリンの単独投与ではなく、短鎖脂肪酸混合液投与による *in vivo* の検討も行われている。炎症性腸疾患では短鎖脂肪酸が減少し、それが大腸発癌に結びつくと考えられている。6.75 mM 酢酸、25.9 mM プロピオン酸、40 mM 酪酸からなる短鎖脂肪酸混合液を飲水中 80 日間投与し、アゾキシメタンとデキストラン硫酸誘発結腸炎からの炎症と腫瘍形成の抑制が報告されている⁶⁰⁾。短鎖脂肪酸吸収機構が正常大腸粘膜上皮と比べて、大腸癌細胞では transporter 発現が異なり、それが代謝変化と相俟って、酪酸が機能出来ないという機序の説明もなされている⁶¹⁾。

8. 中枢神経

脳の酪酸濃度は 0.4-0.7 mM と末梢血濃度よりも高く、また、astrocyte は MCT4 を発現しており、生理的条件下で中枢神経での乳酸とケトン体利用によるエネルギー代謝に関与している⁶²⁾。酪酸は MCT4 により取り込まれ、血液脳関門を通過する。脳神経系の機能は局所のヒストンアセチル化と関連している。生理的濃度の酪酸とは異

なり、酪酸投与は神経薬理作用を生じる。酪酸投与による神経細胞や神経膠細胞のヒストン H3 アセチレーションを dose dependent に増加するなどの報告から、酪酸の脳神経系への効果は明らかと考えられる。

Stilling らは、脳神経系への *in vivo* の効果 120 編を review している⁶²⁾。投与経路は、経口、経胃、飲水中、腹腔内注入、皮下注、局注、脳槽内注入などで、投与は酪酸、4-phenyl butyrate など、投与量は 100-1200 mg/kg で、長期記憶、精神疾患、脳虚血、認知症、外傷性脳損傷、ハンチントン病、自閉症などの多様な病態モデルでの有効性が報告されている。脳虚血後の神経生成は酪酸投与によって促進され、脳由来神経栄養因子 brain derived neurotrophic factor 関連シグナルによって

神経細胞の増殖と分化が生じる⁶³⁾。酪酸の繰り返し投与によるラットでの抗うつ作用と、その分子メカニズムが報告されている⁶⁴⁾。マウスでの 1.2 g/kg の酪酸投与が神経保護作用と記憶力の改善を示している⁶⁵⁾。

以上の効果の概要を表に示した。

9. 局所投与 topical treatment

表に含まれない topical treatment 外用として、眼科領域での点眼薬と形成外科領域での経皮投与の *in vitro* の検討を行った^{66, 67, 68)}。Koga は眼科切除された pterygium fibroblast を用いてフェニール酪酸と酪酸の fibrosis 抑制効果とその機序を示した⁶⁶⁾。フェニール酪酸は、酪酸の誘導物の一つであり、butyrate に加えて phenyl 基が有す

表 酪酸投与と効果

効 果	モデル	投与方法	投与量	引用文献
投与安全性	人	TB	50 ~ 400 mg/kg × 14 日	56, 57
クローン病の長期の炎症コントロール	人・マウス	SB 混餌 腸溶錠	0.5% × 14 日 4 g/ 日 × 8 週	18, 19
潰瘍性大腸炎患者での炎症抑制	人	SB 注腸投与	× 6 週 100 mM × 20 日	20 21
上部消化管術後に安全に使用 敗血症患者の SOFA 抑制	人	経腸栄養剤投与 (Intestamin®)		24, 25
腸管の integrity 改善	ラット ミニブタ	SB 経静脈投与	9 ~ 130 mM × 20 日	27, 28, 29, 30, 31, 32
門脈血中酪酸濃度上昇、LPS 肝障害 抑制 腸管 integrity 改善	ラット	TB 経口投与	1 g/kg	35, 36, 40, 42, 48
アルコール障害時の腸管 integrity 改善 と肝障害抑制	マウス	TB 経口投与 (飲水)	5 mM × 10 日	41
FFR3 を介する食餌性肥満制御	マウス	SB 混餌	0.5% × 4 週	44, 45
インスリン感受性改善	マウス	SB 混餌	5 g/kg/ 日 × 16 週	47, 45
FGF21 を含む脂肪酸 β 酸化亢進	マウス	SB 腹腔内注	0.5 g/kg × 7 時間	49, 45
肥満の炎症とインスリン感受性改善	マウス	SB 混餌	5 g/kg/ 日 × 16 週	49, 45, 50
動脈硬化症のプラーク形成抑制	マウス	SB 混餌	1% × 10 週	51
結腸発癌の抑制	マウス	SCFA ミックス 経口 投与 (飲水)		54, 55, 60, 61
神経生成	ラット	SB 皮下注	300 mg/kg/ 日 × 14 日	62, 63
抗うつ作用	ラット	SB 腹腔内注	400 mg/kg/ 2 日 / 日 × 23 日	62, 64
神経保護作用とアルツハイマー病での 記憶力改善	マウス	SB 腹腔内注	0.6 ~ 1.2 g/kg × 7 日	62, 65
成長促進、免疫改善、腸管 integrity 改善	家禽 (鶏など)、豚、 反芻動物 (牛、羊、 山羊など)	SB, TB などの混餌	種々の投与量と期間	73
子牛哺乳期からルーメン上皮発達と発 育促進	子牛	SB 混餌	0.3 ~ 35%	74

TB：トリブチリン、SB：酪酸ナトリウム

る chemical chaperone 機能とアンモニア scavenger 機能を有する⁶⁹⁾。フェニール酪酸ナトリウムは尿素サイクル異常症の治療薬として2012年に薬価収蔵され、さらに希少疾患である進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型の治験中である。皮膚線維芽細胞への酪酸添加はHDAC阻害作用によって増殖を抑制し、創傷治癒促進に使われる超音波照射は酪酸の効果を促進した⁶⁷⁾。形成外科にて切除されたケロイド由来線維芽細胞への酪酸添加はfibrosis抑制効果を示し、さらに多価不飽和脂肪酸(PUFA)のドコサヘキサエン酸(DHA)の併用はその効果を促進した⁶⁸⁾。

10. 家畜での投与

牛、羊、山羊などの反芻動物でも酪酸投与が行われている⁷⁰⁾。反芻動物では、消費エネルギー量の8割が腸内細菌代謝産物の短鎖脂肪酸とされており、15%未満の人よりもエネルギー代謝上の重要性が高い。巾着様の形態の前胃では胃酸は分泌されず、嫌気発酵により草類のセルロースを代謝する微生物が棲息している。反芻動物では、固有のフローラが存在する前胃への酪酸の投与効果が明らかで、人と齧歯類への投与効果とは異質であるためにここで述べる。

酪酸Naあるいはトリブチリンの混餌は前胃上皮を発達させ離乳を促進させ、成長促進、免疫能改善、感染抵抗性の改善、骨格筋増加、腸管 integrity 改善などの効果がある⁷¹⁾。ニワトリ、鴨、アヒルなどの家禽では感染抵抗性、骨格筋増大、豚では腸管 integrity 改善効果があり、酪農・畜産の領域では多様に用いられている。詳細はBedfordのreviewを参照されたい⁷⁰⁾。

Ⅲ 酪酸とDHA・ケトン体の併用

酪酸とn-3系PUFAのDHAとの併用により酪酸の効果が増強されたが⁶⁸⁾、酪酸自体が多価不飽和脂肪酸の代謝やエイコサノイド生成を変える事が報告されている^{72, 73)}。LPSと黄色ブドウ球菌によって活性化された末梢血単核球からのエイコサノイド生成酵素活性が酪酸ナトリウム添加により変わり、エイコサノイド分泌が変化する*in vitro*の結果が報告されている⁷²⁾。さらに、DHAとの併用によるn-3系PUFA代謝変動の詳細が、HT-29細胞に50 μ M DHAと3 mM 酪酸ナトリウムのそれぞれの単独と併用で比較し、報告された⁷³⁾。酪酸によって、DHAがスフィンゴ脂質に取り込まれ、セラミドの構成が変化し、

セラミド代謝が変わって、脂肪酸代謝が変わり、エイコサペンタエン酸(EPA)が著増する⁷³⁾。これらは、DHAと酪酸ナトリウム併用による大腸がん増殖抑制・分化・アポトーシス促進効果の一機序と想定される。

また、HCA2トランスポーターによって取り込まれる酪酸とケトン体との併用も想定されている¹⁶⁾。低炭水化物食あるいはケトン体食が試みられてきたが、その副作用の可能性から一般化していない。それに対して、ケトン体の β -ヒドロキシ酪酸と酪酸の併用はその相乗効果によって多様な変化を生じるとする¹⁶⁾。

おわりに

腸内フローラにより生成される短鎖脂肪酸は、腸管内だけでなく免疫細胞や脂肪細胞、血管内皮細胞さらには中枢神経細胞など様々な細胞に作用する。腸内フローラを内分泌器官とすると、短鎖脂肪酸はホルモンに相当し、選択的受容体を有する全身の細胞に作用する。それらの関係は、dietary fiber-microbiota-butyrate axisとして病態コントロールに関与する。短鎖脂肪酸、特に酪酸の投与が多様な病態に試みられており、介入への新しい進展が期待される。

引用文献

- 1) 原博: プレバイオティクスから大腸で産生される短鎖脂肪酸の生理効果. 腸内細菌学雑誌 16: 35-42, 2002
- 2) van der Does AM, Bergman P, Agerberth B, et al: Induction of the human cathelicidin LL-37 as a novel treatment against bacterial infections. J Leukoc Biol 92: 735-42, 2012
- 3) 宇佐美眞、青山倫子、三好真琴、他: 外科領域における短鎖脂肪酸投与効果. 外科と代謝・栄養 44:129-39, 2010
- 4) Kuwahara A, Kuwahara Y, Inui T, et al: Regulation of iron transport in the intestine by free fatty acid receptor 2 and 3: Possible involvement of the diffuse chemosensor system. Int J Mol Sci 19:735-750, 2018
- 5) Stumpff F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. Eur J Physiol 470:571-598, 2018
- 6) Kimura M, Mizukami Y, Miura T, et al: Orphan G protein-coupled receptor, GPR41, induces apoptosis via a p53/Bax pathway during ischemic hypoxia and reoxygenation. J Biol Chem 276: 26453-60, 2001
- 7) Ohata A, Usami M, Miyoshi M: Short-chain fatty acids alter tight junction permeability in intestinal

- monolayer cells via lipoxygenase activation. *Nutrition* 21: 838-47, 2005
- 8) Blottière HM, Buecher B, Galmiche JP, et al: Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc Nutr Soc* 62: 101-6, 2003
 - 9) Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, et al: Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 3: 858-76, 2011
 - 10) Ang Z, Ding JL: GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation-protective or causative? *Front Immunol* 7:28, 2016
 - 11) Newmark HL, Lupton JR, Young CW: Butyrate as a differentiating agent: pharmacokinetics, analogues and current status. *Cancer Lett* 78: 1-5, 1994
 - 12) Udayappan SD, Hartstra AV, Dallinga-Thie GM, et al: Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 177: 24-9, 2014
 - 13) Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al: Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 40: 235-43, 2006
 - 14) Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, et al: Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients* 7:2839-2849, 2015
 - 15) 木村郁夫：腸内細菌叢を介した食事性栄養認識受容体による宿主エネルギー恒常性維持機構 YAKUGAKU ZASSHI 134:1037-1042, 2014
 - 16) Cavaleri F, Bashir E: Potential synergies of β -hydroxybutyrate and butyrate on the modulation of metabolism, inflammation, cognition, and general health. *J Nutr Metab* 2018:7195760, 2018
 - 17) Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, et al: Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 831:52-59, 2018
 - 18) Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, et al: Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 789-94, 2005
 - 19) Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, et al: Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *J Nutr Biochem* 23:430-436, 2012
 - 20) Vernia P, Annese V, Bresci G, et al: Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 33: 244-8, 2003
 - 21) Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, et al: Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. *Clin Nutr* 29: 738-44, 2010
 - 22) Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, et al: Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract* 21: 351-66, 2006
 - 23) Jimenez JA, Uwiera TC, Abbott DW, et al: Butyrate supplementation at high concentrations alters enteric bacterial communities and reduces intestinal inflammation in mice infected with *Citrobacter rodentium*. *mSphere* 2: e00243-17, 2017
 - 24) Schroeder J, Alteheld B, Stehle P, et al: Safety and intestinal tolerance of high-dose enteral antioxidants and glutamine peptides after upper gastrointestinal surgery. *Eur J Clin Nutr* 59: 307-10, 2005
 - 25) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 36: 131-44, 2008
 - 26) Reid G, Gibson G, Sanders, et al: Probiotics prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis. *Lancet* 372:112, 2008
 - 27) Tappenden KA: Emerging therapies for intestinal failure. *Arch Surg* 145:528-532, 2010
 - 28) Stein TP, Yoshida S, Schluter MD, et al: Comparison of intravenous nutrients on gut mucosal proteins synthesis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 18: 447-52, 1994
 - 29) Rolandelli RH, Buckmire MA, Bernstein KA: Intravenous butyrate and healing of colonic anastomoses in the rat. *Dis Colon Rectum* 40: 67-70, 1997
 - 30) Murakoshi S, Fukatsu K, Omata J, et al: Effects of adding butyric acid to PN on gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunoglobulin A levels. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 35: 465-72, 2011
 - 31) Tappenden KA, McBurney MI: Systemic short-chain fatty acids rapidly alter gastrointestinal structure, function, and expression of early response genes. *Dig Dis Sci* 43:1526-36, 1998
 - 32) Drozdowski LA, Dixon WT, McBurney MI, et al: Short-chain fatty acids and total parenteral nutrition affect intestinal gene expression. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26:145-50, 2002
 - 33) Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, et al: Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunioileal resection in neonatal piglets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 28: 210-23, 2004
 - 34) Heidor R, Ortega JF, de Conti A, et al: Anticarcinogenic actions of tributyrin, a butyric acid

- prodrug. *Curr Drug Targets* 13: 1720-9, 2012
- 35) Kang SN, Hong SS, Lee MK, et al: Dual function of tributyrin emulsion: solubilization and enhancement of anticancer effect of celecoxib. *Int J Pharm* 428:76-81, 2012
- 36) Miyoshi M, Sakaki H, Usami M, et al: Oral administration of tributyrin increases concentration of butyrate in the portal vein and prevents lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. *Clin Nutr* 30: 252-8, 2011
- 37) van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, et al: Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. *J Nutr* 145:2019-24, 2015
- 38) Neis EP, Bloemen JG, Rensen SS, et al: Effects of liver resection on hepatic short-chain fatty acid metabolism in humans. *PLoS One* 11:e0166161, 2016
- 39) Su J, He L, Zhang N, et al: Evaluation of tributyrin lipid emulsion with affinity to low density lipoprotein: pharmacokinetics in adult male Wistar rats and cellular activity on Caco-2 and HepG2 cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 316:62-70, 2006
- 40) Egorin M, Yuan ZM, Sentz DL, et al: Plasma pharmacokinetics of butyrate after intravenous administration of sodium butyrate or oral administration of tributyrin or sodium butyrate to mice and rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 43:445-53, 1999
- 41) Glueck B, Han Y, Cresci GAM: Tributyrin supplementation protects immune responses and vasculature and reduces oxidative stress in the proximal colon of mice exposed to chronic-binge ethanol feeding. *J Immunol Res* 2018:9671919, 2018
- 42) 三好真琴、高津美和、飯塚宣仁、他: Tributyrin 経口投与によるラット腸粘膜 PPAR γ 発現および apoptosis への影響. *機能的食品と薬理栄養* 7 (3): 251-6, 2012
- 43) Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, et al: Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J Atheroscler Thromb* 20: 425-42, 2013
- 44) Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, et al: Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 7:e35240, 2012
- 45) Chambers ES, Preston T, Frost G, et al: Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep* 7:198-206, 2018
- 46) Priyadarshini M, Wicksteed B, Schilz GE, et al: SCFA receptors in pancreatic β cells: Novel diabetes targets? *Trends Endocrinol Metab* 27:635-664, 2016
- 47) Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE: Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 11:577-91, 2015
- 48) Miyoshi M, Usami M, Ohata A: Short-chain fatty acids and trichostatin A alter tight junction permeability in human umbilical vein endothelial cells. *Nutrition* 24: 1189-98, 2008
- 49) Sitter T, Toet K, Fricke H, et al: Modulation of procoagulant and fibrinolytic system components of mesothelial cells by inflammatory mediators. *Am J Physiol* 271: R1256-63, 1996
- 50) Zapolska-Downar D, Siennicka A, Kaczmarczyk M, et al: Butyrate inhibits cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in cultured endothelial cells: the role of NF-kappaB and PPARalpha. *J Nutr Biochem* 15: 220-8, 2004
- 51) Aguilar EC, da Silva JF, Navia-Pelaez JM, et al: Sodium butyrate modulates adipocyte expansion, adipogenesis, and insulin receptor signaling by upregulation of PPAR- γ in obese Apo E knockout mice. *Nutrition* 47:75-82, 2018
- 52) Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y: Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 24:660-672, 2017
- 53) Bultman SJ: The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin Oncol* 43:97-106, 2016
- 54) Lermoux M, Schnekenburger M, Dicato M, et al: Anti-cancer effects of naturally derived compounds targeting histone deacetylase 6-related pathways. *Pharmacol Res* 129:337-356, 2018
- 55) Lazarova DL, Bordonaro M: Vimentin, colon cancer progression and resistance to butyrate and other HDACis. *J Cell Mol Med* 20:989-993, 2016
- 56) Conley BA, Egorin MJ, Tait N, et al: Phase I study of the orally administered butyrate prodrug, tributyrin, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 4:629-34, 1998
- 57) Edelman MJ, Bauer K, Khanwani S, et al: Clinical and pharmacologic study of tributyrin: an oral butyrate prodrug. *Cancer Chemother Pharmacol* 51:439-44, 2003
- 58) Silva EL, Carneiro G, Caetano PA, et al: Nanostructured lipid carriers loaded with tributyrin as an alternative to improve anticancer activity of all-trans retinoic acid. *Expert Rev Anticancer Ther* 15:247-256, 2015
- 59) Heideor R, deConti A, Ortega JF, et al: The chemopreventive activity of butyrate-containing structured lipids in experimental rat hepatogenesis. *Mol Nutr Food Res* 60:420-9, 2016

- 60) Tian Y, Xu Q, Sun L, et al: Short-chain fatty acids administration is protective in colitis-associated colorectal cancer development. *J Nut Biochem* 57:103-109, 2018
- 61) Goncalves P, Martel F: Butyrate and colorectal cancer: the role of butyrate transport. *Curr Drug Metab* 14:994-1008, 2013
- 62) Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, et al: The neuropharmacology of butyrate: the bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int* 99:110-132, 2016
- 63) Kim HJ, Leeds P, Chuang DM: The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem* 110:1226-40, 2009
- 64) Wei YB, Meles PA, Wegener G, et al: Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the Bdnf gene. *Int J Neuropsychopharmacol* 18:pyu 032, 2015
- 65) Stefanko DP, Barrett RM, Ly AR, et al: *Proc Natl Acad Sci USA* 106:9447-52, 2009
- 66) Koga Y, Maeshige N, Tabuchi H, et al: Suppression of fibrosis in human pterugium fibroblasts by butyrate and phenylbutyrate. *Int J Ophtalmol* 18:1337-1343, 2017
- 67) Maeshige N, Koga Y, Tanaka M, et al: Low-intensity ultrasound enhances histone acetylation and inhibition of interleukin 6 messenger RNA expression by histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in fibroblast. *J Ultrasound Med* 36:879-885, 2017
- 68) Torii K, Maeshige N, Aoyama-Ishikawa M, et al: Combination therapy with butyrate and docosahexaenoic acid for keloid fibrogenesis: an in vitro study. *An Bras Dermatol* 92:184-190, 2017
- 69) Kusaczuk M, Bartoszewicz M, Cechowska-Pasko M: Phenylbutyric acid: simple structure-multi effects. *Curr Pharm Des* 21:2147-66, 2015
- 70) Bedford A, Gong J: Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. *Anim Nutr* 4:151-159, 2018
- 71) Niwinska B, Hanczakowska E, Arciszewski MB, et al: Review: exogenous butyrate: implications for the functional development of ruminal epithelium and calf performance. *Animal* 11:1522-1530, 2017
- 72) Kovarik JJ, Holzl MA, Hofer J, et al: Eicosanoid modulation by the short-chain fatty acid n-butyrate in human monocytes. *Immunology* 139:395-405, 2013
- 73) Tylichova Z, Slavik J, Ciganek M, et al: Butyrate and docosahexaenoic acid interact in alterations of specific lipid classes in differentiating colon cancer cells. *J Cell Bioche* 119:4664-4679, 2018