

## 寄生虫によるダイエット効果 ～世界で初めて科学的に証明される～

※下線の部分は後ろに用語説明あり

### 研究の背景

腸管に寄生する寄生虫は、様々な免疫応答を変化させることで免疫の異常、エラーによって起きる多くの病気を抑制します。実際に、これまで種々の自己免疫疾患やアレルギーを抑制する力があることが報告されています。

我々が今回着目した「肥満」は慢性炎症の1つとして知られ、近年、世界中で増加し続けています。世界保健機構はBMI30以上を肥満と定義しており、肥満になるとまず高血圧、高血糖、動脈硬化などのリスクが高まり、その後、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中になりやすくなります。さらに重症化すると腎機能障害が見られ、一生継続透析や、継続的な降圧剤の服用等、莫大な医療費がかかるため、非常に大きな社会問題ともなっています。そこで我々は肥満に対する新しい治療法の確立を目指し、寄生虫による免疫抑制メカニズムを利用することにしました。

実際、寄生虫によって痩せるという話は昔から存在しました。例えば、世界的に有名である歌手、マリアカラスがサナダムシを利用して106kgあった体重を約1年で55kgまで減量したという話はあまりにも有名です（事実がどうであれ）。

しかし、実際に寄生虫がいると本当に痩せるのか、その時に健康被害は出ないのか、不明な点が多いのが現状でした。今回我々は、寄生虫が体重増加を抑制するメカニズムを世界で初めて科学的に証明することが出来ましたので紹介いたします。

### 研究の成果

今回、群馬大学大学院医学系研究科の下川周子 助教と共同研究グループである国立感染症研究所の久枝 一 部長らは、高脂肪食を与えてあらかじめ太らせたマウスに、ある種の寄生虫を感染させると、体重の増加が抑えられることを見出しました（図1）。

まず我々はマウスに高脂肪食を一ヶ月間与え太らせました。その後、寄生虫を感染させると、体重の増加が抑えられ、脂肪量も低下し、血中の中性脂肪や遊離脂肪酸が優位に低下しました。体重増加が抑えられるためには、大まかに2つのポイントがあります。1つ

目は、カロリー摂取量が減ること、つまり食事量が減れば当然太りません。しかし、寄生虫を感染させたマウスの食餌量を測定したところ、寄生虫が感染していない通常のマウスと比べて食餌量に差は認められませんでした。2つ目は、エネルギー代謝が上がることです。寄生虫が感染すると、エネルギー代謝に関する脂肪細胞内の UCP1 (用語説明1) の発現が、通常のマウスと比べて有意に増加していました。UCP1 の発現が上昇すると、熱産生が高まり、脂肪細胞は脂肪の燃焼に働くようになることが知られています。この結果から、寄生虫が感染すると、脂肪の燃焼が亢進し痩せやすい体になっていることがわかりました。

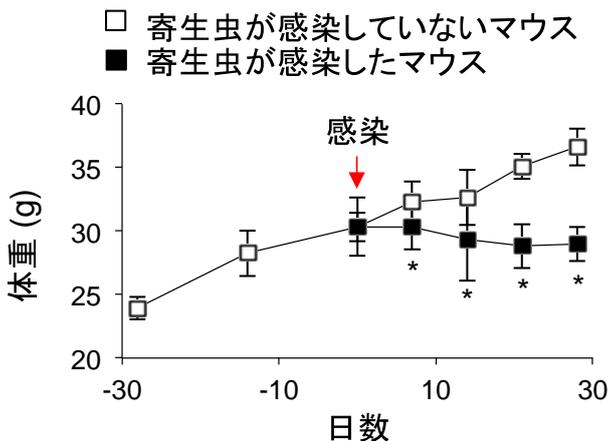
脂肪を燃焼させる UCP1 の発現上昇についてはこれまで様々なメカニズムが報告されていますが、最終的には交感神経系の活性化、つまり神経伝達物質であるノルエピネフリンの増加が重要であることが知られています。実際、寄生虫感染マウスの血中のノルエピネフリンの濃度を調べたところ、非感染マウスと比べてかなり高い量のノルエピネフリンの濃度が検出されました (図2)。これらの結果から、寄生虫感染マウスではノルエピネフリンが増加することで交感神経が活性化し、脂肪を燃焼方向へ働かせていることが明らかになりました。

では次に寄生虫がどのように神経系へ働いているのか、を検討しました。今回使用した腸管寄生蠕虫 (用語説明2) はマウス小腸に寄生します。腸内には腸内細菌が約 100 兆個住んでいると言われており、腸内細菌が生体の恒常性維持に重要な役割を担っていることが近年明らかになっています。そこで我々は腸内細菌に着目し、まずは寄生虫感染マウスの腸内細菌叢 (用語説明3) の変化に着目しました。

高脂肪食を与えたマウスと、それに寄生虫を感染させたマウスの腸内細菌叢を次世代シーケンサー (用語説明4) で解析したところ、寄生虫を感染させたマウスにおいて、バシラス属やエシエリキア属といった、ノルエピネフリンを分泌させるような腸内細菌が優位に増加していることが明らかになりました (図3)。

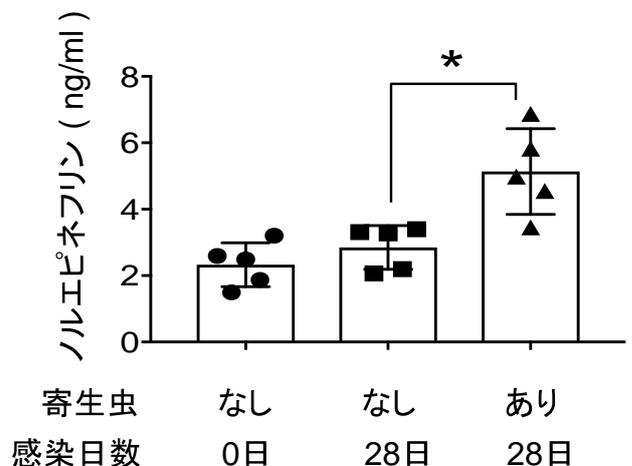
これらの結果から、腸管に寄生する寄生虫がマウスの腸内細菌叢を変化させ、神経伝達物質であるノルエピネフリンを分泌するような特殊な腸内細菌を増加させること、それによって交感神経が優位になり脂肪細胞を熱産生へと働かせる UCP1 の発現を上昇させ、体重の増加を抑えるという一連の流れを明らかにしました (図4)。

図1



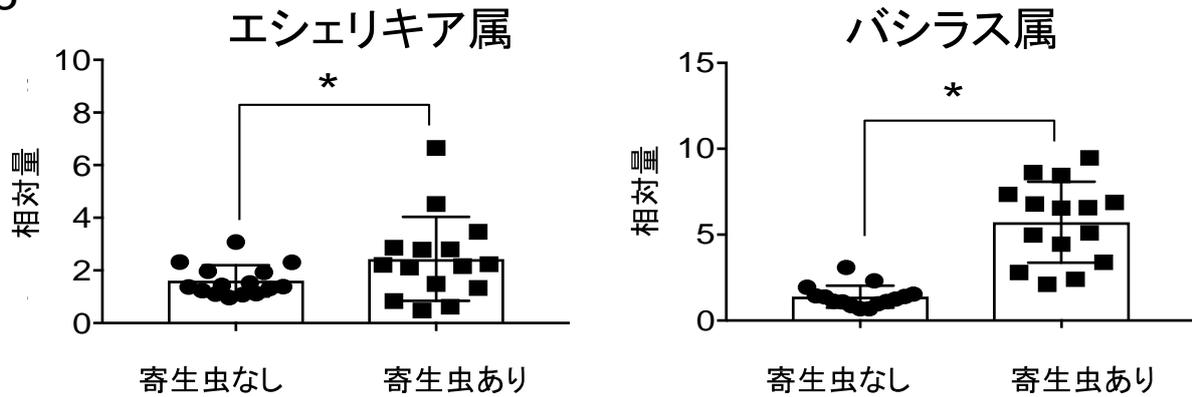
高脂肪食を28日間投与し予め太らせたマウスに、寄生虫を感染させると、体重の増加が優位に抑えられた。

図2



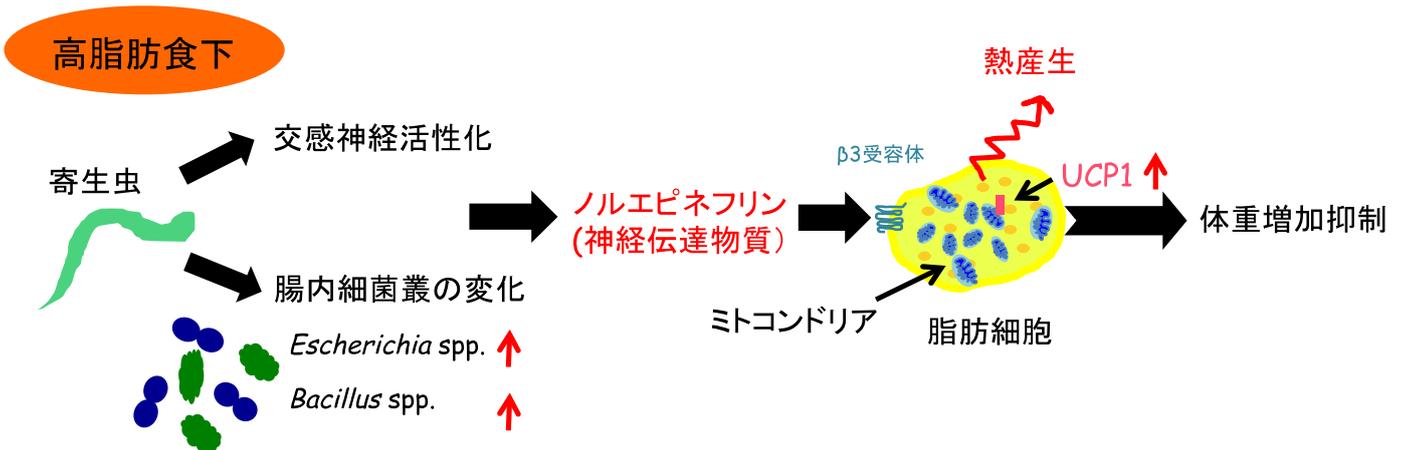
寄生虫感染マウスでは、非感染マウスと比べて血中のノルエピネフリンの濃度が増加していた。

図3



寄生虫感染マウスでは、非感染マウスと比べて糞便中にエシエリキア属とバシラス属が増加していた。これらの腸内細菌はノルエピネフリンを分泌することが知られている。

図4



高脂肪食を食べて通常より太ったマウスに寄生虫を感染させると、腸内細菌叢が変化し、ノルエピネフリンを分泌するエシエリキア属やバシラス属などの腸内細菌が増加した。ノルエピネフリンは脂肪細胞上に存在している受容体と結合すると、ミトコンドリアUCP1の発現が上昇し熱産生を行うことが知られている。本研究の結果から、上図のような流れで、寄生虫感染マウスではエネルギー代謝が亢進し、その結果抗肥満的に働くことが明らかになった。

## 用語説明

1. UCP1 (un-coupling protein 1) : ミトコンドリアの内膜に存在する脱共役タンパク質。脂肪細胞に存在し、ノルエピネフリンが脂肪細胞上の $\beta 3$ 受容体に結合するとUCP1の発現が上昇しミトコンドリアにおいて熱産生が行われる。
2. 腸管寄生蠕虫(ぜんちゅう) : 腸管に寄生する多細胞生物でマラリアなどの原虫と比べるとかなり大きい。線虫、吸虫、条虫が含まれる。
3. 腸内細菌叢 : ヒトや動物の腸管内である一定のバランスを保ちながら共存している多種多様な腸内細菌の集まり。
4. 次世代シーケンサー : ランダムに切断された数千万から数億個のDNA断片の塩基配列を同時並行的に決定することができる機械。

## 共同研究者

群馬大学 大学院医学系研究科 生体防御学分野 助教	下川 周子 (しもかわ ちかこ)
〃 医学部 医学科 6年生	小尾 誠治 (おび せいじ)
〃 医学部 医学科 5年生	柴田実央子 (しばた みおこ)
国立感染症研究所 寄生動物部 研究員	Alex Olia (アレックス オリア)
群馬大学 大学院医学系研究科 生体防御学分野 助教	今井 孝 (いまい たかし)
〃 〃 〃 講師	鈴江 一友 (すずえ かずとも)
国立感染症研究所 寄生動物部 部長	久枝 一 (ひさえだ はじめ)

## 論文情報

Suppression of obesity by an intestinal helminth through interactions with intestinal microbiota

Chikako Shimokawa, Seiji Obi, Mioko Shibata, Alex Olia, Takashi Imai, Kazutomo Suzue, and Hajime Hisaeda

April 8, 2019, ※下線は責任著者

米国の科学雑誌『Infection and Immunity』に掲載されるのに先立ち、オンライン版(4月8日13:00付:日本時間4月9日2:00)に掲載されました。

## お問い合わせ先

下川 周子 (しもかわ ちかこ)  
群馬大学 大学院医学系研究科 生体防御学分野 助教

久枝 一 (ひさえだ はじめ)  
国立感染症研究所 寄生動物部 部長

## 取材対応窓口

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課広報係

電話 : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp