宿主エネルギー代謝制御における腸内細菌と遊離脂肪酸の役割

Fatty Acid Metabolism and Gut Microbiota in Host Homeostasis

向山 広美

東京農工大学 大学院農学研究院
応用生命化学専攻

〒183-8509
東京都府中市幸町 3-5-8

Hiromi MUKOUYAMA
Department of Applied Biological
Science, Graduate School of
Agriculture, Tokyo University of
Agriculture and Technology

宮本 潤基

東京農工大学 大学院農学研究院
応用生命化学専攻

〒183-8509
東京都府中市幸町 3-5-8

Junki MIYAMOTO
Department of Applied Biological
Science, Graduate School of
Agriculture, Tokyo University of
Agriculture and Technology

論文要旨：我々は生命を維持するために食事によるエネルギー摂取が非常に重要である。しかしながら、近年、食の欧米化に伴い、過度な食事や高脂肪・高炭水化物食（高エネルギー食）による過剰エネルギー摂取が、生活習慣病などのエネルギー代謝異常疾患を引き起こすことが問題となっている。また、近年の研究で、腸内細菌叢がエネルギー代謝異常疾患と密接に関与することが科学的根拠に基づき明らかにされた。さらに、その分子実体の一つとして腸内細菌代謝物に注目が集まり、宿主のエネルギー代謝や免疫機能だけに留まらず、各種末梢臓器を介した恒常性維持に密接に影響することが科学的根拠に基づいて明らかにされ始めた。そこで、本稿では、食事と腸内細菌の関与、及びその代謝物による宿主生体恒常性維持に及ぼす影響について、我々の知見と、最近の研究状況とともに概説する。

Abstract: In the past decades, many studies are reported that gut microbiota have not only to form the community in the gut but also to have a pivotal role in the human health. Especially, the alteration of gut microbiota (dysbiosis) have risk factors for human diseases, therefore, the gut microbiota has become a focus for research at the interaction between diet (key factor) and metabolic health. To date, accumulated extensive body of scientific knowledge is exhibited to the gut microbiota as a mediator of dietary impact on the host metabolism. This review will discuss the recent studies in underlying mechanisms whereby the gut microbiota modulates the effects of diet and shapes the host metabolism either towards or away from obesity and related metabolic conditions. In addition, to discuss the recent studies in relation to gut microbial metabolite of dietary lipids and host energy regulation, and evaluate for potential as novel therapeutic targets for diet-induced obesity and related metabolic disorders.

Key words: gut microbiota, microbial metabolite, dietary lipid, energy homeostasis, FFAR

1 はじめに

近年のオミクス解析の発展と腸内細菌学の確立によって、腸内環境の変化が宿主の生体恒常性維持と密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされ始めた。我々の消化管内には重さにして1.5 kg、数にして 10^{14} 個以上もの腸内細菌が棲息し、一つのコミュニティを形成しており、エネルギー代謝異常疾患、免疫疾患や神経系疾患など腸管関連疾患から末梢組織におけ

る疾患まで、ある種の腸内細菌が様々な病態と密接に関与することが示唆されている¹⁾。一方、このような腸内細菌と宿主を結びつける実質的な分子実体として、腸内細菌由来代謝物が注目され始め、生体恒常性維持に重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。近年では、我々が摂取した食事を利用して産生される新規の腸内細菌代謝物（食由来腸内細菌代謝物）の存在も確認されており、宿主の生体恒常性維持に寄与する重要な分子実体としての食由来腸内細菌代謝物研究に注目が集まりつつある。そこで、本稿では、食由来腸内細菌代謝物が宿主の生体恒常性維持に及ぼす影響について、我々の最新の

連絡者：宮本 潤基
E-mail：m-junki@go.tuat.ac.jp

知見と共に概説する。

2 腸内環境とエネルギー代謝制御

腸内細菌叢が宿主のエネルギー代謝・恒常性維持に深く関与すると考えられるようになり、エネルギー代謝異常疾患などの病態に直接的に影響することが証明されつつある。最たる例として、2006年に米国ワシントン大学のゴードンらの研究グループは、腸内細菌叢のバランスとエネルギー代謝異常疾患の発症が密接に関与することを、無菌マウスを用いた研究によって報告した^{2,3)}(Fig. 1)。それ以降、彼らの研究グループを中心に、腸内細菌叢とエネルギー代謝制御に関する研究が数多く報告され始めた⁴⁾。また、ヨーロッパと中国における2型糖尿病患者の腸内細菌叢において酪酸産生クロストリジウム属の割合が低く、一方で非酪酸産生クロストリジウム属の割合は高い事が明らかとなった^{5,6)}。しかしながら、変化した腸内細菌の細分化した分類に、ヨーロッパと中国で必ずしも統一性が認められず、これらの結果は人種や食生活が腸内細菌叢に影響を及ぼしていることを示唆している。

腸内細菌は菌体自身も非常にユニークな物質を細胞表面などに有しており、様々なシグナル応答を介することで宿主との共生関係を維持している。例えば、宿主側のToll様受容体(TLRs)は腸内細菌の細胞壁構成成分などを認識することで宿主の炎症や免疫を介するパターン認識受容体として機能すると同時に、エネルギー代謝にも寄与することが示唆されている。腸内細菌の持つ鞭毛の一種であるFlagellinはTLR5のリガンドとして知られているが、このTLR5を欠損したマウスは過食を呈し、

肥満やインスリン抵抗性を発症することが報告された⁷⁾。また、このTLR5欠損マウスの腸内細菌叢を移植したマウスは、TLR5欠損マウスと同様に肥満を発症することから、TLR5シグナルが腸内細菌叢組成の変化に重要な役割を果たしており、その結果、宿主のエネルギー代謝に寄与することが示唆された。さらに、興味深いことに、新生児期における宿主の腸管上皮細胞のTLR5を介したReg3 γ 産生が、腸内細菌叢の定着に強力に関与することが明らかにされた⁸⁾。すなわち、成体期における有用な腸内細菌叢は、新生児期に決定され、成体期における宿主生体恒常性維持と密接に関与することが示唆された。最近では、腸内細菌の一種でVerrucomicrobia門に属する*Akkermansia muciniphila*が、肥満マウスや糖尿病マウスにおいてはその割合が減少していることが報告されている⁹⁾。また、エネルギー代謝異常マウスに*A. muciniphila*を投与すると、腸粘膜バリアの増強と代謝改善作用が示され、その分子メカニズムの一端として、*A. muciniphila*の細胞壁外膜タンパク質Amuc_1100がToll様受容体の一つであるTLR2を介したものであることも明らかにされている¹⁰⁾。さらに、加齢によって引き起こされるインスリン抵抗性などの病態に対しても、*A. muciniphila*の関与が示唆されており¹¹⁾、今後、エネルギー代謝異常疾患に対する*A. muciniphila*のより詳細な関係性の解明が期待される。

一方、オミクス解析の進歩に伴い、腸内細菌叢の変化に起因した代謝産物にも注目が集まりつつある。例えば、肥満患者と健常者の血中メタボローム解析により、分岐鎖アミノ酸(BCAA; branched chain amino acids)が肥満患者で高値であることが見出され、BCAA含有高脂肪食をマウスに与えると、インスリン抵抗性を発症することも観察された¹²⁾。さらに、コペンハーゲン大学のペデルセンらは、肥満患者でBCAA合成酵素を有する腸内細菌種(*Prevotella copri*と*Bacteroides vulgatus*)の酵素活性が顕著に亢進していることを明らかにし、高脂肪食負荷マウスに*P. copri*を投与すると、血清BCAAレベルの上昇に伴い、インスリン抵抗性の誘導や耐糖能障害の悪化が観察されることを明らかにした¹³⁾。このことは、腸内細菌叢のバランス異常により誘導される血清メタボロームの変化が、エネルギー代謝異常疾患の発症と密接に関与していることを示唆している。一方、興味深いことに、高食物繊維・低脂肪食を与えたマウスにおいては、*P. copri*が糖代謝改善と正の相関を示すことも報告されている¹⁴⁾。また、最近では、炎症性マクロファージなどに発現するインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼが肥満時にはトリプトファン代謝を亢進することでインスリン抵抗性の発症に関与することが示され

Fig. 1 腸内細菌叢と肥満

たが、インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼの阻害は、腸内環境の調節を介してインスリン感受性を亢進し、肝臓や脂肪組織での脂質代謝を改善することが示唆された¹⁵⁾。さらに、2型糖尿病患者に特徴的な腸内細菌である *Streptococcus mutans* や *Eggerthella lenta* はヒスチジンからのイミダゾール・プロピオン酸（代謝中間体）産生に関与しており、実際に2型糖尿病患者ではイミダゾール・プロピオン酸が高値を示し、健常マウスに投与するとインスリン抵抗性が惹起されることも示されている¹⁶⁾。このように、我々と共生関係にある腸内細菌叢は、様々な代謝経路によって、宿主の生体恒常性に影響を及ぼすことが示唆された。

このように、様々な病態と密接に関連することが示唆され始めている腸内細菌叢は、食事、抗生物質やストレスなどの外来因子によっても劇的にその構成が影響を受けることもよく知られている。例えば、抗生物質は生体外から侵入した病原菌に対処する目的で処方されるが、服用することで生体内に常在する腸内細菌にも大きな影響を及ぼす。その一例として、肥満患者にバンコマイシン（グリコペプチド系抗生物質）を投与すると、Firmicutes 門に属する菌の減少と、インスリン感受性の低下が観察される。一方、アモキシシリン（ペニシリン系抗生物質）による同様の検討ではインスリン感受性に変化は観察されなかったことから、Firmicutes 門は肥満時における宿主のインスリン感受性に影響を及ぼす可能性が示唆された¹⁷⁾。しかしながら、生後4週齢（離乳直後）のマウスに低用量の抗生物質を投与し、腸内細菌叢組成と機能の変化を調べたところ、約6週間後において、抗生物質を投与されたマウスでは、非投与群のマウスと比較して、体重および脂肪重量の増加が確認された。インクレチンの一つである GIP などの腸管ホルモン濃度が高く、腸内細菌叢組成は投与群において有意な Firmicutes 門の増加も明らかとなった¹⁸⁾。また、抗生物質の投与により、腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸や二次胆汁酸が劇的に減少することで、細胞内代謝がグルコース利用に偏ったことで、GIP と同様に GLP-1 の劇的な増加が誘発されることで、糖代謝異常を来すことも報告されている¹⁹⁾。さらに、近年では、妊娠期から授乳期までの抗生物質の投与が、胎児の攻撃性を亢進することも報告されており²⁰⁾、今後、妊娠中の母親の抗生物質投与や乳幼児に対する抗生物質投与に関して、慎重に治療方針を見極めていく必要があると考えられる。このように、抗生物質などの外来因子は腸内細菌叢の構成を劇的に変化させることで、宿主の恒常性維持に影響を及ぼすことが示唆されているが、我々が生命を維持するために必須な食事も腸内細菌叢へ影響を及ぼすことが知られ

ている。

3 腸内細菌と食事脂質・脂肪酸代謝

様々な病態と密接に関連することが示唆され始めている腸内細菌叢は、食事やストレスなどによっても劇的にその構成が影響を受けることもよく知られている。例えば、地中海食のような野菜・穀類を中心とした食事を日常的に摂取しているヒトの腸内細菌叢には、難消化性多糖を分解できる *Prevotella* 属や *Lachnospira* 属が豊富に存在していることが明らかとなり、その代謝物である短鎖脂肪酸も生体内に高濃度で存在することが示された²¹⁾。一方、動物性食品を中心とした食事を摂取するヒトの腸内細菌叢は、*Ruminococcus* 属や連鎖球菌などが増加していることが示され、腸内細菌代謝物の一つで心血管疾患の原因となる TMAO（トリメチルアミン-N-オキシド）が高濃度で検出された²²⁾（Fig. 2）。さらに、このような腸内細菌叢の構成変化は短時間で劇的に変化することも明らかになっている。健常者に対し、動物性食品あるいは植物性食品を5日間、摂取し続けることで動物性食品摂取群では胆汁酸耐性を示す22種類もの菌種（*Alistipes* 属、*Bilophila* 属や *Bacteroides* 属など）が増加した一方で、植物性食品摂取群では食物繊維を分解するような菌種（*Roseburia* 属や *Eubacterium rectale* など）が増加した²³⁾。また、食事の脂質組成の違いが腸内細菌叢の変化に寄与し、肥満やインスリン抵抗性の惹起に寄与するとの報告も為された。多価不飽和脂肪酸の豊富な魚油を摂取させたマウスにおいては、*Akkermansia* 属、*Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属などが増加した。一方、飽和脂肪酸の豊富なラード摂取群には *Bilophila* 属や *Bacteroides* 属の増加に伴う血中エンドトキシン濃

Fig. 2 腸内細菌叢と食事による疾患への影響

Fig. 3 腸内細菌叢と食事脂質

度の上昇と、脂肪組織炎症やインスリン抵抗性が観察された²⁴⁾ (Fig. 3)。すなわち、我々と共生関係にある腸内細菌叢は、摂取した食事の種類によってその構成を劇的に変え、腸内細菌代謝物の代謝パターンを制御することで、宿主の生体恒常性維持に関与する可能性が示唆された。近年では、このような食事脂質や食物繊維などの栄養成分に対する腸内細菌依存的な代謝経路が同定され、宿主の生体調節作用に寄与する実質的な分子実体としての腸内細菌代謝物研究に注目が集まりつつある。

4 腸内細菌由来脂肪酸代謝物の生体恒常性維持

食事脂質中の主な構成脂肪酸の一つであるリノール酸は、我々の生命を維持するために重要な必須脂肪酸であり、アラキドン酸カスケードを介した脂質メディエータの産生に重要であるが、過剰なリノール酸摂取は炎症やアレルギーの発症・増悪に寄与することも知られている。このような多価不飽和脂肪酸は、腸内細菌依存的に水酸化脂肪酸やオキソ脂肪酸などへ代謝されることが明らかとなり、その宿主に対する生体調節作用の解明が期待されている²⁵⁾。例えば、リノール酸の初期代謝物で、水酸化脂肪酸の 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid (HYA) が株化細胞・マウスレベルで腸管上皮バリア機能の一つであるタイトジャンクションの制御に寄与することが示されている。また、その分子メカニズムの少なくとも一つに、長鎖脂肪酸受容体を介した MAPK 経路の活性化や、それに伴う TNF 受容体発現の制御が関与することも示されており、タイトジャンクション損傷に関連する炎症性疾患の予防・軽減に寄与することが期待される²⁶⁾。実際に、アトピー性皮膚炎改善作用²⁷⁾や腸管免疫制御²⁸⁾などがマウスレベルで確認されており、食事脂質と腸内細菌の相互作用によって、炎症性疾患を含めた生体恒常性維持に腸内細菌代謝物の存在が重要であることが期待される (Fig. 4)。最近では、腸管以外の

Fig. 4 食事脂質由来腸内細菌代謝物と宿主生体恒常性維持

組織においても HYA による抗炎症作用が報告されている。例えば、HYA がメナキノン合成を阻害することで胃におけるピロリ感染を予防すること²⁹⁾、また、口腔内においても、HYA が脂肪酸受容体を介して歯周病原性細菌による歯肉上皮バリア損傷と歯周病における炎症反応の抑制に寄与することが示唆された³⁰⁾。さらに、中枢神経系のミクログリア細胞における LPS 誘導性の炎症応答を HYA が抑制することも示されている³¹⁾。他にも、HYA と同様にリノール酸代謝物であるオキソ脂肪酸の 10-oxo-*cis*-12-octadecenoic acid (KetoA) は核内受容体を介した脂質代謝制御³²⁾や、TRPV1 (カプサイシン受容体の一つ) を介した白色脂肪組織のベージュ化による抗肥満作用に寄与すること³³⁾、さらに、10-oxo-*trans*-11-octadecenoic acid (KetoC) には Nrf2 活性を介した抗酸化作用なども見出されている³⁴⁾。非常に興味深いことに、これら代謝物の作用は前駆体である食事脂質中のリノール酸よりも強力であることが見出されており、腸内細菌によるリノール酸代謝が宿主の生体恒常性維持に関与していることを示唆している (Fig. 4)。腸内細菌による不飽和脂肪酸代謝はリノール酸に限らず、食事脂質に含まれる α-リノレン酸、γ-リノレン酸、アラキドン酸や EPA などに対しても、多様な腸内細菌代謝物の存在が明らかとなっている。最近、α-リノレン酸代謝物である 13-hydroxy-*cis*-9, *cis*-15-octadecadienoic acid や 13-oxo-*cis*-9, *cis*-15-octadecadienoic acid が、脂肪酸受容体を介して M2 マクロファージ分化の亢進に寄与することや³⁵⁾、腸管ホルモンの一種である CCK (cholecystokinin) の分泌に寄与することが明らかにされている³⁶⁾。これら腸内細菌代謝物の生体調節作用は未だ不明瞭な部分が数多く残されているが、リノール酸代謝物と同様、食事脂質-腸内細菌-宿主の相互連関による宿主の生体恒常性維持に重要な役割を果たす可能性が期待

される (Fig. 4)。

食事脂質中の長鎖脂肪酸やその腸内細菌代謝物の生体調節作用を明らかにする上で重要となるのが、細胞膜上の七回膜貫通型受容体 (GPCRs) である。長鎖脂肪酸をリガンドとする GPCRs には GPR40 と GPR120 が知られており、その生理機能の解明が積極的に行われている³⁷⁾。例えば、GPR40 は飽和・不飽和脂肪酸の両方で活性化され、生体内においては膵β細胞に最も発現していることが知られており、直接的なグルコース誘導性インスリン分泌に寄与することから、エネルギー代謝疾患に対する創薬応用も行われている³⁸⁾。また、GLP-1 や GIP などのインクレチン分泌に寄与する腸管の L 細胞や K 細胞にも GPR40 の発現が確認されており、インクレチン分泌を介した間接的なインスリン分泌を制御していることも予想される³⁹⁾。近年では、単球や好中球などの免疫細胞に発現した GPR40 に対して、STAT6 の活性化に伴う M2 マクロファージへの分化亢進³⁵⁾ や Rac の活性化を介した接触皮膚炎などのアレルギー性応答を制御⁴⁰⁾ することも明らかにされている。一方、GPR120 は GPR40 と同様に長鎖脂肪酸をリガンドとし、その親和性は類似する一方で、GPR40 とのアミノ酸相同性はわずか 10% 程度であることから、GPR120 は GPR40 とは異なる生体調節作用に寄与することが推察される。実際に、GPR120 も L 細胞に発現し GLP-1 分泌に寄与するが、特にマクロファージや白色脂肪組織に高発現することが知られている。従来、魚油に含まれる DHA や EPA の抗炎症作用はよく知られていたが、その分子メカニズムは明らかとされていなかった。マクロファージにおける TNF- α や LPS の誘導した細胞質内の TAK1-TAB1 複合体を介した NF- κ B 経路・JNK 経路の炎症促進シグナルを、 ω 3 多価不飽和脂肪酸による GPR120 の活性化が β -arrestin2 を介して抑制することが見出されている⁴¹⁾。また、GPR120 の選択的なアゴニストが、肥満マウスにおける脂肪組織の炎症性マクロファージに対して抗炎症性作用を示し、耐糖能やインスリン感受性の改善に寄与することも示された⁴²⁾。さらに、マウス・ヒトの両方において、白色脂肪組織における GPR120 の機能不全が脂肪細胞の分化と脂肪酸合成の減少を引き起こし、肝臓での脂質合成と取り込みの亢進に伴う肥満を誘発する結果、耐糖能低下や脂肪肝を引き起こすことも示されている⁴³⁾。これら長鎖脂肪酸受容体は、免疫系疾患や代謝異常疾患などの創薬標的としてより詳細な生理機能の解明を行うことが、栄養素だけでなくシグナル分子としての長鎖脂肪酸の役割と、生体恒常性維持の分子メカニズムの解明に寄与すると考えられる。

5 おわりに

腸内細菌が菌体自身やその代謝物を介して宿主の生体恒常性維持に密接に関与することが明らかとなり、腸内細菌叢や代謝物産生に大きく影響を及ぼす「食」の重要性が再認識されつつある。近年は、中鎖脂肪酸・ケトン食のような、エネルギー代謝に寄与する分子実体の合成を生体内で誘導することにより、代謝機能改善を促す食事にも注目を集めている。古くから知られている医食同源の概念のように、腸内細菌が宿主にとって有益な代謝を行うように促すための食事の質と腸内環境を維持することが、健康であるためには重要である。特に代謝物研究においては、代謝物そのものを精製して与える方法、代謝物の原料を与える方法、あるいはプロバイオティクスのような代謝物を生体内で効率よく産生させる方法などが模索されており、新たな機能性食品の創出の可能性が期待される。また、これら代謝物が宿主の生体恒常性を維持するために重要な因子であることから、腸内環境の網羅的な解析が、我々の健康増進を手助けする新規な治療法の開発に繋がると期待される。

文 献

- 1) C. L. Gentile and T. L. Weir, *Science* **362**, 776-780 (2018).
- 2) R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, *et al.* *Nature* **444**, 1022-1023 (2006).
- 3) P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald, *et al.* *Nature* **444**, 1027-1031 (2008).
- 4) M. Rosenbaum, R. Knight, R. L. Leibell, *Trends Endocrinol. Metab.* **26**, 493-501 (2015).
- 5) F. H. Karlsson, V. Tremaroli, I. Nookaew, *et al.* *Nature* **498**, 99-103 (2013).
- 6) J. Qin, Y. Li, Z. Cai, *et al.* *Nature* **490**, 55-60 (2012).
- 7) M. Vijay-Kumar, J. D. Aitken, F. A. Carvalho, *et al.* *Science* **328**, 228-231 (2010).
- 8) M. Fulde, F. Sommer, B. Chassaing, *et al.* *Nature* **560**, 489-493 (2018).
- 9) A. Everard, C. Belzer, L. Geurts, *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **110**, 9066-9071 (2013).
- 10) H. Plovier, A. Everard, C. Druart, *et al.* *Nat. Med.* **23**, 107-113 (2017).
- 11) M. Bodogai, J. O'Connell, K. Kim K, *et al.* *Sci. Transl. Med.* **10**, eaat4271 (2018).
- 12) C. B. Newgard, J. An, J. R. Bain, *et al.* *Cell Metab.* **9**, 311-326 (2009).
- 13) H. K. Pedersen, V. Gudmundsdottir, H. B. Nielsen, *et al.* *Nature* **535**, 376-381 (2016).
- 14) P. Kovatcheva-Datchary, A. Nilsson, R. Akrami, *et al.* *Cell Metab.* **22**, 971-982 (2015).
- 15) L. Laurans, N. Venteclef, Y. Haddad, *et al.* *Nat. Med.* **24**, 1113-1120 (2018).

- 16) A. Koh, A. Molinaro, M. Ståhlman, *et al.* *Cell* **175**, 947-961 (2018).
- 17) A. Vrieze, C. Out, S. Fuentes, *J. Hepatol.* **60**, 824-831 (2014).
- 18) I. Cho I, S. Yamanishi, L. Cox, *et al.* *Nature* **488**, 621-626 (2012).
- 19) A. Zarrinpar, A. Chaix, Z. Z. Xu, *et al.* *Nat. Commun.* **9**, 2872 (2018).
- 20) S. Leclercq, F. M. Mian, A. M. Stanis, *et al.* *Nat. Commun.* **8**, 15062 (2017).
- 21) F. De Filippis, N. Pellegrini, L. Vannini, *et al.* *Gut* **65**, 1812-1821 (2016).
- 22) R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison, *et al.* *Nat Med.* **19**, 576-585 (2013).
- 23) L. A. David, C. F. Maurice, R. N. Carmody, *et al.* *Nature* **505**, 559-563 (2014).
- 24) R. Caesar, V. Tremaroli, P. Kovatcheva-Datchary, *et al.* *Cell Metab.* **22**, 658-668 (2015).
- 25) S. Kishino, M. Takeuchi, S. B. Park, *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **110**, 17808-17813 (2013).
- 26) J. Miyamoto, T. Mizukure, S. B. Park, *et al.* *J. Biol. Chem.* **290**, 2902-2918 (2015).
- 27) H. Kaikiri, J. Miyamoto, T. Kawakami, *et al.* *Int. J. Food Sci. Nutr.* **68**, 941-951 (2017).
- 28) P. Bergamo, D. Luongo, J. Miyamoto, *et al.* *J. Funct. Foods* **11**, 192-202 (2014).
- 29) H. Matsui, T. Takahashi, S. Y. Murayama, *et al.* *Helicobacter* **22**, e12430 (2017).
- 30) M. Yamada, N. Takahashi, Y. Matsuda, *et al.* *Sci. Rep.* **8**, 9008 (2018).
- 31) S. Ikeguchi, Y. Izumi, N. Kitamura, *et al.* *J. Pharmacol. Sci.* **138**, 9-15 (2018).
- 32) T. Goto, Y. I. Kim, T. Furuzono, *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **459**, 597-603 (2015).
- 33) M. Kim, T. Furuzono, K. Yamakuni, *et al.* *FASEB J.* **31**, 5036-5048 (2017).
- 34) H. Furumoto, T. Nanthirudjanar, T. Kume T, *et al.* *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **296**, 1-9 (2016).
- 35) R. Ohue-Kitano, Y. Yasuoka, T. Goto, *et al.* *FASEB J.* **32**, 304-318 (2018).
- 36) T. Hira, S. Ogasawara, A. Yahagi, *et al.* *Mol. Nutr. Food Res.* **62**, e1800146 (2018).
- 37) J. Miyamoto, S. Hasegawa, M. Kasubuchi, *et al.* *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 450 (2016).
- 38) Y. Itoh, Y. Kawamata, M. Harada, *et al.* *Nature* **422**, 173-176 (2003).
- 39) S. Edfalk, P. Steneberg, H. Edlund, *Diabetes* **57**, 2280-2287 (2008).
- 40) T. Nagatake, Y. Shiogama, A. Inoue, *et al.* *J. Allergy Clin. Immunol.* **142**, 470-484 (2018).
- 41) D. Y. Oh, S. Talukdar, E. J. Bae, *et al.* *Cell* **142**, 687-698 (2010).
- 42) D. Y. Oh, E. Walenta, T. E. Akiyama, *et al.* *Nat. Med.* **20**, 942-947 (2014).
- 43) A. Ichimura, A. Hirasawa, O. Poulain-Godefroy, *et al.* *Nature* **483**, 350-354 (2012).