

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09350

研究課題名(和文) 消化管ホルモン受容体相互関連および機能発現機構の解析

研究課題名(英文) Study of molecular basis of motilin and growth hormone secretagogue receptor

研究代表者

松浦 文三 (Matsuura, Bunzo)

愛媛大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：80284420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：モチリンおよびエリスロマイシンはモチリン受容体に結合し、グレリンはgrowth hormone secretagogue (GHS)受容体に結合し、消化管運動機能調節に重要な役割を果たす。モチリン受容体発現CHO細胞を用い、モチリン刺激とエリスロマイシン刺激による脱感作の差に、PKA、GRK、PKC、b-arrestin、ubiquitinは関与しないことを明らかにした。またヒトモチリン受容体トランスジェニック(TG)マウスでのモチリン受容体アゴニスト刺激では平滑筋直接作用と迷走神経を介する作用の両方が存在すること、モチリン系とグレリン系は相補的な作用であること、を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

モチリン受容体アゴニストが、種々の疾患や薬物による消化管運動機能障害を改善することから、現在モチリン受容体アゴニストとして臨床使用が可能なエリスロマイシン治療の有用性が確立された。またモチリン受容体TGマウスは、消化管運動機能改善物質のスクリーニングに有用なシステムであることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Motilin, erythromycin and ghrelin are important endogenous regulators of gastrointestinal motor function, mediated by the class A G protein-coupled motilin receptor (MLNR) and growth hormone secretagogue receptor (GHSR). We have clarified pre-stimulation with motilin induces desensitization of MLNR, while that with erythromycin or other macrolides do not. We also have clarified the level of acyl-ghrelin is significantly attenuated by MLNR agonist administration in MLNR transgenic mice.

研究分野：消化器病学

キーワード：モチリン受容体 グレリン受容体 受容体活性化機構 受容体脱感作機構 トランスジェニックマウス  
脳-消化管関連

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病や化学療法などに伴う消化管運動機能異常は重要な臨床課題の一つであり、モチリン受容体やグレリン受容体(GHS 受容体)作動性物質の開発およびその臨床応用が期待されている。申請者は、両受容体におけるリガンド結合の分子機構、モチリン受容体におけるモチリン(ペプチド)とマクロライド(非ペプチド)の脱感作の差、ヒトモチリン受容体トランスジェニック(TG)マウスを用いた両受容体の生理作用、を明らかにしてきた。しかしながら、モチリン受容体、GHS 受容体の G 蛋白結合様式や脱感作機構、リガンド結合時の構造変化、さらには *in vivo* における両受容体の中枢神経系と消化管運動との関連、糖尿病や薬物使用時の機能変化、に関しては不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

- (1) モチリン受容体の脱感作機構を、細胞内の PKA, GRK, PKC, b-arrestin, ubiquitin の差から明らかにする。
- (2) ヒトモチリン受容体 TG マウスを用いて、モチリン受容体、GHS 受容体アゴニストの末梢・中枢投与時の食行動、活動性、消化管運動を解析し、両受容体の相互関連を明らかにするとともに、糖尿病やオピオイド・5-HT 受容体作動薬時のモチリン受容体アゴニストの効果を明らかにする。

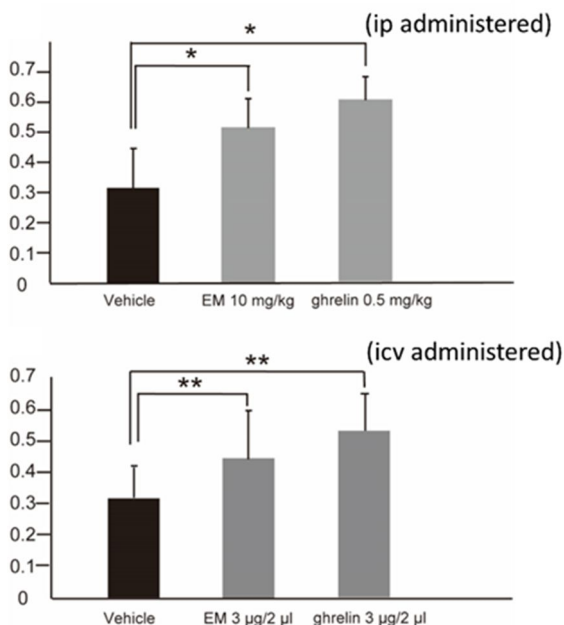
### 3. 研究の方法

- (1) モチリン受容体脱感作機構の解析  
Halo-tagged モチリン受容体発現 CHO 細胞をアゴニストで刺激後の細胞 lysate を Halo-link レジンで免疫沈降後 anti-ubiquitin 抗体で blotting し、ubiquitin の差を解析する。  
GRK, PKC, b-arrestin の過剰発現系、発現抑制系を用いて、シグナル伝達の差を解析する。  
PKA 活性化剤、PKA 抑制剤を用いて、シグナル伝達の差を解析する。
- (2) ヒトモチリン受容体 TG マウスを用いたモチリン系、グレリン系の生理作用の解析  
アゴニストの末梢投与および中枢投与時に、アトロピン、テトロドトキシン添加の有無で、胃運動を解析する。  
薬物による胃運動障害時にアゴニスト投与し、胃運動の改善度を解析する。  
モチリン受容体アゴニスト投与による血中及び組織中のグレリンの変化を解析する。

### 4. 研究成果

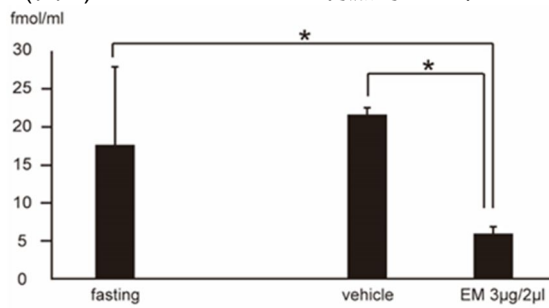
- (1) モチリン受容体脱感作機構の解析  
モチリンおよびエリスロマイシン刺激による ubiquitin の差はみられなかった。  
GRK, PKC, b-arrestin の過剰発現系、発現抑制系を用いてモチリンおよびエリスロマイシン刺激によるシグナル伝達をリン酸化 Erk で解析した結果、差はみられなかった。  
PKA 活性化剤、阻害剤存在下に細胞内 Ca 反応を用いた両者の脱感作の差はみられなかった。
- (2) ヒトモチリン受容体 TG マウスでの解析  
モチリン受容体アゴニストは直接平滑筋作用と迷走神経を介する作用の両方が存在し(図 1)、アトロピン、テトロドトキシン末梢投与添加では胃運動は抑制されなかった。

(図 1) エリスロマイシン、グレリン刺激による胃排泄能の変化



オピオイド、5-HT 受容体作動性薬剤誘発の消化管運動障害を、エリスロマイシンが改善した。モチリン受容体アゴニスト投与により、血中および胃組織中のグレリンが減少した(図 2)。

(図 2) エリスロマイシン刺激時の血中グレリンの変化



以上の結果から、現在モチリン受容体アゴニストとして臨床使用が可能なエリスロマイシンによる消化管運動障害治療の有用性が確立された。また本 TG マウスは、消化管運動機能改善物質のスクリーニングに有用なシステムであることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Konishi Kanako, Miyake Teruki, Furukawa Shinya, Senba Hidenori, Kanzaki Sayaka, Nakaguchi Hironobu, Yukimoto Atsushi, Nakamura Yoshiko, Watanabe Takao, Koizumi Yohei, Yoshida Osamu, Tokumoto Yoshio, Hirooka Masashi, Kumagi Teru, Abe Masanori, Matsuura Bunzo, Hiasa Yoichi	4. 巻 299
2. 論文標題 Advanced fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis affects the significance of lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Shinichi, Takahashi Aoi, Shindo Mai, Yoshida Ayano, Kawamura Tomoe, Matsumoto Kenjiro, Matsuura Bunzo	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterization of the gastric motility response to human motilin and erythromycin in human motilin receptor-expressing transgenic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0205939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205939	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Tomoe, Matsuura Bunzo, Miyake Teruki, Abe Masanori, Ikeda Yoshiou, Hiasa Yoichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of Motilin Receptor Agonists and Ghrelin in Human motilin receptor Transgenic Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20071521	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Yoshiko, Abe Masanori, Kawasaki Keitarou, Miyake Teruki, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Hirooka Masashi, Matsuura Bunzo, Hiasa Yoichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Depletion of B cell-activating factor attenuates hepatic fat accumulation in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37403-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi Yohei, Hirooka Masashi, Hiraoka Atsushi, Ochi Hironori, Tanaka Takaaki, Yukimoto Atsushi, Imai Yuusuke, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Miyake Teruki, Matsuura Bunzo, Michitaka Kojiro, Joko Kouji, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Lenvatinib-induced thyroid abnormalities in unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 787-792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/encocrj.EJ19-0140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyuchi Shozo, Miyake Teruki, Miyazaki Masumi, Eguchi Toru, Niiya Tetsuji, Yamamoto Shin, Senba Hidenori, Furukawa Shinya, Matsuura Bunzo, Hiasa Yoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Insulin like growth factor 1 is inversely associated with liver fibrotic markers in patients with type2 diabetes mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1083-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Eiji, Furukawa Shinya, Sakai Takenori, Niiya Tetsuji, Miyaoka Hiroaki, Miyake Teruki, Yamamoto Shin, Senba Hidenori, Yamamoto Yasunori, Arimitsu Eiji, Yagi Sen, Utsunomiya Hiroki, Tanaka Keiko, Ikeda Yoshio, Matsuura Bunzo, Miyake Yoshihiro, Hiasa Yoichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Eating Behaviours and Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Japanese Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Dogo Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Diabetes	6. 最初と最後の頁 308-312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcjd.2017.07.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Teruki, Yoshida Sakiko, Furukawa Shinya, Sakai Takenori, Tada Fujimasa, Senba Hidenori, Yamamoto Shin, Koizumi Yohei, Yoshida Osamu, Hirooka Masashi, Kumagi Teru, Niiya Tetsuju, Miyaoka Hiroaki, Abe Masanori, Matsuura Bunzo, Hiasa Yoichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Ipragliflozin ameliorates liver damage in non-alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Open Medicine	6. 最初と最後の頁 402-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/med-2018-0059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyachi Shozo, Miyake Teruki, Miyazaki Masumi, Eguchi Toru, Niiya Tetsuji, Yamamoto Shin, Senba Hidenori, Furukawa Shinya, Matsuura Bunzo, Hiasa Yoichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Free testosterone concentration is inversely associated with markers of liver fibrosis in men with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1137-1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Utsunomiya Hiroki, Yamamoto Yasunori, Takeshita Eiji, Tokumoto Yoshio, Tada Fujimasa, Miyake Teruki, Hirooka Masashi, Abe Masanori, Kumagi Teru, Matsuura Bunzo, Ikeda Yoshio, Hiasa Yoichi	4. 巻 52
2. 論文標題 Upregulated absorption of dietary palmitic acids with changes in intestinal transporters in non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 940-954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-016-1298-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 松浦文三, 山本晋, 金本麻友美, 仙波英徳, 三宅映己, 古川慎哉, 阿部雅則, 渡部祐司, 日浅陽一
2. 発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を施行した糖尿病例の特徴
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波英徳, 山本晋, 松浦文三
2. 発表標題 Metabolic surgery後の肝脂肪量の変化についての検討
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦文三
2. 発表標題 糖尿病診療における最近の話題
3. 学会等名 第60回日本内科学会四国支部生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuura B, Senba H, Yamamoto S, Miyake T, Furukawa S, Watanabe Y, Hiasa Y
2. 発表標題 Intensive treatment for obesity at our hospital
3. 学会等名 21th European Congress of Endocrinology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦文三
2. 発表標題 肥満症の食事療法
3. 学会等名 日本肥満学会肥満症サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦文三, 利光久美子
2. 発表標題 病態栄養専門医の育成
3. 学会等名 第21回日本病態栄養学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤伸一, 高橋葵, 吉田彩乃, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 松浦文三
2. 発表標題 ヒトモチリン受容体トランスジェニックマウスにおける発現局在および胃運動性の解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuura B, Senba H, Yamamoto S, Miyake T, Hiasa Y, Koga S, Yoshida M, Watanabe Y
2. 発表標題 Intensive treatment for obesity at our hospital
3. 学会等名 Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuura B, Takano A, Kawamura T, Yamamoto S, Senba H, Miyake T, Furukawa S, Abe M, Hiasa Y
2. 発表標題 Desensitization of the human motilin receptor by motilin and motilides
3. 学会等名 20th European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato S, Takahashi A, Shindo M, Matsumoto K, Amagase K, Matsuura B
2. 発表標題 Human motilin receptor transgenic mice are useful for evaluation of motilin receptor agonists as gastric prokinetic drugs
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 松浦文三
2. 発表標題 肥満・肝疾患と栄養
3. 学会等名 日本肝臓学会市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅映己, 吉田理, 廣岡昌史, 竹下英次, 熊木天児, 阿部雅則, 松浦文三, 日浅陽一
2. 発表標題 食事中脂肪酸分画の違いが肝癌発症に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 JDDW 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuura B, Senba H, Yamamoto S, Miyake T, Furukawa S, Watanabe Y, Hiasa Y
2. 発表標題 Intensive treatment for obesity at our hospital
3. 学会等名 Asia Pacific Digestive Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦文三, 利光久美子
2. 発表標題 がん化学療法・放射線療法における食事摂取低下とその対策
3. 学会等名 第20回日本病態栄養学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有光英治, 前山一隆, 丹下和洋, 宇都宮大貴, 八木専, 山本安則, 竹下英次, 池田宜央, 松浦文三, 日浅陽一
2. 発表標題 創薬標的となる膜蛋白質受容体の発現と機能解析
3. 学会等名 第13回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsuura B, Kawamura T, Yamamoto S, Senba H, Miyake T, Furukawa S, Abe M, Hiasa Y
2. 発表標題 Desensitization of the human motilin receptor by motilin and motilides
3. 学会等名 5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松浦文三, 山本晋, 仙波英徳, 三宅映己, 神崎さやか, 古川慎哉, 利光久美子, 日浅陽一
2. 発表標題 当院における肥満症の集学的治療
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松浦文三
2. 発表標題 肥満の集学的治療 - 内科治療から外科治療まで
3. 学会等名 第32回日本消化器病学会四国支部生涯教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Utsunomiya H, Hanayama M, Yamamoto Y, Takeshita E, Tokumoto Y, Miyake T, Hirooka M, Kumagi T, Matsuura B, Abe M, Ikeda Y, Hiasa Y,
2. 発表標題 Increase of serum chylomicron triglyceride concentration associated with intestinal overproduction of chylomicron triglyceride in nonobese, nondiabetic and normolipidemic NASH patients
3. 学会等名 AASLD liver meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 松浦文三, 利光久美子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 77-82
3. 書名 日本病態栄養学会編: がん栄養療法ガイドブック2019 改訂第2版	

1. 著者名 松浦文三	4. 発行年 2017年
2. 出版社 フジメディカル出版	5. 総ページ数 82-85
3. 書名 稲垣暢也編: 高齢者における経口糖尿病薬の使い方	

1. 著者名 松浦文三	4. 発行年 2017年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 885-888
3. 書名 矢崎義雄編: 内科学第11版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛媛大学大学院医学系研究科 地域生活習慣病・内分泌学  
<https://www.m.ehime-u.ac.jp/course/地域生活習慣病・内分泌学/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	川村 智恵  (Kawamura Tomoe)	愛媛大学  (16301)	大学院生
研究協力者	中口 博允  (Nakaguchi Hironobu)	愛媛大学  (16301)	大学院生
研究協力者	高野 阿希子  (Takano Akiko)	愛媛大学  (16301)	技術補佐員
研究協力者	定岡 蘭  (Sadaoka Sono)	愛媛大学  (16301)	技術補佐員
研究協力者	ミラー  (Miller LJ)	メイヨークリニック	Professor