

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08333

研究課題名(和文)消化管ホルモン受容体活性化機構と相互連関

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) 3,300,000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、Golgi装置、GRK、b-arrestinが関与する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)マウスのCRH不安モデルで、モチリン受容体、GHS受容体アゴニスト刺激で胃運動が改善す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

モチリン受容体におけるエリスロマイシン刺激では、細胞内GRK、b-arrestinの作用により脱感作が生じにくい。そのため、種々の病態における消化管運動機能異常の改善に有用であることが確立された。

研究成果の概要(英文)：Motilin, erythromycin and ghrelin are important 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 does not. Intracellular GRK and b-arrestin are found to be involved in differences of the desensitization. We also have clarified gastric motility in anxiety model of MLNR transgenic mice is improved by MLNR agonist.

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 モチリン エリスロマイシン グレリン 受容体脱感作 トランスジェニックマウス 脳-腸相関

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、研究者個人に帰属します。

## 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、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、受容体の細胞内 trafficking および細胞内の GRK, b-arrestin, ubiquitin 等の molecule 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、ストレス病態, CRH を用いた不安状態における中枢と消化管, 両受容体の相互関連を明らかにする。

### 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, 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。

#### (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

CRH 誘発不安モデルマウスでの胃運動を解析する。

モチリン受容体アゴニスト, GHS 受容体アゴニストを投与し, 胃運動の改善度を解析する。

### 4. 研究成果

#### (1) モチリン受容体脱感作機構の解析

モチリン受容体におけるモチリン刺激ではエリスロマイシン刺激に比して、受容体が細胞内へ移行した後、長期に Golgi 装置に留まり細胞膜への再表出が遅れるために脱感作が生じることが明らかとなった(図 1, 2)。

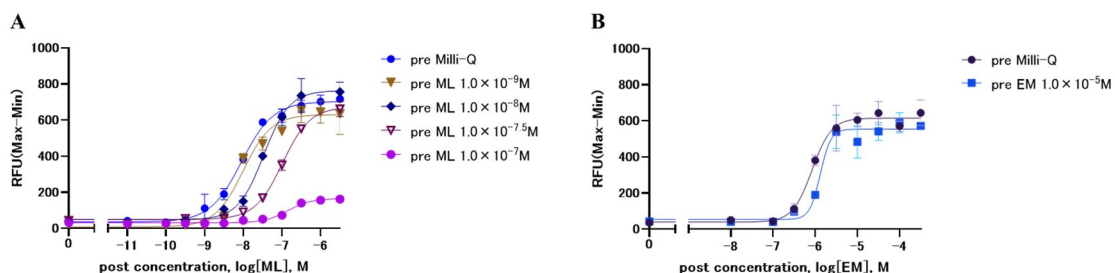
Golgi 装置での停滞の差に GRK, b-arrestin が関与していることが明らかとなった。

#### (2) ヒトモチリン受容体 TG マウスを用いた不安時における消化管運動異常の解析とその治療

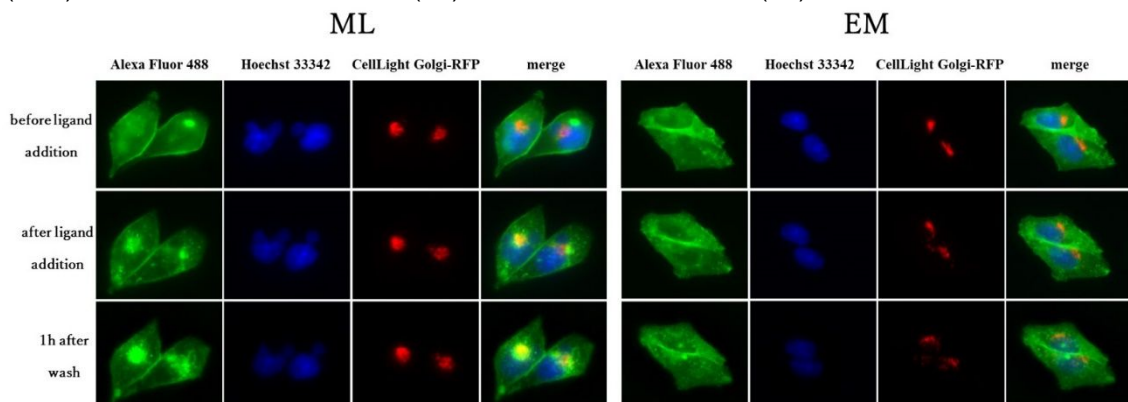
CRH 誘発不安モデルマウスでは胃運動障害がみられた。

CRH 誘発不安モデルマウスの胃運動障害は、モチリン受容体アゴニスト, GHS 受容体アゴニスト投与で改善した。

(図 1) モチリン受容体のモチリン(ML)およびエリスロマイシン(EM)連続刺激時の細胞内 Ca 反応 (脱感作)



(図 2) モチリン受容体のモチリン(ML)およびエリスロマイシン(EM)刺激時の細胞内移行



以上の結果から，モチリン受容体におけるエリスロマイシン刺激では，細胞内 GRK，b-arrestin の作用により脱感作が生じにくいいため，種々の病態における消化管運動機能異常の改善に有用であることが確立された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Miyake T, Matsuura B, Furukawa S, Ishihara T, Yoshida O, Miyazaki M, Watanebe K, Shiomi A, Nakaguchi H, Yamamoto Y, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Takeshita E, Kumagi T, Abe M, Ikeda Y, Iwata T, Hiasa Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Fatty liver with metabolic disorder, such as metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, indicates high risk for developing diabetes mellitus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1245-1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13772	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 T, Furukawa S, Matsuura B, Yoshida O, Miyazaki M, Shiomi A, Kanzaki S, Nakaguchi H, Sunago K, Nakamura Y, Imai Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Kumagi T, Abe M, Hiasa Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Plasma fatty acid composition is associated with histological findings of nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10102540	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 Tange K, Yagi S, Takeshita E, Abe M, Yamamoto Y, Tomida H, Kawamura T, Hanayama M, Matsuura B, Ikeda Y, Hiasa Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Oral administration of human carbonic anhydrase I suppresses colitis in a murine inflammatory bowel disease model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22455-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 Miyake Y, Tanaka K, Nagata C, Senba H, Hasebe Y, Miyata T, Higaki T, Kimura E, Matsuura B, Kawamoto R	4. 巻 -
2. 論文標題 Fish and polyunsaturated fatty acid intake and carotid intima-media thickness in Japan: the Aikai Cohort Study in Yawatahama, Uchiko, Seiyō, and Ainan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63781	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 Kumon H, Miyake Y, Yoshino Y, Iga JI, Tanaka K, Senba H, Kimura E, Higaki T, Matsuura B, Kawamoto R, Ueno S	4. 巻 46
2. 論文標題 Functional AGXT2 SNP rs37369 variant is a risk factor for diabetes mellitus: Baseline data from the Aikai Cohort Study in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Can J Diabetes	6. 最初と最後の頁 829-834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcjd.2022.06.004	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 Nobori J, Miyake Y, Tanaka K, Senba H, Okada M, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Matsuura B, Hato N	4. 巻 102
2. 論文標題 Relationship between hearing loss and prevalence of depressive symptoms in Japan: Baseline data from the Aikai Cohort study in Yawatahama and Uchiko.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriatr	6. 最初と最後の頁 104735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2022.104735	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 T, Miyazaki M, Yoshida O, Kanzaki S, Nakaguchi H, Nakamura Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Furukawa S, Takeshita E, Kumagi T, Ikeda Y, Abe M, Toshimitsu K, Matsuura B, Hiasa Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Relationship between body composition and the histology of non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-021-01748-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 Miyake T, Matsuura B, Furukawa S, Yoshida O, Hirooka M, Kumagi T, Ishihara T, Kanzaki S, Nakaguchi H, Miyazaki M, Nakamura Y, Yamamoto Y, Koizumi Y, Tokumoto Y, Takeshita E, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Hiasa Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for glucose intolerance onset in men regardless of alanine aminotransferase status.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1890-1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13548.	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 Y, Tanaka K, Senba H, Hasebe Y, Miyata T, Higaki T, Kimura E, Matsuura B, Kawamoto R	4. 巻 26
2. 論文標題 Education and household income and carotid intima-media thickness in Japan: baseline data from the Aikai Cohort Study in Yawatahama, Uchiko, Seiyō, and Ainan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med	6. 最初と最後の頁 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-021-01011-6.	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 -

1. 著者名 Tanaka K, Okada M, Kato H, Utsunomiya H, Senba H, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Matsuura B, Hato N, Miyake Y	4. 巻 97
2. 論文標題 Higher number of teeth is associated with decreased prevalence of hearing impairment in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriatr	6. 最初と最後の頁 104502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2021.104502.	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 Hanayama M, Yamamoto Y, Utsunomiya H, Yoshida O, Liu S, Mogi M, Matsuura B, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y	4. 巻 11
2. 論文標題 The mechanism of increased intestinal palmitic acid absorption and its impact on hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92790-z.	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 Inoue A, Kohno S, Ohnishi T, Nishida N, Suehiro S, Nakamura Y, Matsumoto S, Nishikawa M, Ozaki S, Shigekawa S, Watanabe H, Senba H, Nakaguchi H, Taniwaki M, Matsuura B, Kitazawa R, Kunieda T	4. 巻 44
2. 論文標題 Tricks and traps of ICG endoscopy for effectively applying endoscopic transsphenoidal surgery to pituitary adenoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosurg Rev	6. 最初と最後の頁 2133-2143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-020-01382-4.	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 松浦文三	4. 巻 38
2. 論文標題 アルカリフォスファターゼ(ALP)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松浦文三	4. 巻 38
2. 論文標題 血中ACTH値, コルチゾール値の読み方	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Konishi K, Miyake T, Furukawa S, Senba H, Kanzaki S, Nakaguchi H, Yukimoto A, Nakamura Y, Watanabe T, Koizumi Y, Yoshida O, Tokumoto Y, Hirooka M, Kumagi T, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirooka M, Koizumi Y, Tanaka T, Nakamura Y, Sunago K, Yukimoto A, Watanabe T, Yoshida O, Miyake T, Tokumoto Y, Matsuura B, Abe M, Hiasa Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Treatment on the spleen prevents the progression of secondary sarcopenia in patients with liver cirrhosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HepatoI Commun	6. 最初と最後の頁 1812-1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1604	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 松浦文三, 仙波英徳, 日浅陽一	4. 巻 39
2. 論文標題 愛媛県下の糖尿病性腎臓病重症化予防の取り組み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 愛媛医学	6. 最初と最後の頁 59-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 山本安則, 古川慎哉, 白石佳奈, 橋本悠, 丹下洋和, 富田英臣, 竹下英次, 池田宜央, 松浦文三, 日浅陽一
2. 発表標題 若年層における運動習慣の頻度, 強度, パートナーを伴う運動習慣は, 機能性ディスぺプシアと負の関連にある
3. 学会等名 第18回日本消化管学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松浦文三, 三宅映己, 日浅陽一
2. 発表標題 腹腔鏡下スリープ状胃切除術が有効な糖尿病例の検討
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松浦文三, 中口博允, 神崎さやか, 三宅映己, 古川慎哉, 仙波英徳, 原泰彦, 稲田暢, 藤堂裕彦, 吉田直彦, 上田晃久, 新谷哲司, 扇喜真紀, 宮内省蔵, 南尚佳, 酒井武則, 川本龍一, 菊池良夫, 武市佳己, 宮岡弘明
2. 発表標題 愛媛県における糖尿病性腎臓病重症化予防の取り組み
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 松浦文三，中口博允，神崎さやか，宮崎万純，塩見亮人，越智拓哉，村上慶匡，三宅映己，古川慎哉，日浅陽一，古賀繁宏，吉田素平，渡部祐司
2. 発表標題 減量/代謝改善手術を選択した超高度肥満例の特徴
3. 学会等名 第40回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuura B, Senba H, Kanzaki S, Nakaguchi H, Miyazaki M, Watanabe K, Miyake T, Furukawa S, Hiasa Y
2. 発表標題 Outcome of intensive treatment for obesity at our hospital
3. 学会等名 23rd European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuura B, Senba H, Nakaguchi H, Miyazaki M, Watanabe K, Miyake T, Furukawa S, Hiasa Y
2. 発表標題 Outcome of intensive treatment for obesity at our hospital
3. 学会等名 UEG Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyake T, Yoshida O, Abe M, Miyazaki M, Nakaguchi H, Yukimoto A, Watanabe T, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Matsuura B, Hiasa Y
2. 発表標題 Trans-fatty acids exacerbate fat deposition in the liver and reduce fat accumulation in the visceral adipose tissue by upregulating GPAM which regulates TG release from the liver
3. 学会等名 AASLD 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川村智恵, 松浦文三, 日浅陽一
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を用いてのモチリン受容体アゴニストとグレリンの作用発現に関する研究
3. 学会等名 JDDW 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A reImatsuura B, Kawamura T, Nakaguchi H, Kanzaki S, Senba H, Miyake T, Furukawa S, Hiasa Y
2. 発表標題 A relationship between motilin and ghrelin in human motilin receptor transgenic mice
3. 学会等名 European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松浦文三
2. 発表標題 肥満症の病態と治療
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会四国支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本病態栄養学会編	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 338
3. 書名 病態栄養専門医テキスト(第3版)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

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

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	中口 博允  (Nakaguchi Hironobu)	愛媛大学・大学院生	
研究協力者	鈴木 瞳  (Suzuki Hitomi)	愛媛大学・技術補佐員	
研究協力者	ミラー  (Miller LJ)	メイヨークリニック・教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	Mayo Clinic Arizona		