

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11600

研究課題名(和文) ケトン体受容体を介したメタボリックシグナルに基づく新規エネルギー代謝調節機構

研究課題名(英文) The role of ketone body receptor in metabolic homeostasis

研究代表者

北野 隆司(大植隆司)(Ohue-Kitano, Ryuji)

京都大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：90791583

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)：肥満症・代謝性疾患などの生活習慣病に対する治療法として食事療法は最も基本的かつ実践可能なアプローチである。近年、食事療法の多様性の一環として、ケトン食(低炭水化物高脂肪食)や中鎖脂肪酸食などが再評価されている。本研究では、ケトン体及びケトン体産生への関与が示唆される中鎖脂肪酸に着目し、それらの生体内受容体(GPCR)を介した栄養シグナルに基づくエネルギー代謝制御の新規分子作用機序を検証した。その結果、中鎖脂肪酸は中鎖脂肪酸受容体を介して、糖・エネルギー代謝調節作用や肝臓の栄養免疫学的な機能制御に寄与する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、ケトン体や中鎖脂肪酸によるエネルギー代謝恒常性維持に関して、その詳細な分子作用機序の全容解明には至っていなかった。特に、中鎖脂肪酸は、血中濃度が極めて低値であることから、生体内における生理的意義は不明であった。本研究により、中鎖脂肪酸は、中鎖脂肪酸受容体を介した糖・エネルギー代謝調節への寄与に加えて、代謝性疾患における肝臓での免疫代謝制御とその病態生理学的意義が明らかになった。今後、中鎖脂肪酸受容体を標的とした新規治療薬創出だけでなく、中鎖脂肪酸を含む機能性食品の開発を通じて、代謝性疾患の新たな予防・治療戦略の確立へと繋がる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Dietary therapy is the most fundamental and practical approach for the treatment of lifestyle diseases such as obesity and metabolic disorders. In recent years, ketogenic diets (low-carbohydrate, high-fat diets) and medium-chain triglyceride diets have been re-evaluated as part of the diversity in dietary therapy. In this study, we investigated a novel molecular mechanism of metabolic regulation based on nutritional signaling mediated by G protein-coupled receptors (GPCRs) that recognize ketone bodies and medium-chain fatty acids involved in ketone body production. As a result, we found potential contributions of medium-chain fatty acids, recognized through medium-chain fatty acid receptors, to the regulation of glucose and energy metabolism and the nutritional immunological control of the liver.

研究分野：内分泌・代謝学

キーワード：GPCR 代謝性疾患 ケトン体

1. 研究開始当初の背景

肥満症・代謝性疾患などの生活習慣病に対する治療法として食事療法は最も基本的かつ実践可能なアプローチである。近年、食事療法の多様性の一環として、ケトン食(低炭水化物高脂肪食)や中鎖脂肪酸食などのケトジェニック食あるいは断続的断食に代表される擬似絶食療法が再評価されている。ケトジェニック食は、生体内においてケトン体の高産生を誘引する食事組成となっており、ケトン体を介した生理調節機能を背景として栄養生理学的な観点から臨床応用が期待されている。ところが、生体に及ぼす影響についての多くが事象論に留まっており、ケトジェニック環境下におけるケトン体の認識機構とそれに続く機能発現を含めたエネルギー代謝制御に関する詳細な分子機序は明らかにされていない。

糖質を正常に利用できないケトジェニック環境下、肝臓で脂肪酸から産生されたケトン体は、脳を中心に各組織でエネルギー源として利用されることから、生体内のエネルギー恒常性維持の観点より、極めて重要な物質である。なかでも、 β -ヒドロキシ酪酸(β -hydroxybutyric acid, β -HB)及びアセト酢酸(acetoacetic acid, AcAc)はエネルギー基質として利用される主要なケトン体であるが、近年、これらが単なる代替エネルギー源としてだけではなく、様々な細胞内プロセスに関与するシグナル分子として作用する可能性が明らかになってきた。その機能発現を担う生体内の受容体として、Gタンパク質共役受容体(G protein-coupled receptor, GPCR)が示唆されている。我々のこれまでの検討から、飢餓状態では、生体内で高産生された β -HBが、GPCRのうち短鎖脂肪酸受容体(Free fatty acid receptor, FFAR)として同定されたGPR41/FFAR3にアンタゴニストとして作用することで、エネルギー消費の抑制に関与することが示唆された(PNAS, 2011)。一方、AcAcを認識するGPCRの存在は長らく不明であったが、2019年、我々はGPR41と同様にFFARである脂肪組織のGPR43/FFAR2が、生体内の栄養環境に応じてAcAcを内因性リガンドとして認識することを見出した(PNAS, 2019)。さらに我々は、ケトジェニック環境下、AcAc-GPR43シグナルが脂肪組織での脂肪分解を促進することで、脂質代謝の調節に寄与することを実証した(PNAS, 2019)。このように、従来、栄養素センサーとして同定されていたFFARは、生体内のエネルギーバランス・栄養環境に応じて、短鎖脂肪酸とケトン体とを緻密かつ適切に認識することで全身のエネルギー代謝制御に影響を及ぼす可能性が推察される。

そこで本研究では、ケトジェニック環境下でのエネルギー代謝調節に関する詳細な分子基盤を明らかにする一環として、生体内の栄養環境に応じて適確なりガンド認識を司るエネルギーセンサーとしてのGPCR/FFARに着目し、ケトジェニック環境下におけるエネルギー代謝恒常性維持機構の解明を目指す。

2. 研究の目的

絶食療法やケトン食摂取等の擬似絶食療法は、その独自性や特殊性から薬物治療と異なる代替療法として、肥満症や糖尿病などの代謝性疾患への予防・改善効果が期待されている。ケトジェニック環境の有用性は、1900年代前半から、てんかん治療の分野で注目され、GLUT1欠損症候群やPDH欠損症患者の標準治療となって以降、各種神経疾患に加え、現在では、がん治療に寄与する可能性が示唆されている。それらの作用機序として、神経保護作用に関しては、AcAcのVGLUT(vesicular glutamate transporters)への作用や β -HBによるHDAC(histone deacetylase)阻害を介したエピゲノム制御(Neuron, 2010; J Mol Biol, 2004)、抗がん作用に関しては、ケトン体をアジュバンド様分子として利用することによるがん細胞特異的な解糖系の制御機構等が示唆されている(Front Mol Neurosci, 2016)。このようにケトン体の多面的な生理調節作用が注目されているが、エネルギー代謝調節機構を含めてGPCRを介した作用機序に関する報告は少ないのが現状である。

我々は、 β -HBあるいはAcAcがそれぞれGPR41あるいはGPR43を介して、全身性のエネルギー代謝調節に寄与する基礎的知見を世界に先駆けて見出してきた(PNAS, 2011; PNAS, 2019)。ところが、現状では、各代謝関連臓器における個別の受容体の機能解析に留まっており、統合的理解には至っていない。そこで本研究では、ケトジェニック環境下、GPCR/FFARによる食由来脂肪酸及びケトン体の受諾・応答機構に基づいたエネルギー代謝制御に関する新規の分子機序を解明することで、肥満症・代謝性疾患におけるエネルギーセンサーとしてのGPCR/FFARの病態生理学的意義の解明を目的とする。

3. 研究の方法

ケトジェニック環境下におけるGPCR/FFARの機能的意義を解明する一環として、各種モデルマウスを対象に、様々なケトジェニック条件下における代謝表現型を相互に比較検討した。食餌飼料を用いたケトジェニック環境の作出モデルのうち、中鎖脂肪酸食は、飼料中脂肪の構成脂肪酸が中鎖脂肪酸であり、食餌摂取後に肝臓へと吸収された中鎖脂肪酸が速やかに代謝されることで、生体内におけるケトン体の高産生に寄与する可能性が示唆されている。したがって、ケトン体による代謝機能調節機構を明らかにする上で、中鎖脂肪酸食は最適な試験食の一つであると判断し、動物試験に用いた。中鎖脂肪酸食負荷に伴う各種代謝表現型の変動解析を実施した

結果、ケトン体に加えて、中鎖脂肪酸もまた中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介して、抗肥満・代謝改善作用を発揮する可能性に加えて、代謝性疾患に関与する可能性が示唆された。

したがって、本研究では、生体内でのシグナル分子としてのケトン体に加えて中鎖脂肪酸へも解析対象を広げることで、GPCR/FFAR を介した栄養シグナルによる代謝機能制御の新たな分子作用機序の解明を試みた。野生型および *Gpr84* 遺伝子欠損マウスを対象とした高脂肪食負荷に伴う食餌誘導肥満モデルにて GPR84 が代謝表現型に及ぼす影響を網羅的に評価した。また、GPR84 を介した代謝制御機構をより詳細に検討するために、GPR84 安定発現細胞株にて、内因性中鎖脂肪酸の GPR84 への親和性を評価するとともに、動物試験により得られた知見に関して、それらの詳細な分子作用機序を各種培養細胞を用いて検討した。

4. 研究成果

これまで、ケトン体や中鎖脂肪酸によるエネルギー代謝恒常性維持に関して、その詳細な分子作用機序の全容解明には至っていなかった。本研究により、ケトン体産生に関与する中鎖脂肪酸もまた、中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介してそれ自身が糖・エネルギー代謝調節に寄与することが明らかになった。それらの作用機序として中鎖脂肪酸は消化管に発現する GPR84 を介して腸管ホルモンの GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 分泌を促進することで、糖代謝改善に寄与することを動物試験及び細胞実験から見出した (Front Nutr, 2022)。

加えて、「中鎖脂肪酸 - GPR84」シグナルが過食・高脂肪食摂取により誘導される脂肪毒性からの肝機能保護に寄与する可能性を明らかにした (JCI Insight, 2023)。肥満などの代謝性疾患は脂肪肝を生じ、その一部は肝炎の進行に伴い、肝硬変・肝がんへと移行することが知られている。ところが、その正確な進展機序は不明であり、現在までに有効な治療法は確立されていない。加えて、GPR84 は中鎖脂肪酸の受容体として知られているものの、内因性中鎖脂肪酸の血中濃度が極めて低値であることから、これまで生体内における生理的意義は不明であった。本研究結果から、高脂肪食摂取に伴い肝臓では中鎖脂肪酸が局所的に高産生され、なかでもカプリン酸 (デカン酸, C10:0) が GPR84 へ最も強い親和性を示す一方で、同じ中鎖脂肪酸であるカプリル酸 (オクタン酸 C8:0) については、GPR84 には結合しないという、GPR84 への親和性に関する中鎖脂肪酸の特異性を明らかにした。さらに、肝臓での中鎖脂肪酸の産生機序に関しては、RNAseq 解析 (網羅的遺伝子発現解析) から高脂肪食負荷に伴う β 酸化の活性調節機構に依存する可能性が示唆された。また、高脂肪食摂取に伴い高産生された中鎖脂肪酸のうち特にカプリン酸 (C10:0) が、肝マクロファージの GPR84 に作用することで、高脂肪食由来長鎖脂肪酸により惹起された過剰な炎症応答を抑制し、脂肪肝から進展する肝臓の炎症とそれに伴う肝線維化の減弱に寄与することを見出した。実際に、非アルコール性脂肪肝モデルマウスを対象とした動物試験の結果、カプリン酸 (C10:0) を構成脂肪酸とする中鎖脂肪酸油の食餌補充、あるいは GPR84 作動剤投与の結果、非アルコール性脂肪肝への進展が著しく抑制されることが観察された (JCI Insight, 2023)。

本研究結果は、中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を標的とした代謝性疾患に対する新規治療薬創出を可能にするだけでなく、中鎖脂肪酸を含む機能性食品の開発を通じて、肥満症や 2 型糖尿病などを含む代謝性疾患の新たな予防・治療戦略の確立へと繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ohue-Kitano R, Nonaka H, Nishida A, Masujima Y, Takahashi D, Ikeda T, Uwamizu A, Tanaka M, Kohjima M, Igarashi M, Katoh H, Tanaka T, Inoue A, Suganami T, Hase K, Ogawa Y, Aoki J, Kimura I.	4. 巻 8
2. 論文標題 Medium-chain fatty acids suppress lipotoxicity-induced hepatic fibrosis via the immunomodulating receptor GPR84.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e165469
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.165469	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 塩野 勝之、北野（大植）隆司、木村 郁夫	4. 巻 92
2. 論文標題 ケトン体の新たな受容体の発見の意義	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 77-83
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 Nonaka H, Ohue-Kitano R, Masujima Y, Igarashi M, Kimura I.	4. 巻 9
2. 論文標題 Dietary Medium-chain triglyceride decanoate affects glucose homeostasis through GPR84-mediated GLP-1 secretion in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 848450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnut.2022.848450	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 北野（大植）隆司、西田 朱里、木村 郁夫	4. 巻 276
2. 論文標題 ケトン体受容体による生体機能制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1098-1103
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 大植 隆司、加藤 裕教、木村 郁夫	4. 巻 39
2. 論文標題 腸内細菌と肥満症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学(増刊号)	6. 最初と最後の頁 188-194
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 西田 朱里、宮本 潤基、大植 隆司、木村 郁夫	4. 巻 38
2. 論文標題 低炭水化物食における分子栄養メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 79-83
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 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 西田 朱里、池田 貴子、北野(大植)隆司、木村 郁夫
2. 発表標題 ケトジェニック環境下におけるGPR109Aの機能解析
3. 学会等名 第40回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大植 隆司、野仲 葉月、増島 侑紀、加藤 裕教、木村 郁夫
2. 発表標題 中鎖脂肪酸受容体GPR84を介した免疫代謝制御
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大植隆司、野仲葉月、増島侑紀、加藤裕教、木村郁夫
2. 発表標題 中鎖脂肪酸受容体GPR84を介した免疫代謝制御
3. 学会等名 第16回GPCR研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北野（大植）隆司、野仲葉月、五十嵐 美樹、木村郁夫
2. 発表標題 中鎖脂肪酸受容体を介した新規代謝調節機構の解明
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishida A, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Katoh H, Kimura I.
2. 発表標題 Metabolic regulation via ketone body receptors under ketogenic conditions.
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田 朱里、大植 隆司、宮本 潤基、木村 郁夫
2. 発表標題 ケトジェニック環境下におけるGPR109Aの機能解析
3. 学会等名 日本栄養食糧学会第74回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大植 隆司、増島 侑紀、野仲 葉月、五十嵐 美樹、加藤 裕教、木村 郁夫
2. 発表標題 中鎖脂肪酸受容体を介した新規代謝調節機構
3. 学会等名 生理学研究所2020年度研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大植 隆司、清水 秀憲、木村 郁夫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 腸内微生物叢最前線	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------