

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17624

研究課題名（和文）肥満予防に向けた胃に発現するTRPチャンネルと食欲との関連解析

研究課題名（英文）Analysis of the relationship between TRP channels expressed in the stomach and appetite for obesity prevention

研究代表者

早川 俊輔（Hayakawa, Shunsuke）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：40842381

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）：食欲の増進に関与するホルモンの一つであるグレリンに関する研究を行った。グレリンは主に胃から分泌されるが、その調整機構は完全に解明されていない。本研究では、胃の伸展刺激が、伸展受容体であるTRPV4を介してグレリンの分泌を制御しているという仮説を立てて検証を行った。その結果、肥満症例の胃ではTRPV4が広く分布していることが示された。細胞実験において伸展刺激やTRPV4作動薬の存在下では、グレリン分泌が増加したが、TRPV4阻害薬存在下ではグレリン分泌が増加しなかった。胃に存在するTRPV4は伸展刺激を受けてGhrelin分泌を調整し、体重に影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、我が国では食生活の欧米化などにより、肥満症が増加傾向である。肥満症は、糖尿病などの生活習慣病を合併し、生命予後に悪影響を与えることは周知の事実である。「神戸宣言2018」では肥満撲滅が謳われており、肥満症の予防や治療は我が国の重要な課題となっている。本研究では食欲に関連するホルモンであるグレリンの制御機構の一端を明らかにすることができた。グレリン分泌を適切に制御することができれば「食欲」のコントロールを行うことが可能となり、食欲を抑制することで、肥満や糖尿病など生活習慣病の予防や治療に関して、従来と全く異なるアプローチの薬剤を開発できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The study on ghrelin, one of the hormones involved in the increase of appetite, was conducted. Ghrelin is mainly secreted from the stomach, but its regulatory mechanism has not been fully elucidated. In the present study, the hypothesis that stimulation of gastric stretch regulates ghrelin secretion via the stretch receptor, TRPV4, was investigated. The results showed that TRPV4 is widely expressed in the stomachs of obese patients. In cellular experiments, ghrelin secretion increased in the presence of stretch stimuli and TRPV4 agonists, but not in the presence of TRPV4 inhibitors. It is suggested that TRPV4 in the stomach regulates ghrelin secretion in response to stretch stimulation and may affect body weight.

研究分野：医学 消化器外科

キーワード：グレリン TRPV4 肥満 食欲 伸展刺激

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、我が国では食生活の欧米化などにより、肥満症が増加傾向である。肥満症は、糖尿病などの生活習慣病を合併し、生命予後に悪影響を与えることは周知の事実である。「神戸宣言2018」では肥満撲滅が謳われており、肥満症の予防や治療は我が国の重要な課題となっている。

食事摂取は健康維持の根幹を成すものであり、「食欲」の適切なコントロールを行なうことは生活習慣病の予防や、胃切除後の体重減少の防止など様々な健康問題を解決することができる。「食欲」は血糖値に加えて、グレリンという消化管ホルモンにより調整されているということなど、メカニズムの一部が明らかになりつつあるが、良好な食欲コントロールを行なうところまでは至っていないのが現状である。一方、近年、動物実験において消化管の圧受容センサーとして TRP チャネルファミリーが注目されており、胃にも発現していることが明らかになりつつある。また、食事摂取による胃の物理的な膨満による刺激も何らかの影響を与えていると考えられるが、そのメカニズムは明らかになっていない。我々はそれが胃の物理的な膨満のセンサーとして働いており、グレリン分泌に影響を与えることで食欲制御機構の一端を担っているのではないかと、いう仮説を立てた。

グレリン分泌を適切に制御することができれば「食欲」のコントロールを行うことが可能となり、食欲を抑制することで、肥満や糖尿病など生活習慣病の予防や治療に関して、従来と全く異なるアプローチの薬剤を開発できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

TRP チャネルファミリーは全身に広く分布し種類が数多く存在しているが、そのうちの一部は消化管に存在し、膨満などの物理的刺激の感知する役割を担っている。我々は、ヒト胃に TRP チャネルファミリーの中から、TRPV4 というサブタイプが胃に多く発現することを突き止めた。本研究の目的は以下の2点である。

(1) 胃に発現する TRPV4 と食事摂取の関連はあるかを明らかにすること。

(2) 食欲に関与するグレリンを分泌する細胞と TRPV4 の発現に関連はあるかを明らかにする。関連があった場合には、その機序を解明すること。

### 3. 研究の方法

(1) 肥満治療手術や胃癌、食道癌の手術で切除されたヒトの胃検体を前庭部大彎、体部大彎、穹窿部大彎、体部前壁、体部後壁に分けて収集した。肥満と非肥満 (Cut off は BMI30 とした) の検体において部位別に TRPV4 の発現量の比較を行った。

(2) 和歌山医大より提供されたマウス由来のグレリン産生細胞内に TRPV4 が存在しているか否かを蛍光免疫染色により確認を行った。

(3) グレリン産生細胞に TRPV4 作動薬 (GSK1016790A) 及び阻害薬 (HC067047) を投与した時の、細胞内 Ca 濃度の変化の測定を行った。

(4) グレリン産生細胞に TRPV4 作動薬及び阻害薬を投与した時のグレリン分泌量の変化をアシルグレリン、デスアシルグレリンのそれぞれについて ELISA 法にて測定を行った。

(5) グレリン産生細胞を培養した培地に装置を用いて 1.2 倍に伸展刺激を複数回加え、グレリン分泌量の変化を測定した。TRPV4 阻害薬の存在下で同様の実験を行い、グレリン分泌量測定を行った。

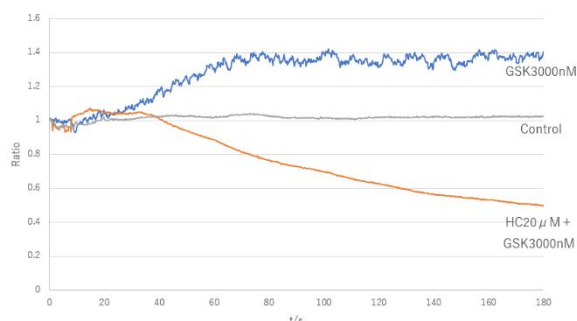
### 4. 研究成果

(1) ヒト胃検体を用いて肥満症例と非肥満症例の TRPV4 の発現量を比較すると、前庭部大彎、体部大彎、体部前壁、体部後壁肥満症例において有意に肥満症例で発現率が高かった。穹窿部大彎については、両群で有意差は認めなかった。右表に胃体部大彎の非肥満症例の TRPV4 の発現量を 1.0 としたときの、非肥満症例と肥満症例における TRPV4 の発現量と、両群の比較表を示す (データは中央値、括弧内は第 1 四分位、第 3 四分位)。

胃の部位	非肥満症例	肥満症例	p 値
穹窿部大彎	1.10 (0.85, 1.33)	1.38 (1.05, 1.61)	p=0.08
胃体部大彎	1.00 (0.48, 1.31)	1.80 (1.55, 2.16)	p<0.01
前庭部大彎	0.24 (0.08, 0.55)	1.17 (0.89, 1.48)	p<0.01
体部前壁	0.88 (0.64, 1.40)	1.49 (1.29, 1.94)	p<0.01
体部後壁	0.74 (0.46, 1.28)	1.65 (0.90, 2.09)	p<0.01

(2) グレリン産生細胞の蛍光免疫染色を行ったところ、染色を認めた。TRPV4 の発現が確認することができた。

(3) TRPV4 作動薬を作用させるとグレリン産生細胞内の Ca 濃度が上昇し,作動薬及び阻害薬を作用させると,細胞内 Ca 濃度は低下し,その状態が持続した. TRPV4 がグレリン産生細胞内で機能していることを示した. 結果は右図参照.



(4) グレリン産生細胞に TRPV4 作動薬を作用させた結果,アシルグレリン及びデスアシルグレリンともに分泌量が有意に増加した. 作動薬と共に阻害薬を作用させた結果,分泌量の増加は起こらなかった.

(5) グレリン産生細胞に伸展刺激を与えた結果,アシルグレリン及びデスアシルグレリン共に分泌量が有意に増加した. TRPV4 阻害薬存在下で同様の研究を行った結果,グレリン分泌量の増加は抑制された.

(1) から (5) の結果から, TRPV4 は肥満の胃の広い範囲に分布していること,細胞実験において伸展刺激が TRPV4 を介してグレリンの分泌を調整するメカニズムが存在する可能性が示唆された.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hayakawa Shunsuke, Tanaka Tatsuya, Ogawa Ryo, Ito Sunao, Ueno Shuhei, Koyama Hiroyuki, Tomotaka Okubo, Sagawa Hiroyuki, Tanaka Tomohiro, Iwakura Hiroshi, Takahashi Hiroki, Matsuo Yoichi, Mitsui Akira, Kimura Masahiro, Takahashi Satoru, Takiguchi Shuji	4. 巻 2022
2. 論文標題 Potential Role of TRPV4 in Stretch-Induced Ghrelin Secretion and Obesity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2022/7241275	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 早川俊輔, 田中達也, 小川了, 小山博之, 山田悠史, 川瀬弘多郎, 青谷大介, 齋藤正樹, 伊東直, 上野修平, 大久保友貴, 佐川弘之, 高橋広城, 松尾洋一, 田中智洋, 瀧口修司
2. 発表標題 胃におけるTRPVチャネルによるGhrelin分泌機構の解明
3. 学会等名 第40回日本肥満治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------