

平成27年度(基盤研究(S)) 研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(農学)



研究課題名 摂食シグナル胆汁酸の分子栄養学的機能解析と食品成分による摂食応答制御

さとう りゅういちろう
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授 佐藤 隆一郎

研究課題番号: 15H05781 研究者番号: 50187259
研究分野: 農芸化学、食品科学
キーワード: 胆汁酸、摂食シグナル、TGR5、FGF15/19

【研究の背景・目的】

ヒトの生理的代謝において最も劇的な変動を引き起こす現象は、絶食ならびにその後の摂食である。特に摂食刺激に対して、血糖値の上昇を認識し、インスリン分泌が亢進する。メタボリックシンドロームを中心とする複数の疾患では、インスリン分泌が恒常的に亢進し、その結果として、インスリン受容体の感受性が低下する「インスリン抵抗性」が主たる発症原因と考えられている。しかし同時に、肝臓ではインスリン抵抗性状況下にもかかわらず、インスリン応答の下流で生じる脂肪酸・トリグリセリド合成は亢進状態が維持され、脂肪肝、脂質代謝異常の原因となっている。つまり、インスリンを起点とする摂食シグナル応答制御に破たんが生じ、複数の生活習慣病が増悪化する。一方、最近の研究成果により、摂食刺激に対し、胆嚢より胆汁が分泌され、そこに含まれる胆汁酸が発信するシグナルが、インスリンと並行して摂食応答を制御する複数の因子として作動していることが次第に明らかにされている(図1)。従って、肥満、過栄養などが引き金となり暴走するインスリンを介した摂食応答を、同時に作動する胆汁酸を介した摂食応答系により適正化することが望まれ、胆汁酸機能を介した応答系の分子基盤を深く理解することが必要となっている。この分子基盤を明らかにすることにより、食品成分による摂食応答適正化による代謝改善が可能となる。胆汁酸摂食シグナル機構を明らかにし、新たな概念の提示をすると同時に、食品成分の新規な標的として胆汁酸摂食シグナル経路の重要性を示す。

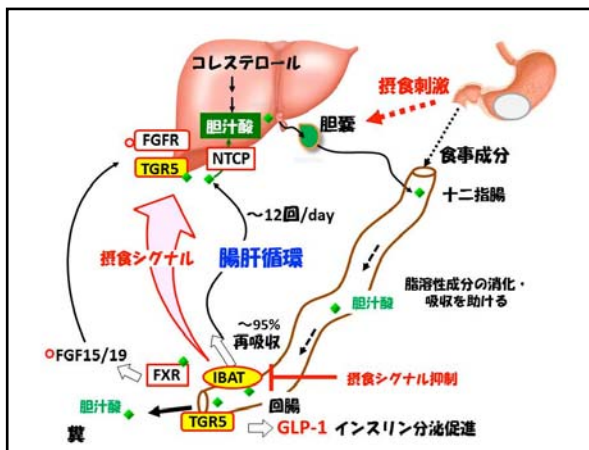


図1 摂食シグナルとしての胆汁酸とその応答分子

【研究の方法】

小腸トランスポーターを介した胆汁酸吸収の阻害による、摂食シグナル減少と摂食応答変動の分子機構を複数の手法で解析する。さらに胆汁酸を吸着、あるいはトランスポーター輸送活性を直接抑制する食品成分について、その作用機序、摂食応答制御について分子レベルの解析を行う。この様な解析から胆汁酸の摂食シグナル作用の全容を理解する。

小腸、大腸、肝臓における胆汁酸受容体TGR5活性化を介した、摂食応答の制御機構について、*in vitro*、*in vivo* の解析を行う。同時に、胆汁酸シグナルのメディエーターとして機能するFGF15/19の肝臓における作用機序をFGF受容体の機能と並行して分子レベルで解析する。

以上の解析より、胆汁酸摂食シグナル軽減による、摂食応答改善効果の分子機構を分子栄養学的に明らかにし、応答改善効果を有する機能性食品を見出す食品科学研究へと結びつける。

【期待される成果と意義】

コレステロール異化産物として認識される胆汁酸の潜在化した機能として、摂食シグナルとしての役割を分子栄養学的に明らかにすることは、摂食応答の混乱を解消する意義を明らかにする事に貢献する。さらに、摂食シグナル応答を軽減する事で代謝改善効果を達成することを検証することにより、食事成分にその様な効果を見出す方向性の拠り所となる。摂食シグナル応答を軽減させる機能性食品探索、創製により、イノベーション展開へと繋がる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・Shimizu M, Li J, Maruyama R, Inoue J, and Sato R (2013) FGF19 (fibroblast growth factor 19) as a novel target gene for activating transcription factor 4 in response to endoplasmic reticulum stress. *Biochem. J.* 450, 221-229.

・Irisawa M, Inoue J, Ozawa N, Mori K, and Sato R (2009) The sterol-sensing ER membrane protein TRC8 hampers ER-to-Golgi transport of SREBP-2/SCAP and reduces SREBP-2 cleavage. *J. Biol. Chem.* 284, 28995-29004.

【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 147,700千円

【ホームページ等】

<http://webpark1213.sakura.ne.jp/>
aroysato@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp