

令和 2 年 4 月 8 日現在

機関番号：12605

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19731

研究課題名（和文）中鎖脂肪酸受容体とケトン体受容体を介した新たな分子栄養シグナル解明への展開

研究課題名（英文）Molecular nutritional signaling via MCFA and ketone body receptors

研究代表者

木村 郁夫（Kimura, Ikuo）

東京農工大学・（連合）農学研究科（研究院）・教授

研究者番号：80433689

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：低炭水化物食や断続的断食がもたらす体脂肪重量の効率的な減少効果に、ケトン体の一種であるアセト酢酸とその受容体、そして腸内環境の変化が密接に関わっていることを明らかにした。飢餓のようなグルコースを正常に利用できないケトジェニックな環境や、断続的断食や低炭水化物食負荷において、腸内環境の変化や、アセト酢酸が、本来、食物繊維のような難消化性多糖類の腸内細菌による発酵から生じる短鎖脂肪酸により活性化される受容体として知られていたGPR43を介して、脂質代謝を制御することで、宿主のエネルギー恒常性に寄与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

本研究によって、中鎖脂肪酸やその生体代謝物であるケトン体が、エネルギー源としてではなくシグナル伝達物質として、細胞膜上受容体を介して生理機能調節、特にエネルギー代謝制御に寄与する新たなメカニズムの一端を明らかにした。このようなケトン体とその受容体を介した分子栄養メカニズムの解明は、栄養管理による先制医療や予防医学、更にはケトン体受容体を標的とした代謝性疾患治療薬の開発に向けて、今後、本成果の応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Ketone bodies, mainly  $\beta$ -hydroxybutyrate and acetoacetate, are important alternative energy sources in a state of energy deficit or metabolic crisis. The consumption of ketogenic diets, such as low-carbohydrate and medium-chain triglyceride diets, and time-restricted feeding lead to ketogenesis, which influences longevity and health.  $\beta$ -Hydroxybutyrate also acts as a signaling molecule via GPR109A and GPR41; however, to date, the specific G protein-coupled receptors responsible for acetoacetate and its physiological functions remain unknown. In this study, we demonstrated that acetoacetate acts as an endogenous agonist of GPR43 by ligand screening in a heterologous expression system, and that it, rather than short-chain fatty acids, maintains energy homeostasis via GPR43-mediated lipid metabolism under ketogenic conditions.

研究分野：内分泌代謝学、食品科学、栄養学

キーワード：中鎖脂肪酸 ケトン体 GPR84 GPR109A GPR41 GPR43

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ケトン体 (主に $\beta$ -ヒドロキシ酪酸とアセト酢酸) は、飢餓時のようなグルコースが枯渇した状態において肝臓で産生され、速やかに脳や他の組織でグルコースの代わりに利用される我々にとって非常に重要な代替エネルギーとして知られている。このうち、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は単なるエネルギー源としてだけではなく、Gタンパク質共役型受容体である GPR109A や GPR41 を介してシグナル分子として生体生理機能にまで関与することが、我々の過去の報告を含めて明らかにされてきた。しかしながら、アセト酢酸の特異的な受容体については未だ発見されていなかった。また、低炭水化物食や中鎖脂肪酸食のようなケトン体産生が誘導されるケトン食や断続的断食などは、寿命の延伸、効率的な減量効果や脳機能改善など、我々の健康に寄与することがマウス実験から期待されているが、実際にケトン体によるその詳細な作用機序は不明な部分が多く残されていた。

### 2. 研究の目的

中鎖脂肪酸やその生体代謝物であるケトン体が、エネルギー源としてではなくシグナル伝達物質として、細胞膜上受容体を介して生理機能調節に寄与するのではないかと仮説に基づいて、中鎖脂肪酸あるいはケトン体による抗肥満・代謝改善作用の分子機序を明らかにすることを目的に研究を行った。

### 3. 研究の方法

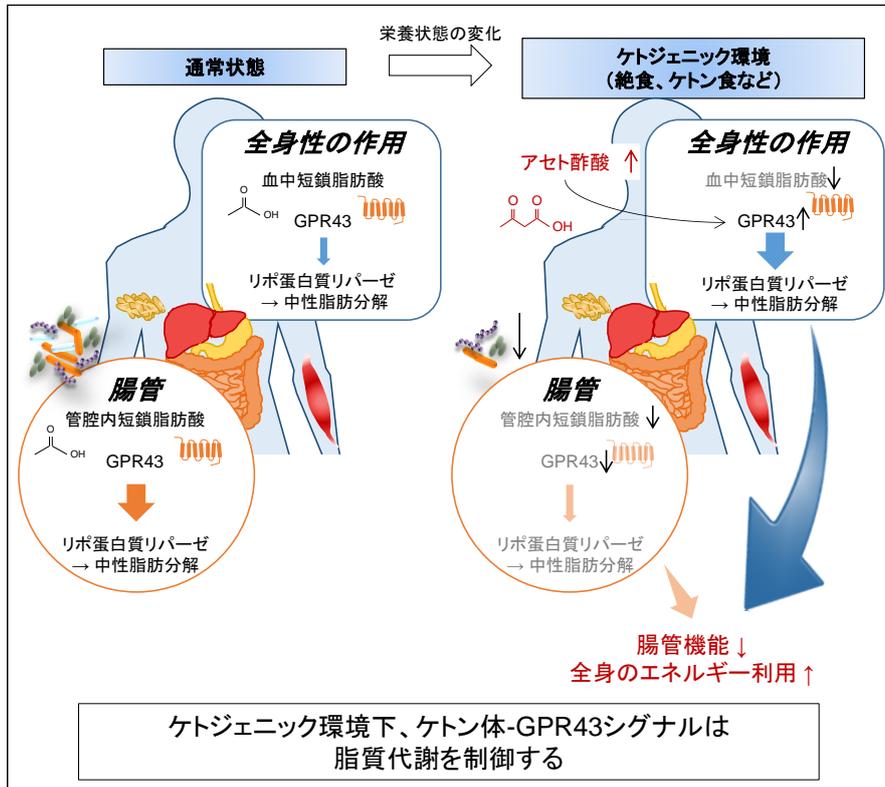
GPCR リガンドスクリーニングや、我々が独自に作成に成功した GPR43 遺伝子欠損マウスおよび脂肪組織特異的 GPR43 過剰発現マウスを用いて、分子生物学的、薬理学的手法を応用することにより実験を行った。

### 4. 研究成果

我々は、モノカルボン酸リガンドスクリーニングにより、Gタンパク質共役型受容体のひとつ GPR43 が、ケトン体の一種であるアセト酢酸の受容体であることを新たに発見した。本来、GPR43 は短鎖脂肪酸により活性化される受容体として知られており、生体のエネルギー代謝や免疫機能に重要な役割を果たしている。この短鎖脂肪酸は、我々の食事に含まれる食物繊維等の難消化性多糖類から腸内細菌発酵によって作られる主要代謝物であることから、短鎖脂肪酸受容体 GPR43 は腸内細菌と宿主を繋ぐ重要な受容体として認識されてきた。さらに、我々は、ケトジェニック環境下、ケトン体であるアセト酢酸による GPR43 刺激が、血中のリポ蛋白質リパーゼの活性を高めることで中性脂肪の分解を促進し、効率的に脂肪酸を組織に取り込む結果、脂質の利用を高める、すなわち脂肪の消費を優先的に進めることを明らかにした。

通常の状態では、この GPR43 は、腸内細菌が食事に含まれる食物繊維を分解して産生する短鎖脂肪酸によって、腸管及び血中を介して全身で活性化されている。しかしながら、栄養状態の変化、すなわち、絶食、低炭水化物食や断続的断食を行うことにより、腸内細菌叢が変化し、この腸内細菌の短鎖脂肪酸の産生が腸管内では著しく減少することを見出した。一方で、このようなケトジェニック環境において、血中ケトン体は、通常状態の短鎖脂肪酸血中濃度の 10 倍以上にも劇的に増加する。すなわち、ケトジェニック環境下、全身ではアセト酢酸を介し、GPR43 は活性化される一方で、腸管では短鎖脂肪酸の減少により GPR43 が抑制される結果、全身での脂質代謝・エネルギー利用を亢進し、腸管では抑制されるという、栄養環境に依存した効率的エネルギー利用機構を明らかにした (図)。この時、実際に、我々は野生型マウスで見られるような、低炭水化物食や断続的断食による体重上昇抑制効果が、Gpr43 遺伝子を欠損させた Gpr43 ノックアウトマウスにおいて消失することも確認した。

以上の結果より、飢餓 (絶食) などのグルコースを正常に利用できないケトジェニックな環境や、断続的断食や低炭水化物食負荷において、腸内環境の変化や、ケトン体の一種であるアセト酢酸が GPR43 を介して脂質代謝を制御することで、宿主のエネルギー恒常性に寄与することを明らかにした。これらの知見は、栄養シグナル分子としてのケトン体の生体調節機能における中心的メカニズムを示唆することに繋がる。したがって、本研究の成果は、食事介入や栄養管理を介した先制医療や予防医学、さらにはケトン体受容体を標的とした代謝性疾患治療薬の開発に寄与する可能性が大いに期待される。



(図) ケトジェニック環境下、GPR43 は全身のリポ蛋白質リパーゼ活性を変化させることによって、生体エネルギー利用効率を制御する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Nakatani Akiho, Li Xuan, Miyamoto Junki, Igarashi Miki, Watanabe Hitoshi, Sutou Asuka, Watanabe Keita, Motoyama Takayasu, Tachibana Nobuhiko, Kohno Mitsutaka, Inoue Hiroshi, Kimura Ikuo	4. 巻 501
2. 論文標題 Dietary mung bean protein reduces high-fat diet-induced weight gain by modulating host bile acid metabolism in a gut microbiota-dependent manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 955 ~ 961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.090	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 Lee Eun-Young, Zhang Xilin, Miyamoto Junki, Kimura Ikuo, Taknaka Tomoaki, Furusawa Kenichi, Jomori Takahito, Fujimoto Kosuke, Uematsu Satoshi, Miki Takashi	4. 巻 239
2. 論文標題 Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 267 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0241	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 Miyamoto Junki, Ohue-Kitano Ryuji, Mukouyama Hiromi, Nishida Akari, Watanabe Keita, Igarashi Miki, Irie Junichiro, Tsujimoto Gozoh, Satoh-Asahara Noriko, Itoh Hiroshi, Kimura Ikuo	4. 巻 116
2. 論文標題 Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 23813 ~ 23821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1073/pnas.1912573116	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4件（うち招待講演 4件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村郁夫
2. 発表標題 食由来脂肪酸と脂肪酸受容体を介したエネルギー代謝制御
3. 学会等名 脂質栄養学会第27回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村郁夫
2. 発表標題 メタボリックシンドロームと腸内細菌
3. 学会等名 第33回日本乾癆学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村郁夫
2. 発表標題 食由来腸内細菌代謝産物による宿主エネルギー代謝制御
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村郁夫
2. 発表標題 食由来栄養素と脂肪酸受容体
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 木村郁夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 203
3. 書名 腸内細菌叢：健康と疾患を制御するエコシステム（大野博司編）	

1. 著者名 宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 312
3. 書名 医学のあゆみ 特集号「脂質クオリティ研究の基礎と臨床」有田誠 企画	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京農工大学 木村研究室  <a href="http://web.tuat.ac.jp/~kimura/">http://web.tuat.ac.jp/~kimura/</a></p>
--

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