

令和 6 年 6 月 1 4 日現在

機関番号：12301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20649

研究課題名（和文）腸ホルモンによる栄養選択への意思決定メカニズムとその意義の解明

研究課題名（英文）Elucidating the Mechanisms of Gut Hormones for Nutritional Choice

研究代表者

吉成 祐人（Yoshinari, Yuto）

群馬大学・生体調節研究所・助教

研究者番号：30961388

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：生物がタンパク質不足に対応するメカニズムはよく研究されているが、生物がタンパク質の過剰な摂取を抑制する仕組みは未解明な点が多い。本研究では、キイロショウジョウバエを用いて、高タンパク食にตอบสนองして腸内分泌細胞から分泌されるペプチドホルモンCCHamide1（CCHa1）が、タンパク質の過剰摂取を抑制することを発見した。腸由来のCCHa1は、腸へと投射する神経細胞によって受け取られ、タンパク質特異的な満腹感を調節していることが判明した。本研究により、タンパク質の過剰摂取を予防し、高タンパク質食に適応するための生理的反応を司る、腸管ホルモンと神経細胞のクロストークが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腸内分泌細胞と神経間のシグナル伝達が高タンパク質食への適応に重要であることが明らかになった。これまでの国内外の研究では、ホルモンが特定の栄養素の過不足をどのように感知し是正するのか、またそのシステムが破綻した際の影響を包括的に調査した例はほとんどなかった。今後、腸内分泌細胞がどのようにして特定の栄養条件への適応を実現するのかを、ショウジョウバエや哺乳動物を用いてさらに研究することで、ヒトの摂食・代謝疾患の新しい治療法の開発に寄与できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：While the mechanisms by which organisms respond to protein deficiency have been thoroughly studied, the processes through which organisms suppress excessive protein intake remain largely unexplored. In this study, using *Drosophila melanogaster*, we discovered that the peptide hormone CCHamide1 (CCHa1), which is secreted by enteroendocrine cells in response to a high-protein diet, inhibits excessive protein consumption. We found that gut-derived CCHa1 is received by neurons projecting to the gut and modulates protein-specific satiety. This research uncovers the interaction between gut hormones and neurons that regulate physiological responses, preventing protein overdose and helping organisms adapt to a high-protein diet.

研究分野：動物生理学

キーワード：ホルモン 腸 高タンパク質食 栄養 神経ペプチド

## 1. 研究開始当初の背景

動物は摂取した食物に不足している栄養素を体内で感知し、その栄養素を補うように別の食物を選択することで、自身の代謝恒常性を保っている。このためには、栄養素のバランスを感知する機構と、その情報を行動や摂食嗜好性への変化へと転換する機構の双方が必要であると考えられるが、その仕組みについては未解明な部分が多い。

我々が主に用いているモデル生物キショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*: 以下、ショウジョウバエ)も、哺乳動物と同様に、体内の栄養状態に応じた食物の選択を行う。例えば、餌として糖のみを摂取させたショウジョウバエや、多くの卵を産生する必要がある交尾後の雌は、タンパク質を多く含む餌を選択的に摂取するようになる (Itskov and Ribeiro, *Front Neurosci*, 2013)。この背景には、体内の代謝生理状態に合わせた栄養素の需要を適切に感知し、個体レベルでの行動変化へと転換する意思決定システムがあると予想される。

腸はショウジョウバエにおいても重要な内分泌器官であり、哺乳動物と同じように腸内分泌細胞からは複数のホルモンが放出される。近年、哺乳動物やショウジョウバエを用いた研究において、腸内分泌細胞が食餌中の栄養に応じて発火し、腸ホルモンを放出することで、摂食に応じた代謝恒常性を調節することが明らかになってきた (Scopeliti et al. *Cell Metab*, 2019, Yoshinari et al. *Nat Commun*, 2021)。

我々がショウジョウバエの腸内分泌細胞の活性が栄養バランスにより変化するか否かを調べたところ、高タンパク質食の摂取により強く活性化される一部の腸内分泌細胞集団を発見した。また、それらの細胞集団が CCHamide1 (CCHa1) という分泌性因子を産生することを突き止めた。腸内分泌細胞特異的に CCHa1 のノックダウンを行ったところ、ショウジョウバエはタンパク質を積極的に摂取するようになった。さらに、CCHa1 をノックダウンしたショウジョウバエに高タンパク質食を摂食させたところ、コントロールと比べて寿命が著しく短縮した。これらの結果から、高タンパク質食に応じて腸内分泌細胞から産生される CCHa1 は、タンパク質に対する摂食嗜好性を抑制し、栄養環境に対する適応を実現していると考えられる。

CCHa1 を受容する CCHa1 受容体 (CCHa1-R) は、7 回膜貫通型の GPCR であり、ショウジョウバエ成虫の神経系、腸内臓筋、心臓、卵巣といった組織で発現している。そのため、腸内分泌細胞から放出された CCHa1 は、体内のいずれかの組織の CCHa1-R に作用し、摂食嗜好性や高タンパク質食に対する生理応答を調節していると考えられる。そこで我々は、腸から放出される CCHa1 がどの組織における CCHa1-R に作用し、タンパク質への摂食嗜好性を調節しているのか、さらにはその生理的意義と生存適応への影響を個体レベルで明らかにすることで、生体活動を維持するための体内栄養バランスを整える仕組みと意思決定プロセスの分子機構の一端を明らかにできると着想した。

## 2. 研究の目的

本研究は、ショウジョウバエを用いて腸 CCHa1 産生性内分泌細胞が栄養バランス、特に高タンパク質食を感知し、タンパク質に対する摂食嗜好性を調節する生理的意義を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) CCHa1/CCHa1-R によるタンパク質摂食嗜好性調節メカニズムの解明

タンパク質に対する摂食嗜好性を調節する組織を特定するために、CCHa1-R を発現する組織で網羅的に CCHa1-R の機能阻害を行い、摂食嗜好性に対する影響を評価する。また、CCHa1 のホルモンとしての生理的な機能を精査するために、LC-MS/MS を用いたターゲットプロテオミクスによる体液中の CCHa1 の経時的な定量や、CCHa1 の刺激に応じた標的組織のライブイメージングを行う。

摂食嗜好性は最終的に神経系を介して調節される行動であると考えられる。そこで、CCHa1-R が機能する標的組織と、タンパク質への摂食行動を調節する既知の神経ネットワーク、インスリン産生神経 (Sun et al, *Nat commun*, 2017)、wedge 神経 (Tabuchi et al, *Science*, 2017) 間のコミュニケーションなどを、上記神経群の活性化状態をモニターするトランスジェニック系統を用いて行動学的に精査する。

### (2) CCHa1/CCHa1-R シグナリングの栄養恒常性への関与の評価

野生型における高タンパク質食への適応は、摂食嗜好性と関連した現象なのか、または独立に生体内の代謝恒常性を保つ現象なのかは不明である。そこで、どの組織で機能する CCHa1-R が高タンパク質食への適応に重要であるかを、主に寿命に着目して検証する。また、なぜ CCHa1/CCHa1-R シグナリングの阻害により、高タンパク質食への適応が損なわれるのか、その分子メカニズム

を調べる。具体的には、CCHa1-R が高タンパク質食への適応のために機能する組織に着目し、組織へのダメージやストレス応答、アミノ酸の蓄積などを免疫組織化学染色法、LC-MS/MS・GC-MSを用いた代謝物解析などで評価する。

#### 4．研究成果

##### (1) CCHa1/CCHa1-R によるタンパク質摂食嗜好性調節メカニズムの解明

CCHa1-R の網羅的な機能阻害により、神経系、特に腸へと投射する一部の神経細胞における CCHa1-R がタンパク質摂食に寄与することが判明した。さらに、カルシウムイメージングを用いて、当該の腸投射神経が高タンパク質により活性化されること、その活性化には CCHa1-R が必要であることを見出した。また、腸投射神経が味覚神経とコネクションを持ち、味覚神経の活性化状態を操作することでタンパク質への摂食行動を調節していることを発見した。

##### (2) CCHa1/CCHa1-R シグナリングの栄養恒常性への関与の評価

腸神経における CCHa1-R シグナリングが栄養恒常性に重要であることを見出した。具体的には、CCHa1/CCHa1-R シグナリングの機能阻害により、高タンパク質摂取時に全身性のアンモニア蓄積が引き起こされることを発見した。さらに、そのアンモニアの蓄積により、高タンパク質下で寿命の短縮が起こることを見出した。

##### (3) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望

本研究により、腸内分泌細胞と神経間のシグナル伝達が高タンパク質食への適応に重要であることが明らかになった。これまでの国内外の研究では、ホルモンが特定の栄養素の過不足をどのように感知し是正するのか、またそのシステムが破綻した際の影響を包括的に調査した例はほとんどなかった。本研究は、無脊椎動物から脊椎動物まで多くの動物種が持つ腸内分泌細胞がその中心的役割を担っていることを示し、学術的なインパクトは大きい。今後、腸内分泌細胞がどのようにして味覚神経に働きかけ、特定の栄養条件への適応を実現するのかを、ショウジョウバエや哺乳動物を用いてさらに研究することで、ヒトの摂食・代謝疾患の新しい治療法の開発に寄与できると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Yuto Yoshinari, Takashi Nishimura, Taishi Yoshii, Shu Kondo, Hiromu Tanimoto, and Ryusuke Niwa
2 . 発表標題 A gut-derived hormone, CCHamide1, regulates high protein-diet dependent behavioral and metabolic responses in Drosophila melanogaster
3 . 学会等名 Japan Drosophila Research Conference
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Yuto Yoshinari, Takashi Nishimura, Taishi Yoshii, Shu Kondo, Hiromu Tanimoto, and Ryusuke Niwa
2 . 発表標題 A gut-derived hormone regulates high protein-diet dependent behavioral and metabolic responses in Drosophila melanogaster.
3 . 学会等名 日本分子生物学会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Yuto Yoshinari, Takashi Nishimura, Taishi Yoshii, Shu Kondo, Hiromu Tanimoto, and Ryusuke Niwa
2 . 発表標題 A high-protein diet-responsive gut hormone regulates behavioral and metabolic optimization in Drosophila melanogaster
3 . 学会等名 6th International Insect Hormone Workshop ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023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
---------	---------