

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16228

研究課題名(和文)食物中脂質組成とホルモンの相互作用によるエネルギー代謝調節の新規メカニズムの解明

研究課題名(英文)The interaction between dietary lipid and hormone signals in energy homeostasis

研究代表者

青谷 大介 (Aotani, Daisuke)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：80600494

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)：本研究は、胃由来ホルモングレリンの摂食促進作用に対する中鎖脂肪酸(MCT)の阻害作用を検討し、肥満症治療への応用を目指すための基盤研究である。グレリンの合成にはMCTによる修飾が必須であり、実際にマウスにMCTを与えると血中グレリン濃度は約2倍に上昇する。しかし摂食量は増加しないことから、MCTがグレリンの摂食促進作用を阻害している可能性が示唆された。またMCTを摂取させたマウスでは、外因性グレリンによる摂食促進反応も減弱していた。これらの結果から、経口摂取されたMCTはグレリンの摂食促進作用に関して抵抗性を惹起すると考えられ、肥満症のあらたな治療法としてMCTが有用であ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

肥満症治療において、従来の食事・運動療法による介入を以てしても十分な効果が得られない事が多く、治療の一助として抗肥満薬への期待が高まっている。現在、国内市場に出ている抗肥満薬はマジンドールのみであるが、安全性への配慮から投与対象や投与期間が厳しく制限されている。このような状況のなか、本研究の成果による肥満症治療への臨床展開はインパクトが大きく、特筆すべきは中鎖脂肪酸が既に食用として広く用いられており、ヒトが一定量を摂取することの安全性については全く問題がないことである。本研究の成果をとおして安全かつ有効な肥満症治療の開発に至れば、肥満治療に大きなブレイクスルーをもたらすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Ghrelin, a stomach-derived orexigenic peptide, stimulates feeding to regulate energy homeostasis. Ghrelin requires modification with octanoate, one of the medium-chain fatty acid, for its biological action. Hence, orally ingested medium-chain triglyceride (MCT) promote ghrelin synthesis and secretion through the increased acyl modification. However, the role of dietary MCT in the effect of ghrelin is not well investigated. We investigated whether MCT consumption alter the orexigenic action of ghrelin. Ghrelin administration significantly increased food intake in mice fed with normal chow (NC) diet or long-chain triglyceride (LCT) diet. However, ghrelin did not increase food intake when mice were fed with MCT diet. These findings suggest that dietary MCT inhibits ghrelin's orexigenic action, which provides a novel insight into strategy of dietary therapy for obesity.

研究分野：内分泌学

キーワード：肥満 グレリン 中鎖脂肪酸 食欲

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

グレリンは28アミノ酸から成る胃由来ホルモンであり、摂食促進作用や成長ホルモン分泌亢進作用を発揮する。活性型グレリン(以下グレリン)の合成には、中鎖脂肪酸によるアシル化翻訳後修飾が必須であり、そのアシル基転移酵素(ghrelin O-acyltransferase: GOAT)も同定された(Cell 2008)。実際に我々の検討において、2種類の中鎖脂肪酸を配合した餌を正常マウスに与えると血中グレリン濃度は約2倍に上昇する。このことは、経口摂取された中鎖脂肪酸トリグリセリドがリパーゼによって加水分解され、分離された脂肪酸が胃内で直接GOATによってグレリンのアシル化修飾の基質として利用され、グレリンの合成および分泌が亢進したことを示唆している。また一方、マウスでの予備実験段階ではあるが、中鎖脂肪酸の経口摂取がグレリンの摂食促進作用を阻害するという興味深い結果を得た。

しかしながら、経口摂取された中鎖脂肪酸がグレリンのシグナルや作用に及ぼす効果については充分解明されておらず、またその標的となる作用経路(部位)、標的細胞、標的分子についても未解明である。

また中鎖脂肪酸の抗肥満作用については古くから知られているが、これまでは末梢臓器でのエネルギー消費亢進によると考えられており、中枢神経系を介した摂食調節という観点からはほとんど研究されてこなかった。

2. 研究の目的

本研究では、グレリンと食物の中鎖脂肪酸それぞれの内分泌・代謝シグナルがエネルギー代謝制御の臓器連関システムのいずれかの部位においてクロストークすることにより個体の食欲を調節している、との作業仮説に基づき、グレリンの摂食促進作用に対する中鎖脂肪酸の阻害効果を明らかにし、中鎖脂肪酸を新規の肥満治療として臨床応用に展開させるための基盤研究を行う。

3. 研究の方法

1). グレリンの摂食促進作用に対する中鎖脂肪酸の阻害効果に関する検討

1)-1. グレリンの単回投与

C57BL6/J マウスを3群に分け、それぞれ通常餌(Normal Chow: NC)、長鎖脂肪酸(Long Chain Triglyceride: LCT)含有餌、中鎖脂肪酸(Medium Chain Triglyceride: MCT)含有餌を一定期間給餌し、体重、摂食量、血中グレリン濃度を測定した。またグレリンを腹腔内に単回投与し、グレリンに対する摂食反応を観察した。

1)-2. グレリンの持続投与

C57BL6/J マウスの皮下に浸透圧ミニポンプを埋め込み、グレリンを超低用量、低用量、高用量、超高用量の4用量で持続的に投与した。ポンプ埋め込みと同時に、NC、LCT、MCTを給餌し、投与後の摂食量を飼料間で比較検討した。

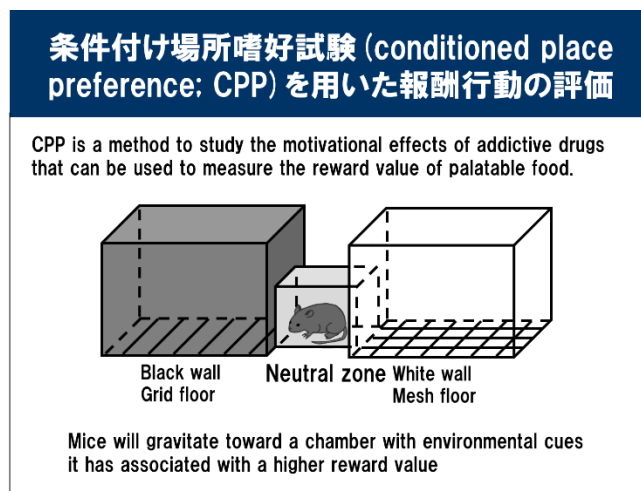
2). グレリンの摂食促進作用に対する dietary MCT の阻害効果における MCT 含有量の影響に関する検討

グレリンの摂食促進作用に対する dietary MCT の阻害効果が、MCT の含有量によって変化するのか検討した。上記1)の実験で用いた飼料中の総脂肪量を一定のまま MCT の量を段階的

に減少させた。各飼料の給餌下において、浸透圧ポンプを用いてグレリンを高用量で持続投与し、グレリンの摂食促進反応を検討した。

3). MCTの味覚に対するマウスの忌避行動に関する検討

MCTによるグレリンの摂餌促進作用の阻害効果について、MCTの味覚に対するマウスの嫌悪反応である可能性について検討した。MCTに対するマウスの報酬価値を測定するために、条件付け場所嗜好試験(conditioned place preference test: CPP)を用いた。CPPはマウスにある物質を与えたとき、その物質が引き起こす感覚効果と装置の環境を結びつける方法である。NCをコントロールとして、LCT、MCTそれぞれの報酬価値を測定した。



4). 標的となる阻害部位(経路)に関する検討

一般にグレリンの摂食促進作用については、以下の2つの作用経路があると考えられている。i) 胃の迷走神経末端のグレリン受容体に作用し、求心線維によって中枢神経に伝達され孤束核を介して視床下部に伝達される経路、ii) 血液脳関門を通過して視床下部弓状核のグレリン受容体に直接作用する経路、である。本研究においては、グレリンの全身投与であることからii)の経路について検討した。MCTを給餌した後、グレリンを腹腔内に単回投与し、マウスの視床下部を採取してグレリンの下流シグナルを解析した。

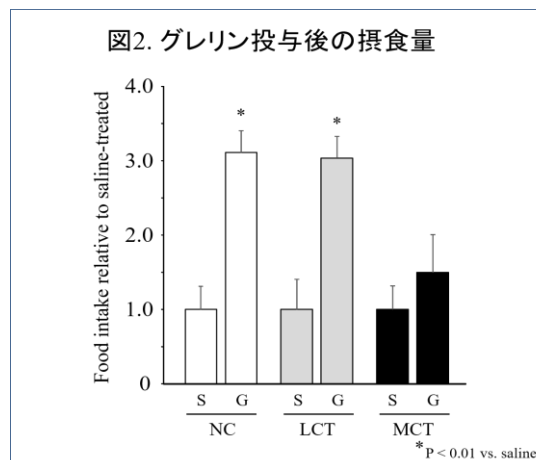
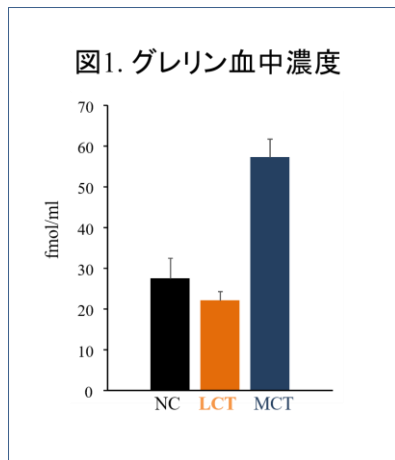
5). グレリンのGH分泌促進作用に対するdietary MCTの効果に関する検討

グレリンには摂食促進以外にも多彩な作用があり、そのなかでもGH分泌促進作用はよく知られている。MCTのグレリン阻害作用がGH分泌促進作用に関しても認められるか検討する目的で、MCTを給餌したマウスに低用量あるいは高用量のグレリンを静脈内投与し、投与後の血中GH濃度を測定した。

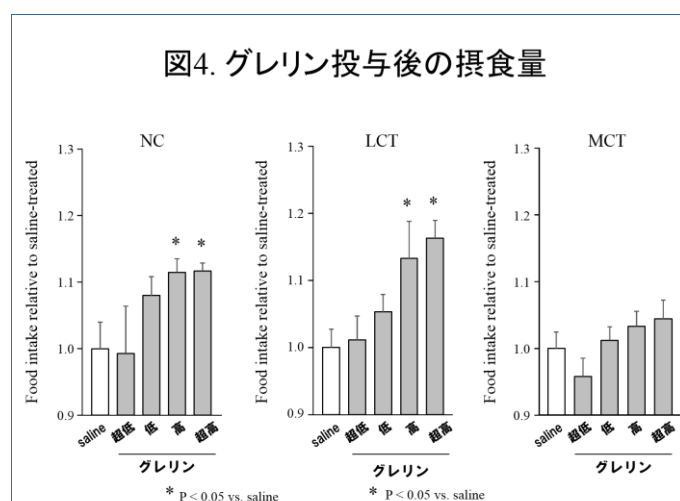
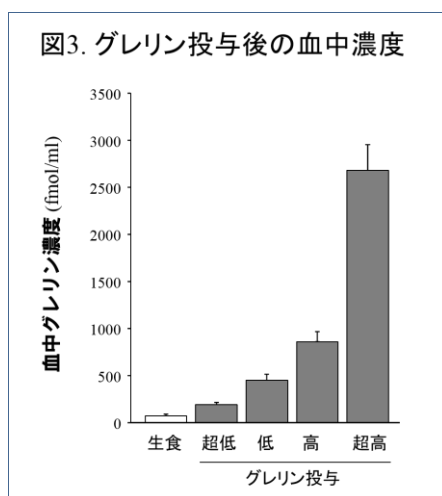
4. 研究成果

1)-1. NC、LCT、MCTを一定期間給餌したところ、MCTマウスではLCTマウスと比較して体重が有意に減少していた。この時の摂餌量はLCTとMCTで同程度であったが、MCTマウスではLCTマウスと比較して血中グレリン濃度が有意に高値であり(図1)、MCTマウスではグレリンによる摂食促進が減弱している可能性が考えられた。そこで外因性グレリンに対する反応を観察する目的でグレリンを腹腔内に単回投与したところ、NCマウスおよびLCTマウスでは

投与後の摂食量が有意に増加したが、MCTマウスではやはり摂食促進反応が減弱していた(図2)。



1)-2. 浸透圧ミニポンプをマウスの皮下に埋め込み、グレリンを超低用量、低用量、高用量、超高用量で持続投与すると、グレリン血中濃度は投与量依存的に上昇した(図3)。このとき投与後の摂餌量は、NCマウス、LCTマウスではグレリン投与によって増加したが、MCTマウスでは増加が減弱していた(図4)。

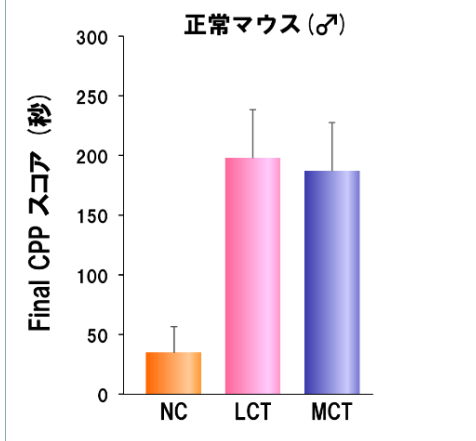


2). 上記1)-2の実験で用いたMCT含

有餌中の総脂肪量を一定のままMCTの量を段階的に減少させていった。その結果、MCT含有量を最少にした飼料においても、グレリンによる摂餌促進作用の減弱は同程度に認められた。

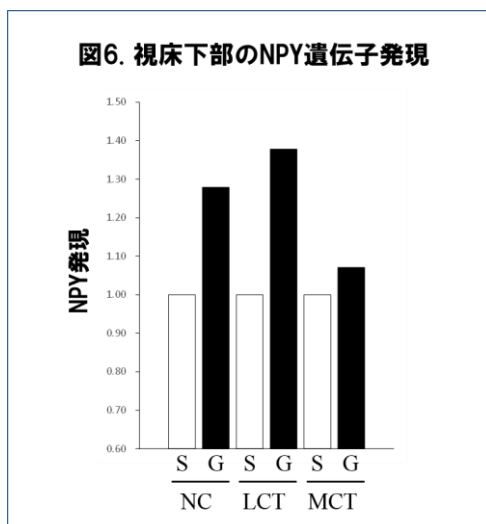
3). CPPにてLCT、MCTの報酬価値を測定した。NCをコントロールとし、マウスにとってのLCT、MCTの報酬価値を解析したところ、MCTはLCTと同程度のCPPスコアを示した(図5)。MCT摂餌下でのグレリンによる摂食促進反応の低下は、MCTの味覚に対する忌避行動ではないことが示された。

図5. LCT、MCTの報酬価値



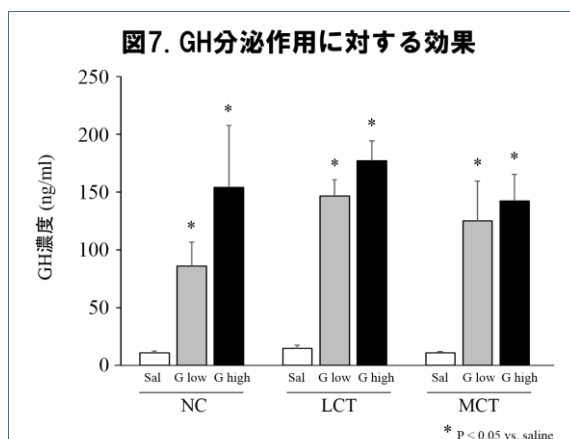
4). グレリンを腹腔内に単回投与後、視床下部を採取し、グレリンの下流シグナルとされているNPYの遺伝子発現をqPCRにて検討した。MCTマウスでは、NCマウスやLCTマウスに比較してNPYの遺伝子発現が低下していた(図6)。

図6. 視床下部のNPY遺伝子発現



5). グレリンのGH分泌促進作用に対するdietary MCTの効果を観た。NC、LCT、MCTマウスいずれにおいても、グレリンに対するGH分泌促進作用は同程度に認められた(図7)。

図7. GH分泌作用に対する効果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 青谷 大介、有安 宏之、中尾 一和、田中 智洋
2. 発表標題 食物由来中鎖脂肪酸によるグレリン抵抗性の誘導
3. 学会等名 生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青谷 大介、有安 宏之、竹田 勝志、桑原 智子、片岡 洋望、田中 智洋、中尾 一和
2. 発表標題 中鎖脂肪酸によるグレリン抵抗性の誘導
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青谷 大介、田中 智洋
2. 発表標題 Nutrient and hormone signals in appetite dysregulation -from animal studies to clinical care of obesity-
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青谷 大介、有安 宏之、竹田 勝志、桑原 智子、片岡 洋望、田中 智洋、中尾 一和
2. 発表標題 グレリンの摂食促進効果に対する中鎖脂肪酸の阻害作用
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

〔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
---------	---------