

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19149

研究課題名（和文）タンパク質に対する食欲の調節機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the regulatory mechanisms of appetite for protein

研究代表者

松居 翔（Matsui, Sho）

京都大学・農学研究科・助教

研究者番号：80739673

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：グルカゴンはタンパク質特異的に食行動を制御することが明らかになった。また、アミノ酸の中でも必須アミノ酸ではなく、非必須アミノ酸に対する摂取行動を制御する点については興味深い。体で合成できない必須アミノ酸の摂取行動を抑制することは生命の維持において危険である。他方、体の中で合成することのできる非必須アミノ酸の摂取行動抑制は、窒素源であるタンパク質の過剰摂取を制御する上でも理にかなっている。このことから、グルカゴンは単にタンパク質の摂取を制御するだけでなく、これまで明らかになっていない窒素の欲求制御を担うホルモン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

サルコペニアの予防・治療には食事療法が用いられる。筋タンパク質の合成は栄養（分枝鎖アミノ酸）、インスリンなどのホルモンにより誘導されることがわかっている。したがって、十分なタンパク質やアミノ酸の摂取が重要であるが、タンパク質やアミノ酸の摂取調節機序が未解明であるため、摂取を効果的に促せていないのが現状である。本研究の成果は、「タンパク質に対する食欲の制御機構」を解明することで、サルコペニアに対する効果的な治療法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Glucagon regulated eating behavior in a protein-specific manner. It is also interesting to note that it regulates ingestion behavior towards non-essential, but not essential amino acids. Suppressing the intake behavior of essential amino acids, which cannot be synthesized by the body, is dangerous for the maintenance of life. In contrast, suppressing the intake behavior of non-essential amino acids, which can be synthesized by the body, makes sense in controlling the excessive intake of protein as a nitrogen source. This suggests that glucagon is not only a regulator of protein intake but may also be a hormone responsible for the previously unidentified regulation of nitrogen intake.

研究分野：代謝学

キーワード：Glucagon Protein Amino acid Preference

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食物から得られるエネルギーは、糖質、脂肪、タンパク質の3つの主要栄養素に由来する。摂取された糖質はグリコーゲンとして、脂肪はトリグリセリドとして体内に貯蔵され、必要に応じて体内に動員することができる。他方、タンパク質はそれらの栄養素とは異なり、体内で貯蔵するための特定の形態をもたない。したがって、タンパク質は継続的に摂取される必要があり、身体にはその摂取行動を調節する機構が備わっていることが考えられる。これまでにマウスやラットに低タンパク質食を与えると、タンパク質の総摂取量を満たすように全体の摂取量が増加することが報告されている。その機序として、脳の General control nonderepressible 2 (GCN2) が食物中のアミノ酸のインバランスを感知して必須アミノ酸に対する食欲を調節することが提唱されたが、GCN2 欠損マウスでも必須アミノ酸に対する選択的な食欲が残ることが報告され、この機序仮説は否定された。そのため、タンパク質(アミノ酸)に対する食欲を調節する機序は未解明である。

主に膵臓細胞で合成・分泌されるグルカゴンは、血糖低下時に分泌が亢進し血糖値を上昇させるホルモンとして知られており、インスリンの拮抗ホルモンとして位置づけられていた。しかしながら近年、グルカゴンの主要かつ特異的な生理作用は、血糖値増加作用ではなくアミノ酸代謝の恒常性維持であることが提唱されている。このことから、グルカゴンはアミノ酸の恒常性を維持するために、タンパク質嗜好性の制御に関わることが予想される。

### 2. 研究の目的

本研究では、グルカゴンをツールとして、「タンパク質に対する食欲の調節機序」の詳細を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

馴化飼育のために9週齢の雄の C57BL/6 マウスは、ポリカーボネートのケージに1匹ずつ入れ、マルチフィードを用いて粉末飼料を4日間、自由に摂取させた。馴化飼育後に、マウスに0.1、0.5、1 mg/kg グルカゴンを腹腔内(ip)投与し、普通食(NC) vs. 高タンパク質食(HPD)、高ショ糖食(HSD)および高脂肪食(HFD)の食餌選択試験を行った。次に、マウス・ラット用微量飲水量測定用給水瓶を2本準備し、両方の瓶に水を入れ、3日間の二瓶選択試験の訓練を行った。餌は、固形のCE-2を自由摂取させた。馴化飼育後に、マウスに1 mg/kg グルカゴンをip投与し、水 vs. 1% カゼイン溶液に含まれる必須アミノ酸および非必須アミノ酸溶液の二瓶選択試験を行った。最後に褐色脂肪特異的に Cre を発現する UCP-1 Cre マウスと glucagon receptor (Gcgr) -flox マウスを交配し、褐色脂肪特異的に Gcgr が欠損したマウスを作製した。同マウスに1 mg/kg グルカゴンをip投与し、NC vs. HPD の食餌選択試験を行った。

### 4. 研究成果

C57BL/6 マウスに0.5、1 mg/kg グルカゴンをip投与すると、HPD に対する嗜好性が低下した。他方、HSD および HFD に対する嗜好性に変化は認められなかった。この結果から、グルカゴンはタンパク質特異的に嗜好性を制御することが明らかになった。さらに、グルカゴンの投与は、非必須アミノ酸に対する嗜好性を抑制したが、必須アミノ酸に対する嗜好性には影響を及ぼさなかった。また、褐色脂肪特異的 Gcgr 欠損マウスへの1 mg/kg グルカゴンのip投与は、HPD に対する嗜好性を低下させた。

近年、グルカゴンの生理作用は、血糖値の上昇作用ではなく、アミノ酸代謝の制御であることが提唱されている。そこで、グルカゴンが食行動にどのような影響を与えるのかを検証した。C57BL/6 マウスに対する1 mg/kg のグルカゴン投与は、タンパク質に対する嗜好性のみを有意に抑制することが明らかになった。さらに、アミノ酸分画に対する二瓶選択試験を行った結果、非必須アミノ酸に対する嗜好性を抑制することを明らかにした。また、Gcgr 発現臓器へのグルカゴンの作用が食行動の変容に関与するのかを検証するため、褐色脂肪特異的 Gcgr 欠損マウスへのグルカゴン投与を行い、食行動解析を行った。その結果、タンパク質嗜好性抑制効果が認められたため、グルカゴンのタンパク質嗜好性抑制効果に褐色脂肪組織の関与はないことが明らかになった。

グルカゴンは、必須アミノ酸ではなく、非必須アミノ酸の嗜好性を低下させることから、グルカゴンは体内の窒素量の恒常性を維持するためにタンパク質、特に非必須アミノ酸に対する食欲を調節していることが推察される。また、褐色脂肪組織特異的 Gcgr 欠損マウスの食行動解析の結果から、グルカゴンのタンパク質嗜好性抑制効果に対する褐色脂肪組織の関与は否定された。Gcgr は、他にも肝臓、白色脂肪組織、脳など広く発現している。特に発現量が多いのが肝臓で

あり、肝臓は窒素代謝において重要な臓器である。そのため、体内窒素量の恒常性維持調節のために、グルカゴンは肝臓に作用することで、迷走神経、もしくはヘパトカインを介して脳へ窒素量過多の情報を伝達し、タンパク質に対する嗜好性を調節していることが推察される。現在、肝臓特異的に Cre を発現する Albumin-Cre マウスと Gcgr-flox マウスを掛け合わせて、肝臓特異的 Gcgr 欠損マウスを作製し、検証をすすめている。

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 0件）

1. 著者名 Maruyama Tsugunori, Matsui Sho, Kobayashi Ryosuke, Horii Takuro, Oguri Yasuo, Tsuzuki Satoshi, Horie Takahiro, Ono Koh, Hatada Izuho, Sasaki Tsutomu	4. 巻 326
2. 論文標題 Medium-chain triglyceride-specific appetite is regulated by the $\beta$ -oxidation of medium-chain fatty acids in the liver	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E735 ~ E746
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpendo.00031.2024	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 塚本 麻衣, 河内 花菜子, 松居 翔, 小栗 靖生, 都築 巧, 佐々木 努
2. 発表標題 低タンパク質食の摂取に伴う血中FGF21濃度及びタンパク質の摂取欲求の変化を調節する機構の解明
3. 学会等名 第16回 日本アミノ酸学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田健人, 塚本 麻衣, 松居 翔, 小栗 靖生, 都築 巧, 佐々木 努
2. 発表標題 アミノ酸バランス検知システムによる食欲調節メカニズムの解明
3. 学会等名 第16回 日本アミノ酸学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田健人, 塚本 麻衣, 松居 翔, 浅原俊一郎, 小栗 靖生, 都築 巧, 佐々木 努
2. 発表標題 アミノ酸バランス検知システムによる食欲調節メカニズムの解明
3. 学会等名 第114回近畿生理学談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田真実、松居翔、中川裕子、藤谷与士夫、北村忠弘、佐々木努
2. 発表標題 グルカゴンによるタンパク質の食欲調節メカニズムに関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部 第524回講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田健人、塚本 麻衣、松居 翔、浅原俊一郎、小栗 靖生、都築 巧、佐々木 努
2. 発表標題 アミノ酸バランス検知システムによる食欲調節メカニズムの解明
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塚本 麻衣、河内 花菜子、松居 翔、小栗 靖生、都築 巧、佐々木 努
2. 発表標題 低タンパク質食の摂取に伴う血中FGF21濃度及びタンパク質の摂取欲求の変化を調節する機構の解明
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
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
---------	---------