

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590077

研究課題名(和文) 脂肪酸受容体と生活習慣病：食事由来腸内細菌産物認識受容体によるエネルギー調節機構

研究課題名(英文) Energy regulation by dietary gut microbial metabolites via short-chain fatty acids receptors

研究代表者

木村 郁夫 (Ikuo, Kimura)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80433689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究より我々は腸内細菌代謝産物を認識する脂肪酸受容体GPR43が脂肪組織に高発現していることを明らかにした。さらに、GPR43の活性化はブドウ糖や脂肪酸等のエネルギー源を脂肪組織に取り込んで脂肪として蓄積することを抑え、脂肪組織の増大のみを防ぐことで、結果的に体全体のインスリン感受性の上昇、エネルギー利用率を上昇させることを明らかにした。我々は、さらにこのGPR43を介した脂肪組織でのインスリン感受性抑制に関し、脂肪細胞以外にも、マクロファージにおいても発現していることを明らかにしており、現在、これら免疫系におけるGPR43の機能と脂肪組織炎症に対する影響について検討中である。

研究成果の概要(英文)：We report that short-chain fatty acid receptor GPR43 is abundantly expressed in adipose tissues and GPR43-deficient mice are obese on a normal diet, whereas mice overexpressing GPR43 specifically in adipose tissue remain lean. We further report that short-chain fatty acid-mediated activation of GPR43 suppresses insulin signalling in adipocytes, which inhibits fat accumulation in adipose tissue and promotes the metabolism of unincorporated lipids and glucose in other tissues. Recently, we confirmed that GPR43 was expressed in macrophage in adipose tissue inflammation.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：脂肪酸受容体 脂肪組織 ノックアウトマウス GPCR 短鎖脂肪酸 腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

古くから“医食同源”の概念として知られる様に、食生活は生体内のホメオスタシスを調節し、その調節機構の破綻は生活習慣病に繋がる。近年、食変化による腸内細菌叢の変化が宿主のエネルギー調節や栄養の摂取、免疫機能等に関与し、その結果、肥満や糖尿病などの病態に影響することが明らかとなってきている。

2. 研究の目的

我々は新たに見つかった「食」由来の腸内細菌による代謝産物としての栄養である短鎖脂肪酸を認識する新規脂肪酸受容体に着目した。この短鎖脂肪酸受容体の生体における生理的役割を明らかにすることによって、食事-腸内細菌-短鎖脂肪酸による宿主エネルギー恒常性維持機構の解明と、その結果として食と医を結びつけることによる全く新たな生活習慣病の治療薬開発への糸口の解明を目指した。

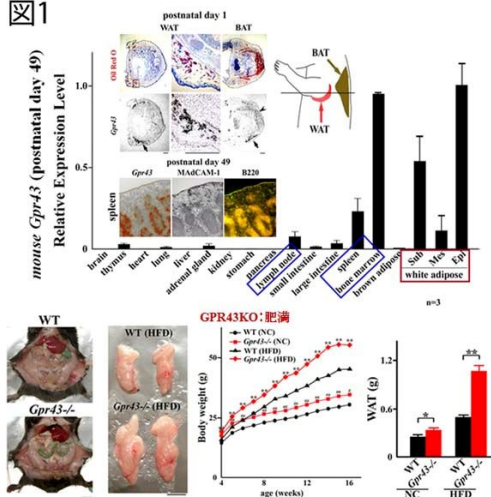
3. 研究の方法

我々が独自に作成に成功した GPR43 ノックアウト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

GPR43 は脂肪組織及び免疫系組織に豊富に存在しており、その Gpr43 ノックアウト (Gpr43KO) マウスは体重、脂肪重量の増加という肥満の傾向を示した (図 1)。

図 1

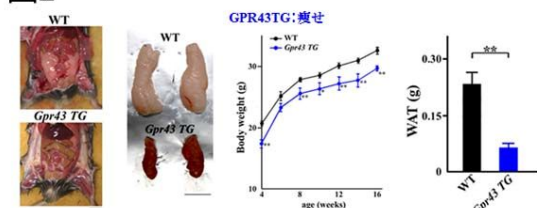


さらに、我々は脂肪組織における GPR43 の機能の詳細な検討を行うために、この GPR43 を脂肪組織特異的に過剰発現させた aP2-Gpr43 トランスジェニックマウス

(aP2-Gpr43TG マウス) を作製した。結果、Gpr43KO マウスとは逆に痩せの傾向を示し、また、高脂肪食負荷による肥満型糖尿病の誘導に対し、aP2-Gpr43TG マウスは抵抗性を示した (図 2)。

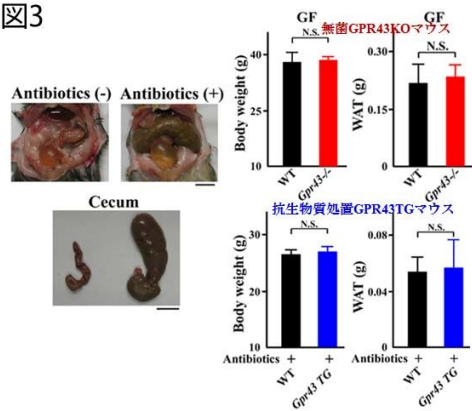
また、これらの変化が GPR43 を活性化する短鎖脂肪酸の主要な産生源である腸内細菌

図 2

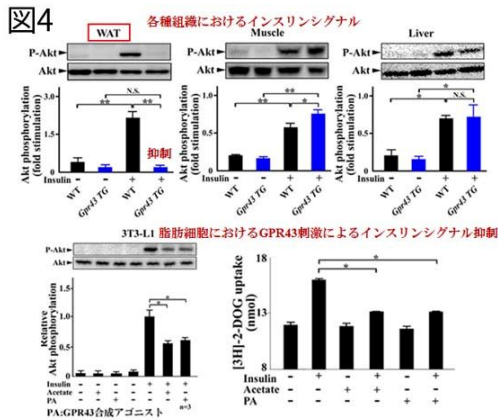


が原因であるかどうかを確認するために、腸内細菌が全く存在しない無菌マウスや抗生物質処置により体内の腸内細菌叢を消失させたマウスを用いて実験を行った。結果、Gpr43KO マウス、aP2-Gpr43TG マウスともに、これらのエネルギー代謝異常が消失した (図 3)。

図 3



さらに、この GPR43 の脂肪組織直接的な機能として、筋肉や肝臓などの他のインスリン作用組織ではなく、脂肪組織でのインスリンの作用のみを選択的に抑制することがわかった。(図 4)



GPR43 の活性化はブドウ糖や脂肪酸等のエネルギー源を脂肪組織に取り込んで脂肪として蓄積することを抑え、脂肪組織の増大のみを防ぐことで、肥満を抑制し、結果的に体全体のインスリン感受性の上昇、エネルギー利用効率を上昇させることがわかった。すなわち、(1)食事時、食物より直接得られるブドウ糖や脂肪酸などのエネルギー源と同時に、腸内細菌によって短鎖脂肪酸がエネルギー源として産生される。(2)通常はこの短鎖脂肪酸はエネルギー源としてだけ使用されるが、過度な食事により過剰エネルギーが得られた時に、同様に短鎖脂肪酸も過剰に上昇する。(3)この過剰に上昇した短鎖脂肪酸を認識するセンサー受容体 GPR43 が活性化し、脂肪組織への過剰エネルギー蓄積を抑制し、エネルギー消費の方向へ誘導し、結果として過度な肥満から起こる代謝機能異常を防ぎ、また体全体のエネルギー消費を高め、体内のエネルギー恒常性の維持に働く。という GPR43 を介した腸内細菌の宿主に対する重要な機能を我々は明らかにした。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

① I. Kimura\*, K. Ozawa, D. Inoue, T. Imamura, K. Kimura, T. Maeda, K. Terasawa, D. Kashihara, K. Hirano, T. Tani, T. Takahashi, S. Miyauchi, G. Shioi, H. Inoue, G. Tsujimoto.  
The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43.  
Nat Commun 査読あり, 4, 2013, 1829  
DOI: 10.1038/ncomms2852

Inoue D, Kimura I, Wakabayashi M,

Tsumoto H, Ozawa K, Hara T, Takei Y, Hirasawa A, Ishihama Y, Tsujimoto G.  
Short-chain fatty acids receptor GPR41-mediated activation of sympathetic neurons involves synapsin 2b phosphorylation.

FEBS Lett. 査読あり, 588, 1547-1554, 2012.

DOI: 10.1016/j.febslet.1012.04.021

〔学会発表〕(計5件)

木村 郁夫

腸内細菌と短鎖脂肪酸 シンポジウム「脂肪酸の病態栄養学」

第17回日本病態栄養学会年次集会(招待講演)

2014年01月11日

大阪、北区、大阪国際会議場

木村 郁夫

生活習慣病と腸内細菌

生活習慣病・肥満症トランスレーショナルプラットフォーム(招待講演)

2013年11月30日

京都、京都市中京区、ANAクラウンプラザホテル京都

木村 郁夫

腸内細菌叢および性ステロイドホルモンによるエネルギー調節機構

第44回プロテオーム医療創薬研究会(招待講演)

2013年02月22日~2013年02月22日

横浜市立大学(神奈川県横浜市)

木村 郁夫

腸内細菌による短鎖脂肪酸受容体を介したエネルギー調節機構

医学類メディカルリサーチトレーニングプログラムセミナー(招待講演)

2013年02月21日~2013年02月21日

金沢大学(石川県金沢市)

木村 郁夫

短鎖脂肪酸受容体によるエネルギー調節機構

蛋白研セミナー「エネルギー代謝制御の分子機構」(招待講演)

2012年11月29日~2012年11月30日

大阪大学蛋白質研究所(大阪府吹田市)

〔図書〕(計1件)

原 貴史、平澤 明、市村 敦彦、木村 郁夫、辻本 豪三

薬理学会誌

薬理学会

脂肪酸受容体の生理機能と創薬標的としての可能性  
2012年5ページ

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tuat.ac.jp/~kimura/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 郁夫 (KIMURA IKUO)

東京農工大学・大学院農学研究院・准教授  
研究者番号：80433689

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし