



胆汁酸の新たな生理機能の発見と食品による健康維持の可能性

研究者所属・職名：
大学院農学生命科学研究科・教授

ふりがな さとう りゅういちろう

氏名：佐藤 隆一郎

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「摂食シグナル胆汁酸の分子栄養学的機能解析と食品成分による摂食応答制御」\(2015-2019\)](#)
- [基盤研究\(A\)「骨格筋機能維持・改善の分子栄養学的解析」\(2015\)](#)
- [基盤研究\(A\)「肝臓脂肪蓄積とSREBP-1活性化の分子基盤解明と活性化抑制食品成分探索」\(2012-2014\)](#)
- [基盤研究\(S\)「脂肪細胞脂肪蓄積の分子基盤解明による抗メタボリックシンドローム研究」\(2007-2011\)](#)

分野：食品科学、脂質生化学

キーワード：胆汁酸、TGR5、骨格筋、摂食、運動

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

私たちはこれまでコレステロール代謝の調節機構に関する研究を進めてきた。血中コレステロール濃度の上昇は動脈硬化発症のリスクファクターと考えられている。コレステロールは脂質成分だが、私たちの体の中で分解することもエネルギー源として燃焼することもできない。肝臓において胆汁酸へと形を換え、最終的に糞へと排出し、コレステロール出納は成り立っている。最終産物である胆汁酸は排泄物として大した機能もないと長いこと考えられてきた。しかし21世紀に入って、新たな知見により胆汁酸は私たちの体内で重要な働きをする生理活性分子であることが明らかになってきた。胆汁酸は私たちが食事を摂取すると、その刺激に応じて胆嚢から分泌され、間もなく血中濃度も一過的に上昇する。このことから、私たちは血液中の胆汁酸濃度上昇を摂食シグナル(食べたことを体に知らせる)としてとらえ、その応答機構を明らかにする研究を始めた。食事摂取により大量の栄養素が取り込まれると、私たちの体は劇的な変化を引き起こす。このシステムを正確に理解することは、健康維持にとって不可欠なことと言える。また、食品に含まれる成分もこのタイミングで様々な機能を発揮する。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

胆汁酸を認識する受容体TGR5に着目して、その機能を追跡した。そのためにヒトTGR5を過剰に発現するトランスジェニックマウスを開発した。同時にTGR5を欠損したマウスをアメリカの研究者から入手し、これらマウスの違いを追跡した。これらを準備するのに長い時間を要した。



胆汁酸の新たな生理機能の発見と食品による健康維持の可能性

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

私たちは骨格筋における胆汁酸受容体TGR5の機能を解明するために、ヒトTGR5を骨格筋に過剰発現するトランスジェニックマウス(Tg)を開発した。骨格筋にはTGR5と構造の酷似したβ2アドレナリン受容体が存在し、この受容体の合成リガンドは筋量を増加させることが知られていた。TGR5に胆汁酸が結合すると、この受容体と同じく細胞内のcAMPが上昇することから、同様の効果を想定した。Tgマウスを開発すると作業仮設通り、筋量が10～15%増加し、それに伴い筋力(握力)も有意に増加した。一方、TGR5欠損マウスでは筋量、筋力の低下が確認された。経口グルコース負荷試験を行うと、Tgマウスでは血糖値が速やか低下し、筋量増加が糖代謝改善に結び付くことが確認された。一方、マウスを運動させると運動直後に、骨格筋のTGR5mRNA量の上昇することが認められた。運動負荷により骨格筋では小胞体ストレスによるUPR(unfolded protein response)の生じることが知られており、その際には遺伝子発現を促進するATF6が活性化される。TGR5遺伝子のプロモーター領域を解析するとATF6結合部位が確認された。

以上の知見より、摂食直後に血中の胆汁酸濃度が上昇すると、TGR5を介して筋量増加、筋細胞分化刺激が骨格筋に伝えられると考えられる。運動後には受容体TGR5の発現が上昇し、同様に筋量増加のシグナルが骨格筋に伝えられることが示唆された。摂食シグナル胆汁酸の新たな生理機能を明らかにすることに成功した。

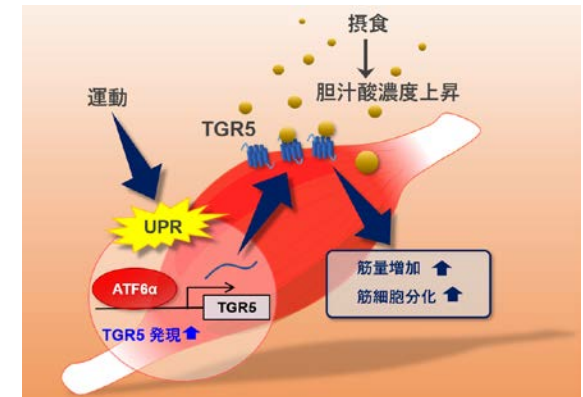


図1 骨格筋における胆汁酸受容体TGR5の機能のモデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

私たちは胆汁酸受容体TGR5に結合し、胆汁酸と同様のシグナルを発する食品成分の探索系を樹立し、柑橘リモノイド類のノミンを見出した。TGR5を活性化することは代謝改善、骨格筋量維持に結び付くことから、そのような活性を有する食品成分の有効活用は食生活を介した生活習慣病予防、高齢者の筋量維持に寄与することが期待される。

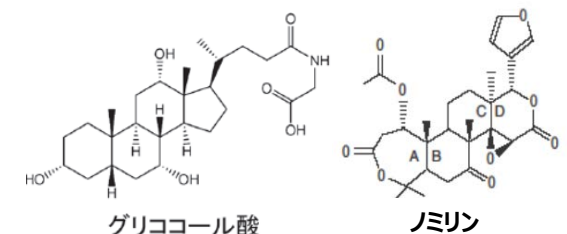


図2 胆汁酸と柑橘成分ノミンの構造