

食事性蛋白質による胆汁酸シグナルの変化を発見

-腸細胞の FGF15/19 産生に着目した食事のイノベーションへ-

【概要】

小腸(回腸部)から分泌されるホルモン **FGF15/19**(注 1)は、糖・脂質代謝を改善させる作用を持つホルモンで、肥満や 2 型糖尿病では血中 **FGF15/19** 濃度が低下しがちになり、その改善には胃バイパス術に依らざるを得ないのが現状です。

東北大学未来科学技術共同研究センター野々垣勝則教授らは、乳清タンパク質のホエイプロテインを通常食に加えマウスに与えると、小腸(回腸部)の腸細胞で胆汁酸を排泄する輸送体 **OST α / β** (注2)の発現が低下し、**FGF15** の発現と分泌が増加し、肝臓の糖新生と胆汁酸の合成・分泌が抑制されることを見出しました。更に小腸で **GLP-1**(注 3)とセロトニン(注 4)合成が抑制され、血中セロトニンとインスリン濃度が低下することも見出しました。一方、大豆由来タンパク質 **β -conglycinin** を投与すると、ホエイプロテインのこれらの作用とは反対の作用が生じました。

このように食事で摂取する蛋白質の種類によって、生体内で代謝制御を司る腸—肝—膵ネットワークが異なる作動を起こすことが確認されました。同研究グループでの前回の発見と合わせると、適切な食事性蛋白質を摂取することで、胃バイパスに依らない肥満・2 型糖尿病や脂肪肝等の新たな治療法への展開が期待されます。

本研究成果は「**Frontiers in Endocrinology**」に令和5年1月27日に掲載されました。

【詳細な説明】

小腸(回腸部)から分泌されるホルモン FGF15/19 は、糖・脂質代謝を改善させる作用を持つホルモンで、肥満を伴う 2 型糖尿病では血中 FGF15/19 濃度が低下しがちで、肥満症の胃バイパス術後に増加することが知られていました。

東北大学未来科学技術共同研究センター野々垣勝則教授らは、乳清タンパク質のホエイプロテインを通常食に加えマウスに投与すると、図 1 の青矢印のように、①小腸(回腸)の腸細胞で OST α/β の発現が低下し、肝細胞への胆汁酸の流出が増加する、②肝細胞への胆汁酸の流出を抑制するため、腸細胞で FGF15 の発現が増加する、③腸細胞で合成された FGF15 は肝細胞へ至り、CYP7A1 の発現が低下する、④ CYP7A1 の抑制により、肝細胞での一次胆汁酸の合成が抑制される、という作用を見出しました。

OST α/β を遺伝子学的に欠損させたマウスでは、腸細胞で FGF15 の発現が増加することから、このホエイプロテインによる FGF15 産生増加は腸細胞における OST α/β の発現の低下によると推察されます。

また、肝細胞での一次胆汁酸の合成抑制は小腸にも影響し、図 2 の青矢印のように、①小腸の EE 細胞で胆汁酸結合受容体 TGR5 と GLP-1 の発現が抑制される、②隣接する EC 細胞において末梢由来セロトニン合成酵素 TPH1 の発現が低下し、セロトニン合成が抑制されて血中セロトニン濃度が低下する、③その結果、膵インスリン濃度が低下する、という作用も見出しました。

一方、同じタンパク質でも、大豆由来タンパク質 β -conglycinin をマウスに投与した場合には、ホエイプロテインのこれらの作用とは全く反対の作用が生じました(図1、2の赤矢印)。これらの作用は 1 日の摂食量や体重の変化とは無関係に生じており、摂取タンパク質による作用の違いと考えられます。

これらの成果は、同研究グループでの前回の発見(K. Nonogaki, T. Kaji, *Sci. Rep.*, 10, 15784, (2020))『ホエイプロテインの摂取が肝臓における FGF21 の発現と分泌を抑制し、インスリン抵抗性と高血糖を抑制する』と合わせると、ホエイプロテイン摂取効果は、高度肥満症・2 型糖尿病に対する胃バイパス術後の FGF21(注5)と FGF15/19 の変化と極めて類似していると言えます。つまり適切な食事性蛋白質を摂取することで、胃バイパスに依らない肥満・2 型糖尿病や脂肪肝等の新たな治療法への展開が期待されます。本研究成果は「*Frontiers in Endocrinology*」DOI 10.3389/fendo.2023.1080790 に令和5年1月27日に掲載されました。

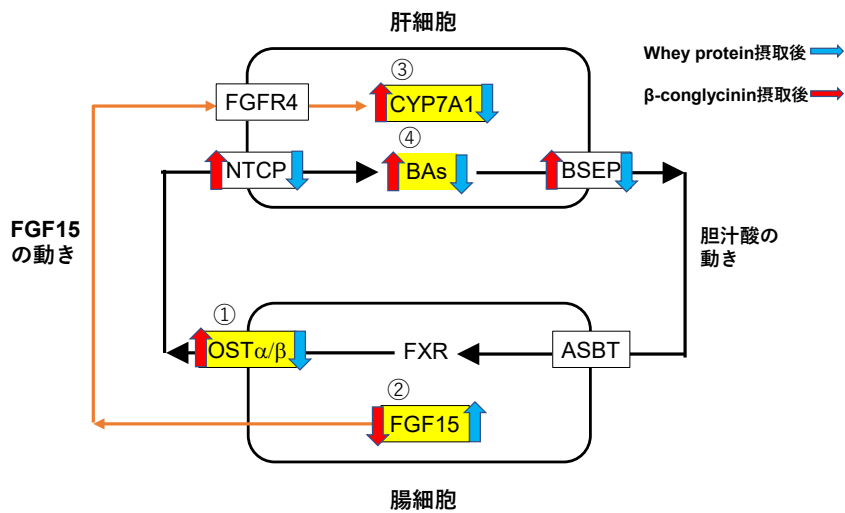


図1 ホエイプロテインとβ-conglycinin 摂取による FGF15 分泌と胆汁酸合成・輸送系の変化

NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide、胆汁酸の取り込みを担う

BSEP: bile salt export pump、胆汁酸の排泄を担う

ASBT: apical sodium-dependent bile acid transporter、胆汁酸の取り込みを担う

CYP7A1:cholesterol-7α hydroxylase、胆汁酸合成の律速酵素

EE 細胞:腸管内分泌細胞

EC 細胞:クロム親和性細胞、セロトニンの産生に関与

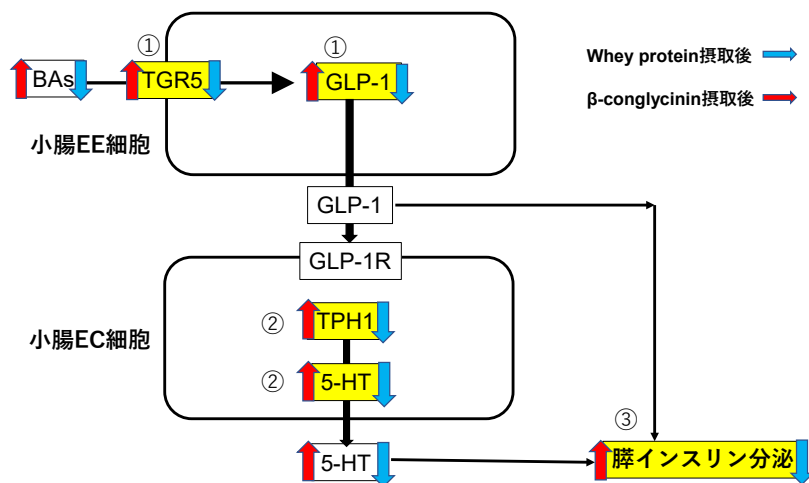


図2 ホエイプロテインとβ-conglycinin 摂取による腸由来セロトニン分泌と膵インスリン分泌の変化

TGR5:胆汁酸結合受容体

5-HT:セロトニン

【用語説明】

(注 1)FGF15/19:Fibroblast growth factor 15(マウス)/19(ヒト)で 小腸(主に回腸部)から分泌されるホルモン。

(注 2)OST α/β :Heteromeric organic solute transporter で腸細胞の細胞内の胆汁酸を排出させる機能を持つ胆汁酸輸送体。

(注 3)GLP-1:Glucagon-like peptide-1;腸由来ホルモンで、食後に分泌され、グルコース依存性に膵臓からインスリン分泌を促すホルモン。

(注 4)セロトニン:末梢由来と脳由来があり、末梢では主に腸から分泌されるホルモン。

(注 5) FGF21:Fibroblast growth factor 21 で 肝臓から分泌されるホルモン。

【論文情報】

タイトル: Ingestion of whey protein and β -conglycinin exerts opposite effects on intestinal FGF15 and serotonin secretion in mice

雑誌名: Frontiers in Endocrinology

著者: Katsunori Nonogaki*, Takao Kaji

DOI: 10.3389/fendo.2023.1080790

URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1080790/full>

*責任著者

【お問い合わせ先】

東北大学未来科学技術共同研究センター
糖尿病制御学研究室 (野々垣研究室)

担当 野々垣勝則

電話&FAX: 022-795-5675

E-mail: katsu@tohoku.ac.jp

東北大学未来科学技術共同研究センター
広報

電話: 022-795-4004

E-mail: niche-pr@niche.tohoku.ac.jp