

2025年1月10日

国立大学法人群馬大学
国立大学法人筑波大学
国立大学法人岡山大学

腸内分泌ホルモンによる摂食嗜好性の調節 ～タンパク質の摂りすぎを防ぐメカニズムと重要性～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の吉成祐人助教、西村隆史教授と筑波大学生存ダイナミクス研究センターの丹羽隆介教授、岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域の吉井大志教授らの研究グループは、モデル生物であるキイロショウジョウバエ^{※1}を用いて、過剰なタンパク質摂食を防ぐ仕組みの一端を解明しました。

生物は摂取した栄養素を体内で感知し、足りない栄養素を補うように食物を選択することで栄養バランスを保っています。このためには、栄養素のバランスを感知するシステムと、その情報を食物の選択へと出力するシステムの双方が必要であると考えられますが、その仕組みについては不透明でした。

今回、研究チームは、キイロショウジョウバエの腸内分泌細胞^{※2}から分泌される腸内分泌ホルモン CCHa1^{※3}がタンパク質に対する食欲を抑制することを明らかにしました（図1）。腸内分泌細胞から分泌された CCHa1 は、腸へと伸びる神経により受け取られ、味覚神経へと情報を伝達することによりタンパク質の過剰な摂取を防ぐことが判明しました。さらに、CCHa1 シグナルが正常に機能しないと、キイロショウジョウバエは高タンパク質食^{※4}を過剰に摂取してしまい、有害なアンモニアを体内に蓄積してしまうことが明らかになりました。

本研究成果により、摂食障害や偏食といった疾患に腸内分泌ホルモンが関与する可能性が示唆され、今後腸内分泌ホルモンをターゲットとした治療が期待されます。

研究成果は2024年12月30日、英国科学誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されました。

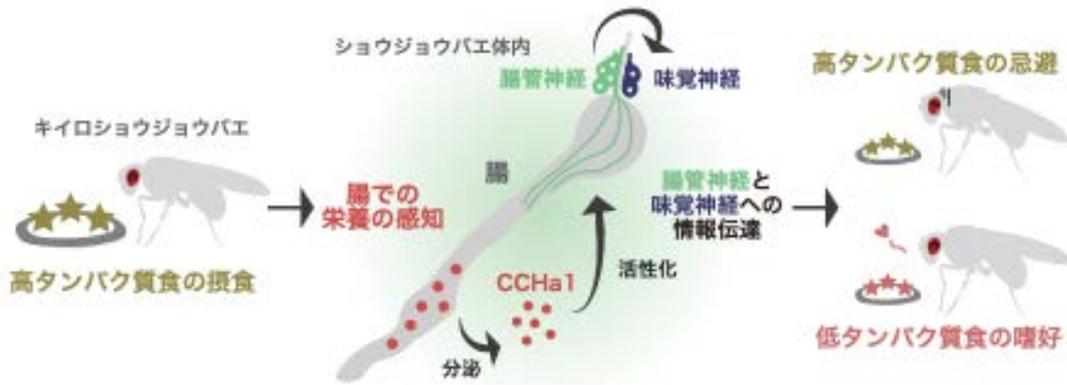


図 1.腸内分泌ホルモン CCHa1 による摂食行動の調節

1. 本件のポイント

- 生物には特定の栄養素の摂りすぎを防ぐシステムが備わっている
- モデル生物キイロショウジョウバエの腸内分泌細胞の一部が高タンパク質食に反応することを発見した
- その腸内分泌細胞は CCHa1 というホルモンを産生して摂食量を調節していた
- CCHa1 は腸へと伸びる神経に作用して高タンパク質食の過剰な摂食を防いでいた
- CCHa1 の作用を失うと、高タンパク質食を過剰に摂取し栄養バランスの破綻に至ることが判明した
- 腸ホルモンによる摂食制御が特定の栄養素に対する食欲を調節していることが示唆された

2. 本件の詳細

2-1. 背景

動物は摂取した栄養素を体内で感知し、足りない栄養素を補うように次の食物を選択することで栄養バランスを保っています。このためには、栄養素のバランスを感知するシステムと、その情報を摂食嗜好性^{※5}の変化へと転換するシステムの双方が必要であると考えられますが、その仕組みについては不透明でした。

三大栄養素の1つであるタンパク質についても、このような摂食行動制御のシステムが働くことで、動物は適切にその摂取量を制御していると想定されています。すなわち、タンパク質が不足していればタンパク質をより多く摂取し、過剰な際にはそれ以上の摂食が抑制されると考えられています（「タンパク質レバレッジ仮説」^{※6}とも呼ばれます）。しかし、こうしたタンパク質の摂取嗜好性を調節する仕組みについては不透明です。

遺伝学のモデル生物であるキイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster* : 以下、ショウジョウバエ)も、われわれ哺乳動物と同様に、体内の栄養状態に応じた食物の選択を行います。例えば、餌として糖のみを摂取させた個体や、多くの卵を産卵する必要がある雌は、タンパク質を多く含む餌を選択的に摂取するようになります。このことから、ショウジョウバエの体内にも栄養素の需要と供給を適切に感知し、摂食行動の変化を引き起こすシステムがあると予想されました。

腸は食物の消化・吸収を行うだけでなく、体内の重要な内分泌器官^{※7}であり、腸内分泌細胞からは複数のホルモンが放出されます。近年、哺乳動物やショウジョウバエを用いた研究において、腸内分泌細胞が食

餌中の栄養に応じて発火^{※8}し、腸ホルモンを放出することで、摂食に応じた代謝バランスを調節することが明らかになってきました。しかしながら、腸内分泌細胞が特定の栄養素に対する食欲、つまり摂食嗜好性を制御するの否かは明らかになっていませんでした。そこで研究グループは、腸内分泌細胞が摂食嗜好性を調節する可能性を検証することにしました。

2-2. 本研究の成果

初めに、ショウジョウバエの腸内分泌ホルモンのうち、摂食行動に関わるものを特定するために、9種類の腸内分泌ホルモンの機能をそれぞれ阻害し、摂食行動を観察しました。すると、CCHamide1(CCHa1)と呼ばれるホルモンの機能阻害により、ショウジョウバエの摂食量が増えることが分かりました。ショウジョウバエは主に炭水化物である糖類と、タンパク質の多い酵母を混ぜた餌で飼育されています。そこで、炭水化物とタンパク質、どちらに対する食欲が増大しているのかを調べたところ、CCHa1を機能阻害したハエはタンパク質を過剰に摂取することが分かりました。

腸内分泌ホルモンの分泌は、腸内分泌細胞の活性化状態により制御されていることから、CCHa1を産生する腸内分泌細胞の活性化状態を確認したところ、高タンパク質食や非必須アミノ酸であるアラニンとグリシンにより活性化されることが判明しました(図2)。さらに、非必須アミノ酸に対する食欲を調べたところ、CCHa1を機能阻害したハエは非必須アミノ酸を多く摂食することがわかりました。よって、CCHa1は餌中のタンパク質の量を読み取り、アミノ酸の摂取量を調節するために機能している腸内分泌ホルモンであることが明らかになりました。

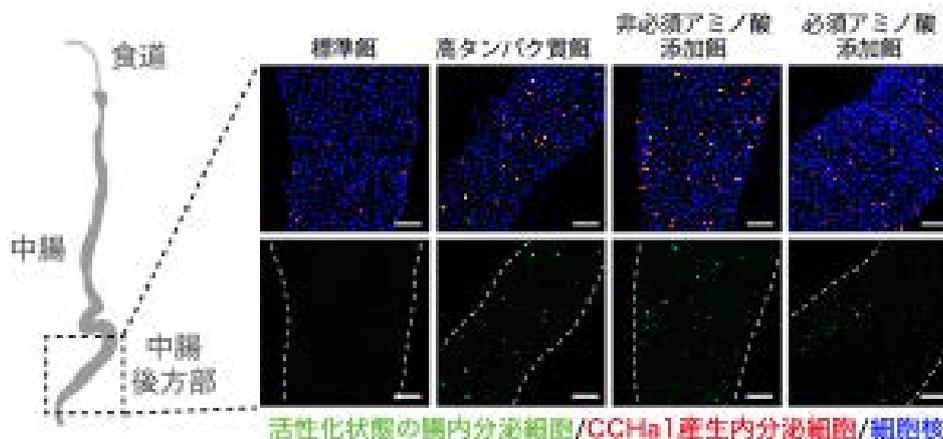


図2. 餌の組成に応じた CCHa1 産生内分泌細胞の活性化状態

高タンパク質餌や非必須アミノ酸添加餌を摂取すると、活性化した腸内分泌細胞の数が増える

血中へと分泌された CCHa1 は、CCHa1 受容体^{※9}に作用することで情報伝達を行います。そこで、摂食制御に関わる CCHa1 受容体を調べたところ、腸へと伸びる神経細胞で発現している CCHa1 受容体が、タンパク質に対する摂食行動を制御していることが判明しました。その腸へと伸びる神経細胞は、ショウジョウバエの食道と中腸の境目に位置する神経節に細胞体があり、short Neuropeptide F(sNPF)^{※10}という神経伝達物質を産生していました(図3)。そこで、この sNPF 産生神経と回路を形成している神経細胞を

探索したところ、sNPF 神経と隣接する位置に細胞体を持つ甘味受容神経^{※11}と連絡していることがわかりました。そこで、その甘味受容神経で sNPF 受容体の機能阻害や、活性阻害を行ったところ、CCHa1 の機能阻害と同様にタンパク質の過剰摂取が見られました。すなわち、腸内分泌ホルモン CCHa1 から始まったタンパク質摂取の情報伝達は、腸へと伸びる神経を介して甘味受容神経へと働きかけることにより遂行されることが明らかになりました。

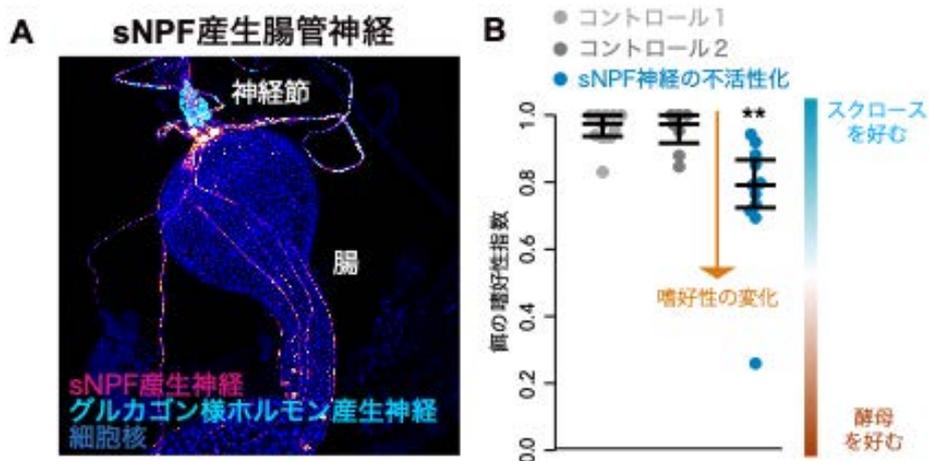


図 3. sNPF 産生腸管神経と摂食嗜好性への影響

- A. 腸へと伸びる sNPF 産生腸管神経。グルカゴン様ホルモン産生神経と共に神経節を形成する。
B. 通常のハエは糖であるスクロースを好むが、sNPF 神経を不活性化すると酵母を好むようになる。

最後に、CCHa1 から始まる摂食制御が破綻すると、ショウジョウバエ個体にどのような問題が生じるのかを調べるために、CCHa1 機能阻害ショウジョウバエを高タンパク質食で飼育する実験を行いました。その結果、CCHa1 の機能阻害により、高タンパク質食飼育下での寿命が短くなってしまうことがわかりました。さらに、その原因を探るために網羅的に代謝物を測定したところ、アミノ酸を由来とするアンモニアの解毒・排泄に重要な尿素サイクル^{※12}の中間代謝物が増え、アンモニアの蓄積が起こっていることが判明しました。アンモニアは細胞に対する毒性を持つため、生物の体内では常に一定の量に調節されています。しかし、CCHa1 や sNPF を機能阻害したショウジョウバエは、アミノ酸を多量に含む高タンパク質食を食べ続けてしまうことにより、体内のアンモニア量が増え、寿命が短くなることが明らかになりました。

本研究成果により、ショウジョウバエの体内には、タンパク質の摂取を一定に保つシステムが存在することがわかりました。そのシステムは腸内分泌ホルモンから始まり、腸へと伸びる神経を介して、味覚神経へと連絡することで生体の栄養バランスを保っていることが示されました。さらに、このシステムの破綻により、タンパク質の過剰摂取にブレーキが効かなくなり、アンモニアなどの有害物質が蓄積してしまうことが明らかになりました。この腸内分泌細胞から始まる栄養情報の伝達により、ショウジョウバエ体内の栄養バランスは保たれていると考えられます。

2-3. 社会的意義と今後の期待

ショウジョウバエもわれわれヒトも、摂取カロリーのうちおよそ 15%程度をタンパク質から得ています。過剰なタンパク質の摂取は、心臓病や腎疾患の発症と関与するとされており、ヒトにおいても適切な量のタンパク質を摂取して栄養バランスを保つことが重要であると考えられます。ヒトにおいて、いくつかの腸内分泌細胞がタンパク質摂食に応答することが知られており、ショウジョウバエと同様に腸内分泌ホルモンがタンパク質に対する食欲を制御している可能性があります。また、腸内分泌ホルモンから始まる情報伝達システムが、甘いものや肉などの偏食をはじめとする摂食障害の治療のターゲットになることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会（JSPS）研究活動スタート支援（課題番号：22K20649）、科学研究費補助金基盤研究（B）（課題番号：19H03265）、科学研究費補助金基盤研究（A）（課題番号：22H00414）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）（課題番号：20gm1110001）、筑波大学 TARA プロジェクトによる支援を受けて、主に群馬大学および筑波大学において行われました。

3. 関連リンク

群馬大学 生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所 個体代謝生理学分野

<https://sites.google.com/view/nishimura-lab/>

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 生理遺伝学研究プロジェクト

<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp/projects/niwa/>

岡山大学 学術研究院 環境生命自然科学学域（理・生物）時間生物学研究室

<https://sites.google.com/site/chronobiologyokayamauni/>

4. 論文詳細

論文名 : A high-protein diet-responsive gut hormone regulates behavioural and metabolic optimization in *Drosophila melanogaster*

・論文著者 : 吉成祐人 1,2*, 西村隆史 1*, 吉井大志 3, 近藤周 4,5, 谷本拓 6, 小林朋絵 7, 松山誠 7, 丹羽隆介 2*

(1. 群馬大学生体調節研究所個体代謝生理学分野、2.筑波大学生存ダイナミクス研究センター、3. 岡山大学大学院環境生命科学研究科、4.東京理科大学先進工学部生命システム工学科、5. 国立遺伝学研究所、6.東北大学生命科学研究科、7.重井医科学研究所、*：責任著者)

・Nature Communications 誌（Springer Nature 社：英国）

・公開日：2024年12月30日

・URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-55050-y>

・doi: 10.1038/s41467-024-55050-y

5. 用語説明

※¹ キイロショウジョウバエ

ハエ目ショウジョウバエ科の昆虫で、様々な研究分野でモデル生物として用いられている。体長 2～3 mm 前後の大きさで、飼育が容易であり、遺伝学的な解析に適する。

※² 腸内分泌細胞

腸に位置する、ホルモンを産生する細胞。神経細胞に似た特性を持ち、発火することで活性化し、ホルモンを血中へと分泌する。

※³ CCHa1

CCHamide1 と呼ばれる神経伝達ペプチド。無脊椎動物に広く保存されており、キイロショウジョウバエでは特定の脳神経細胞や腸内分泌細胞で産生される。

※⁴ 高タンパク質食

通常の飼育実験で用いられる組成の餌に、タンパク質を添加した餌。

※⁵ 摂食嗜好性

特定の食べ物に対する食欲や選り好み。

※⁶ タンパク質レバレッジ仮説

David Raubenheimer 氏、Stephen Simpson 氏らにより提唱された、“ヒトは他の食事成分よりも食品中のタンパク質を優先的に摂取し、エネルギー含有量に関係なく、タンパク質の必要量を満たすまで食事をする”という仮説。

※⁷ 内分泌器官

ホルモンや神経伝達物質などを産生する内分泌細胞を持つ器官。脳神経系や腸内分泌細胞、膵臓 β 細胞など多種多様な細胞が内分泌細胞として機能する。

※⁸ 発火

神経細胞や内分泌細胞などが活性化すること。主に陽イオンの細胞内への流入により、細胞が脱分極することにより起こる。

※⁹ CCHa1 受容体

神経伝達物質 CCHa1 を受け取る G タンパク質共役型受容体で細胞膜上に局在している。ショウジョウバエでは神経系で広く発現している。

※¹⁰sNPF

Short Neuropeptide F と呼ばれる神経伝達ペプチド。動物間で広く保存されており、哺乳類の Neuropeptide Y と類縁とされる。

※¹¹ 甘味受容神経

甘味受容体を発現する神経。本研究の甘味受容神経は、二糖のフルクトースを認識するフルクトース受容体 (Gustatory receptor 43a) を発現している。

※¹² 尿素サイクル

アミノ酸や窒素由来のアンモニアを尿素に代謝し、尿などから体外へと排出するために重要な代謝経路。この経路の破綻によりアンモニア血症などが起こり、神経疾患を誘導する。

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 個体代謝生理学分野 教授 西村 隆史

TEL : 027-220-8866

E-MAIL : t-nishimura@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課 研究所庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 生理遺伝学研究プロジェクト 教授 丹羽 隆介

筑波大学 広報局 報道担当

TEL : 029-853-2040

E-MAIL : kohositu@un.tsukuba.ac.jp

岡山大学 総務・企画部 広報課

TEL : 086-251-7292

E-MAIL : www-adm@adm.okayama-u.ac.jp