

申請者	学科名	栄養学科	職名	教授	氏名	山下 広美
調査研究課題	短鎖脂肪酸の生活習慣病予防効果とそのメカニズムに関する研究					
調査研究組織	氏名	所属・職		専門分野	役割分担	
	代表	山下広美	保健福祉学部・教授	食品栄養学	研究統括	
	分	吉村征浩	保健福祉学部・助教	食品生化学	動物組織の解析法の確立	
	担	丸田ひとみ	保健福祉科学研究科・博士 後期課程学生	栄養学大講座	動物および細胞を用いた実験の 実施	
者	磯野千晶	保健福祉科学研究科・博士 前期課程学生	栄養学専攻	動物および細胞を用いた実験の 実施		
調査研究実績 の概要	<p>近年、遊離脂肪酸をリガンドとして認識する受容体としてGタンパク質共役型受容体 (GProtein coupled receptor; GPCR)ファミリー (GPR40, 41, 43, 120) が同定された。そのうちGPR41とGPR43は、腸内細菌が食物繊維など難消化性化合物を発酵することにより生成する酢酸、酪酸、およびプロピオン酸などの短鎖脂肪酸をリガンドとする受容体であり、これらのリガンドにより活性化されたそれら受容体は生体におけるエネルギー恒常性維持に関与することが報告されてきた (Hara T. et al. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 164, 77-116 (2013), Samuel B. et al., PNAS, 105, 16767-16772 (2008))。それらのうちGPR43は主に酢酸およびプロピオン酸をリガンドとして活性化される受容体であり、細胞内cAMP濃度の抑制に関与するGi/0と細胞内カルシウム濃度上昇に関わるGq/11タンパク質の両方と共役する。GPR43は脂肪組織および免疫系組織に高発現するが骨格筋や肝臓では発現しないと報告されてきた。しかしながら本研究室で最近、骨格筋で酢酸により活性化されるGPR43の存在を示唆する結果を得た。さらに骨格筋におけるGPR43の活性化により脂肪代謝が促進されることを示唆する結果を得た。そこで本年度の研究では、骨格筋における酢酸によるGPR43活性化を介したエネルギー代謝調節作用とその機序、またエイジングによる骨格筋のエネルギー代謝低下におけるGPR43の関与について明らかにする目的で、34週齢から56週齢まで飼育した動物の骨格筋におけるGPR43の発現動態、また骨格筋における遅筋線維および速筋線維の発現動態ならびに脂質代謝との関連について解析を行った。</p>					

<p>調査研究実績 の概要</p>	<p>実験動物は32週齢のSD系雄性ラットを使用し、1%酢酸投与群(Ace群)、水投与群(Water群)に分けた。5週間の予備飼育後、37週齢から56週齢まで週5日間、それぞれ0.5ml/100g(体重)を胃ゾンデによる胃腔内投与を行った。餌は実験用飼料を任意に摂食させ、飼育期間中に体重および摂食量測定を行うと共に、代謝の変動および自発運動量をそれぞれ小動物代謝測定機(室町機械製MK-5000RQ)およびスーパーメックス(室町機械製)を用いて測定した。56週齢まで飼育した動物を解剖して骨格筋(ヒラメ筋および腓腹筋)を採取して、総RNAを抽出した。総RNAを用いてcDNAを逆転写により調製し、GPR43 mRNA発現レベルをリアルタイムPCR法により解析した。20週齢の動物と比較し、エイジングによりGPR43の発現レベル動態を検討した結果、56週齢のラットの速筋である腓腹筋では20週齢時と比較して、GPR43のmRNA発現が著明に減少していた。また遅筋であるヒラメ筋においては56週齢においては発現がほとんど消失していた。37週齢時から継続的に酢酸を投与したラットの腓腹筋においてはGPR43のmRNA発現は増加し、ヒラメ筋においては対照群において消失していた発現が酢酸投与により認められる程度に出現していた。酢酸投与した腓腹筋およびヒラメ筋においてはミトコンドリアDNA量が増加する傾向が認められ、ヒラメ筋においては統計的に有意に増加していた。さらにヒラメ筋においては対照群において観察された脂肪の蓄積が酢酸投与群においては抑制され、さらに組織の形態的な萎縮、筋線維化も抑制されていた。</p> <p>以上の結果から、エネルギー代謝が低下する中高齢のラットに継続的に酢酸を摂取させることにより、エイジングによる骨格筋におけるGPR43の発現低下の抑制、さらに脂肪蓄積や筋線維化などが抑制されることが示唆された。</p>
<p>成果資料目録</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hitomi Maruta, Yukihiro Yoshimura, Aya Araki, Masumi Kimoto, Yoshitaka Takahashi, Hiromi Yamashita, Activation of AMP-activated Protein Kinase and Stimulation of Energy Metabolism by Acetic Acid in L6 Myotube Cells, PLOS ONE, 11 (6) (2016), DOI:10.1371/journal.pone.0158055 2. Araki A, Yoshimura Y, <u>Maruta H</u>, Kimoto M, Takahashi Y and Yamashita H, Changes in the 5'-AMP concentration of skeletal muscles on acetic acid treatment under fed or starved conditions in rats, Annals of Obesity & Disorders, 1(3): 1013, (2016)