

新規食事脂質受容体の機能解析：抗肥満メカニズムの解明

東京農工大学 農学府・農学部
宮本 潤基

1. 研究の目的と背景

近年、食の欧米化に伴う嗜好性の変化により、高脂肪・高炭水化物食による食事誘導性の肥満症患者数の増加が我が国を始め、先進国を中心に社会問題となっている。しかしながら、肥満症に対する抜本的な治療法は確立されておらず、運動療法、食事療法や外科的手術による治療に限られている。さらに、これらの治療法は患者に対する過度なストレスや負担などが大きいことから、効果的な成果が得られないことや二次的な疾患発症に寄与することも少なくない。すなわち、食品科学・食品機能学の観点から肥満症の発症を予防することが最も効果的、且つ重要であると考えられている。

一方、細胞膜上の脂肪酸受容体の発見により、食事脂質由来脂肪酸が単なるエネルギー源としてだけでなく「シグナル分子」としても機能することが明らかとなり、その分子レベルでの機能解析が爆発的に進行している。当研究室では、世界に先駆け、これら脂肪酸受容体が宿主の生体恒常性維持に密接に関与することを明らかにしている (Miyamoto *et al.*, *Nat. commun.*, 2019)。しかしながら、現在、既存の脂肪酸受容体の機能のみでは説明できないオーファン受容体を介した宿主の表現型が示唆されており、我々は独自に『新規脂肪酸受容体』を同定した。本研究では、新規脂肪酸受容体の宿主恒常性維持に及ぼす影響を宿主エネルギー代謝・肥満に着目して検討することを目的とする。

2. 研究の方法

2-1. 安定発現株の作出

HA をタグ付けた標的遺伝子の配列を含む pcDNA5 ベクターを Flp-In T-REx HEK293 細胞株へ導入し、新規脂肪酸受容体の安定発現株の作出を行った。

2-2. 遺伝子改変マウスの作出

標的遺伝子のタンパクコード領域の外側にターゲット配列および PAM 配列をもつようなベクターを構築し、CRISPR-Cas9 法を用いて、新規脂肪酸受容体の遺伝子欠損マウスを作出した。

2-3. 負荷試験

野生型マウス (C57BL/6J, ♂) に高脂肪食、あるいは、新規脂肪酸受容体のリガンドとなる脂肪酸を含有した高

脂肪食をマウスに 12 週間負荷し、体重変化及び代謝パラメータへ及ぼす影響を評価した。

3. 研究内容

野生型マウスに高脂肪食を負荷すると劇的な食事誘導性肥満を誘発した。一方、新規脂肪酸受容体のリガンドとなる脂肪酸を含有した高脂肪食負荷群においては、有意な体重増加抑制作用を見出した。

3-1. 安定発現株による評価

安定発現株の作出に成功した。今後、既存の食事脂質由来脂肪酸の他、網羅的に食事脂質に含まれる脂肪酸のリガンドスクリーニングを実施し、高親和性リガンドの同定を行う。

3-2. 遺伝子改変マウスの評価

新規脂肪酸受容体遺伝子欠損マウスの作出に成功した。現在、長期的な飼育における変化や基礎的な代謝パラメータ変化の確認を実施している。

3-3. 肥満モデルマウスへ及ぼす影響

野生型マウスに高脂肪食を負荷すると劇的な食事誘導性肥満を誘発した。一方、新規脂肪酸受容体のリガンドとなる脂肪酸を含有した高脂肪食負荷群においては、有意な体重増加抑制作用を見出した。現在、血液生化学評価や代謝パラメータ変化などを解析している。また、3-2. で作出した遺伝子改変マウスを用いて、新規脂肪酸受容体のリガンドによる抗肥満作用に対する影響を評価する。

4. 研究の実施経過

2019 年 4 月：ベクターの作製、遺伝子改変マウスの作出
2019 年 5 月：高脂肪食負荷試験①の開始
2019 年 8 月：ベクターの再作製
2019 年 9 月：高脂肪食負荷試験②の開始
2020 年 1 月：安定発現株の完成

5. 研究から得た結論・考察

新規脂肪酸受容体リガンドの摂取が、高脂肪食誘導性肥満に対して抵抗性を示すことを明らかにした。近年の食の欧米化により、食事脂質の摂取は高エネルギー源であるこ

とからも肥満症の発症に寄与することが危惧されていたが、本研究によって、食事脂質の構成脂肪酸が生体内のシグナル分子として、抗肥満作用に寄与する可能性が示唆された。

6. 残された問題, 今後の課題

今後、本研究で作出した遺伝子改変マウスを用いて、分子メカニズムの解明に着手したい。特に、新規脂肪酸受容体は既存の受容体であるが、リガンドが脂肪酸であることの発見はまだ明らかにされていないことから、食事脂質と受容体の関係性を分子レベルで解明していく予定である。また、安定発現株の作出により、候補リガンドのスクリーニング評価が簡便化されたことから、より高親和性のリガンドを探索することで、高付加価値を有する食事脂質の発見・開発に貢献していく予定である。

7. 参考文献

Miyamoto, J. *et al.*, Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids., *Nat. Commun.*, **10**, 4007 (2019)