新規機能性脂質の生理的意義の解明と機能性評価

The physiological and functional activity of the novel lipids

（日本農芸化学会推薦）

代表研究者　東京農工大学　　宮本　潤基　　Tokyo University of Agriculture and Technology　Junki Miyamoto

In the past decades, FAHFAs (Fatty Acid esters of Hydroxy Fatty Acids), newly discovered as biological lipids, have been identified and suggested to be involved in various biological homeostasis, such as metabolic improvement and immune regulation, and have attracted attention as novel functional lipids. In this study, we focused on the effects of FAHFAs on host homeostasis and aimed to elucidate the physiological significance of FAHFAs under various nutritional conditions, their relationship with gut microbiota, and the molecular mechanisms by which FAHFAs maintain host homeostasis. In this study, we identified 10-OAHSA as a gut microbiota-derived FAHFAs and found that 10-OAHSA regulates the intercellular permeability. These results are expected to be applied to postbiotic and probiotic therapies.

研究目的

近年､新たに生体内脂質として発見されたFAHFAs (Fatty Acid esters of Hydroxy Fatty Acids)は、代謝改善や免疫調節など様々な生体恒常性維持に関与することが示唆されており、新規機能性脂質として注目を集めている [1]。これまでに、生体内における FAHFAs はヒト糖尿病患者の予備群から初期段階の患者において、生体内濃度が劇的に減少することが明らかにされており、動物モデルでは、肥満糖尿病モデルマウスへの投与がインスリン感受性の亢進や抗炎症作用などに寄与することが明らかにされている [2, 3]。特に、FAHFAs は様々な結合様式や多種の脂肪酸の組み合わせなどが明らかにされており、それぞれの構造の違いによって、機能も異なることが示唆されているが、その詳細な検討は行われていない。本研究では､FAHFAs の生体恒常性に及ぼす影響に着目し、様々な栄養環境下における FAHFAs の生理的意義の解明、腸内細菌との関連性、そして、FAHFAs による生体恒常性維持及ぼす分子機序を明らかにすることを目的として検討を進める。

研究経過

1. 生体内 FAHFAs の検出

まず初めに、FAHFAs の生体内濃度を明らかにするために、糞便や血液中の FAHFAs を分析した。その結果、一部の FAHFAs は糞便中で検出できたのに対し、血液中ではほぼ全ての FAHFAs が低濃度であった。糞便中で主に検出されたことから、食事中あるいは腸内細菌由来である可能性が示唆されたため、同様の方法で有菌環境下と無菌環境下のマウス糞便中の FAHFAs 濃度を分析した。興味深いことに 10 位にエステル結合を有する FAHFAs（主に、10-OAHSA, 10-PAHSA および 10-POHSA）が有菌環境下で検出されるのに対し、無菌環境下では消失した。すなわち、これら 10 位にエステル結合を有する FAHFAs は腸内細菌に依存的に合成されることが示された。現在、FAHFAs 合成菌の探索と代謝経路の同定を目指して検討を進めている。一方、これら FAHFAs は血液中ではほとんど検出されないことから、腸管管腔内で生理機能を発揮する可能性が示唆された。

2. FAHFAs の生体調節機能 (*in vitro*)

生体内において、10-OAHSA が高濃度に腸管管腔内で存在していることに着目し、ヒト結腸癌上皮細胞株である Caco-2 細胞を用いて 10-OAHSA の影響を評価した。腸管における細胞間隙の制御は炎症疾患や代謝性疾患を調節す

る因子の一つとして、昨今、注目を集めている。特に、Caco-2 細胞は細胞間隙調節因子を評価することが可能な細胞株であることから、10-OAHSA の細胞間隙調節因子の mRNA 発現に及ぼす影響を検討した。その結果、細胞間隙を制御する Occludin, Claudin-3 や Claudin-4 の mRNA 発現が 10-OAHSA の刺激以降、時間経過とともに発現量が亢進することを明らかにした。一方、構造が類似した 9-OAHSA は、10-OAHSA のような調節作用は観察されなかったこと。以上より、腸管管腔内に存在する 10-OAHSA は細胞間隙調節因子の mRNA 発現を亢進することで、腸管恒常性維持に寄与する可能性が示唆された。

3. FAHFAs の生体調節機能 (*in vivo*)

腸管間隙透過性の破綻は様々な発症要因の一つとして着目されているが、特に、腸における炎症疾患は最も注目を集め、多数の検討が為されている。そこで、10-OAHSA の投与が腸炎マウスへ及ぼす影響を検討した。腸炎モデルマウスは、DSS (dextran sodium sulfate)を用いて誘導した。DSS 誘導性腸炎モデルマウスにおいて、体重低下、糞便スコアの悪化や大腸長の短縮などが観察されたが、10-OAHSA の継続的な投与はこれらの症状を緩和した。一方、9-OAHSA は DSS 誘導性腸炎モデルマウスの症状と同程度であったことから、10-OAHSA の継続的な投与が細胞間隙調節因子の制御することで、DSS 誘導性腸炎の症状を緩和する可能性が示唆された。今後、in vivo モデルにおける 10-OAHSA と細胞間隙調節因子の関連性を明らかにする。

考察

近年の腸内細菌研究の発展に伴い、様々な病態と密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされている。特に、腸内細菌と宿主を繋ぐ実質的な分子実体として、腸内細菌代謝物が注目を集め、ポストバイオティクスとしての概念が提唱されている。本研究で着目した新たなポストバイオティクスである FAHFAs（特に、10-OAHSA）は、これまでに同定されていない新規ポストバイオティクスとして、その生理的意義や生体調節機能の解明が期待されている。今後、受容体の同定や分子機序の解明、さらにはヒトにおける検討を進めることで、10-OAHSA を実質的な分子実体としたポストバイオティクス療法や 10-OAHSA 産生菌を用いたプロバイオティクス療法などの開発に繋がることが期待される。

参考文献

1. Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 Expression in Adipocytes Regulates De Novo Lipogenesis and Levels of a Novel Class of Lipids With Antidiabetic and Anti-inflammatory Effects. Diabetes. 65(7):1808-1815 (2018).
2. Yore MM, Syed I, Moraes-Vieira PM, Zhang T, Herman MA, Homan EA, Patel RT, Lee J, Chen S, Peroni OD, Dhaneshwar AS, Hammarstedt A, Smith U, McGraw TE, Saghatelian A, Kahn BB. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. Cell. 159(2):318-332 (2014).
3. Syed I, Lee J, Moraes-Vieira PM, Donaldson CJ, Sontheimer A, Aryal P, Wellenstein K, Kolar MJ, Nelson AT, Siegel D, Mokrosinski J, Farooqi IS, Zhao JJ, Yore MM, Peroni OD, Saghatelian A, Kahn BB. Palmitic Acid Hydroxystearic Acids Activate GPR40, Which Is Involved in Their Beneficial Effects on Glucose Homeostasis. Cell Metab. 27(2):419-427 (2018).

研究の発表

口頭発表

1. 羽石悠里、長谷川真由、古谷悠真、谷岡由梨、宮本潤基、多価不飽和脂肪酸を豊富に含む食用油はマウスの高脂肪食誘導性肥満を予防する、第 77 回日本栄養・食糧学会大会、北海道、2023 年 5 月 12-14 日
2. Yuri Haneishi, Saya Watanabe, Shunsuke Suzuki, Junki Miyamoto, Polyunsaturated fatty acids-rich dietary lipid prevents high fat diet-induced obesity in mice, 4th edition of the International World of Microbiome Conference (WoM 2023), Sofia, October 26-28 2023
3. 羽石悠里、渡邉沙耶、古谷悠真、宮本潤基、多価不飽和脂肪酸が豊富な食用油の摂取は腸内細菌の構成変化を介して宿主のエネルギー代謝を制御する、第 78 回日本栄養・食糧学会大会、福岡、2024 年 5 月 24-26 日
4. 羽石悠里、渡邉沙耶、岡田采奈、宮本潤基、多

価不飽和脂肪酸が豊富な食用油の摂取が腸内細菌の構成変化を介して宿主のエネルギー代謝に及ぼす影響、第 29 回日本フードファクター学会、つくば、2024 年 12 月 16-17 日	誌上発表 該当なし