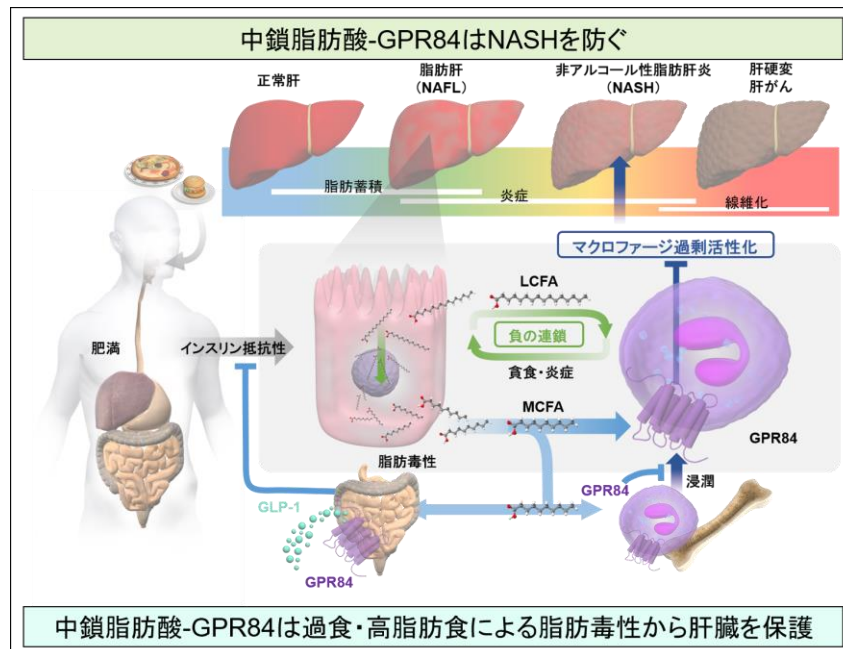


食事性肥満から肝炎発症に関わる制御因子の同定

—中鎖脂肪酸油による予防・GPR84 標的 NASH 治療薬の可能性—

概要

京都大学大学院生命科学研究所 木村郁夫教授（東京農工大学大学院農学研究所 特任教授）、大植隆司 同助教、野仲葉月 東京農工大学大学院農学府大学院生（研究当時）、西田朱里 京都大学大学院薬学研究科大学院生らの研究グループは、過食・高脂肪食摂取により誘導される脂肪毒性から、生体内でその時、産生される中鎖脂肪酸と GPR84 受容体が肝機能保護に働くことをマウス実験によって明らかにしました。肥満などの代謝性疾患から脂肪肝を生じる割合は非常に高く、一部は肝炎（非アルコール性脂肪肝炎：NASH）を伴った結果、肝硬変・肝がんへ移行しますが、その正確な進展機序は不明なままで有効な治療法は確立されていません。GPR84 は中鎖脂肪酸の受容体と考えられており、我々は 2022 年に経口摂取した中鎖脂肪酸油（MCT オイル：特にカプリン酸 C10:0）が、GPR84 を介した腸管ホルモン分泌により血糖上昇を抑制することを明らかにしましたが、GPR84 の生体内における生理的意義は不明なままでした。本研究により、高脂肪食摂取から肝臓において高産生された中鎖脂肪酸が GPR84 に作用することで、マクロファージの過剰な活性化を抑制し、脂肪肝から進展する肝臓の炎症とそれに伴う肝線維化を防ぐことを見出しました。さらに、NASH モデルマウスにカプリン酸（C10:0）MCT オイルを食事への補充、あるいは GPR84 作動剤の投与の結果、NASH への進展を著しく防ぐことができました。MCT オイルによる肥満・糖尿病とその関連疾患の予防、GPR84 を標的とした、NASH 治療薬の開発に向けて今後、本成果の応用が期待されます。本成果は、2022 年 12 月 8 日に米国の国際学術誌「*JCI Insight*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

肥満により誘発される脂肪肝である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) (注 1) の有病率は高いことが知られています。NAFLD には単純性脂肪肝 (NAFL) と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) (注 2) が含まれ、NASH は、炎症や線維化形成の進展により肝硬変や肝がんへと進行します。しかしながら、一部の脂肪肝から NASH に進展する機序は正確には知られておらず、これまでに有効な治療法は確立されていません。

GPR84 は、中鎖脂肪酸 (注 3) の受容体として発見されましたが、その生体における機能は正確にはわかっておりませんでした。何故なら、内因性中鎖脂肪酸の血中濃度が低いいため、本来の生体内で中鎖脂肪酸により GPR84 を十分に活性化することはできないと考えられていたからです。中鎖脂肪酸は、脂肪酸の中でも、炭素数が 8 から 12 程度の飽和脂肪酸で、食用油として中鎖脂肪酸を構成脂肪酸として持つ中鎖脂肪酸油 (MCT オイル) (注 4) が知られています。MCT オイルは、脳機能改善作用や抗肥満効果、医療現場では栄養補助や小児てんかん発作等の食事療法に用いられていますが、その正確な作用機序は、未だ明らかになっていません。

我々は、以前から、短鎖脂肪酸 (食物繊維や腸内細菌) や長鎖脂肪酸 (飽和脂肪酸: 動物性脂や不飽和脂肪酸: 植物性油) と、その生体内受容体である G 蛋白質共役型受容体、脂肪酸受容体による栄養シグナルの研究を行っています (#1)。この観点から、我々は 2022 年に経口摂取した MCT オイル (特にカプリン酸) が、GPR84 を介して腸管ホルモン GLP-1 (注 5) の分泌により血糖上昇を抑制する (#2) ことを明らかにしました。そして、今回はさらに、現在まで全く謎であった、本来の GPR84 の生理的意義を明らかにするために、内因性中鎖脂肪酸による GPR84 に対する影響についてまで踏み込んだ研究に挑みました。

2. 研究手法・成果

野生型マウスに高脂肪食を長期摂取させ肥満を誘導させると脂肪肝を生じることが知られています。マウス実験において、高脂肪食摂取だけでは、NASH 様病態までの進展はみられないことがわかっていますが、本研究において、野生型マウスに加えて *Gpr84* 遺伝子欠損マウス (*Gpr84*^{-/-}) に対し、高脂肪食を長期摂取させると、*Gpr84*^{-/-}マウスにおいてのみ、脂肪肝の症状に加え、過剰な炎症の結果、肝線維化を伴う NASH 様の病態へと進展することがわかりました。各組織における、この高脂肪食による過炎症は、野生型マウスと比較し、*Gpr84*^{-/-}マウスでは肝臓において著しかったことから、GPR84 の発現と、GPR84 の活性化因子と予想できる内因性中鎖脂肪酸濃度について各組織で比較しました。すると、GPR84 は骨髄由来マクロファージ (注 6) に高発現していること、また、内因性中鎖脂肪酸は、高脂肪食摂取により肝臓において急激に上昇することがわかりました (図 1)。さらに、GPR84 は中鎖脂肪酸の中でも C10:0 のカプリン酸で最も活性化されること、一方で C8:0 のカプリル酸ではほとんど反応しないことを見出し、肝臓で上昇したカプリン酸は十分に GPR84 を活性化できる濃度に達することも明らかにしました。そして、この分子作用機序は、肝細胞において、高脂肪食由来長鎖脂肪酸の代謝によって生成された中鎖脂肪酸が、長鎖飽和脂肪酸による肝マクロファージ活性化で惹起される脂肪毒性 (注 7) から、GPR84 を介して抑制することで発揮されることを細胞レベルの実験で明らかにしました。

同時に、超高脂肪コリン欠乏メチオニン減量飼料で誘導した NASH モデルマウスへ各種中鎖脂肪酸の補充を行ったところ、脂肪肝の程度は全ての群で同程度であったにも関わらず、GPR84 を活性化することができるカプリン酸 (C10:0) やラウリン酸 (C12:0) の補充は、NASH の進展を抑制した一方で、GPR84 を活性化しないカプリル酸 (C8:0) の補充は、NASH への進展を妨げることはできませんでした (図 2 左)。また、このカプリン酸による NASH 進展抑制効果は、*Gpr84*^{-/-}マウスでは消失しました (図 2 右)。同様に、この NASH モデルや CCl₄ 誘発性肝障害モデルマウスにおいて、カプリン酸 MCT オイルの補充、あるいは GPR84 作動剤

を投与した結果、脂肪蓄積によって引き起こされる肝臓での炎症や肝線維化が GPR84 依存的に抑制され、NASH の進行を効果的に防ぐことができました (図 3)。

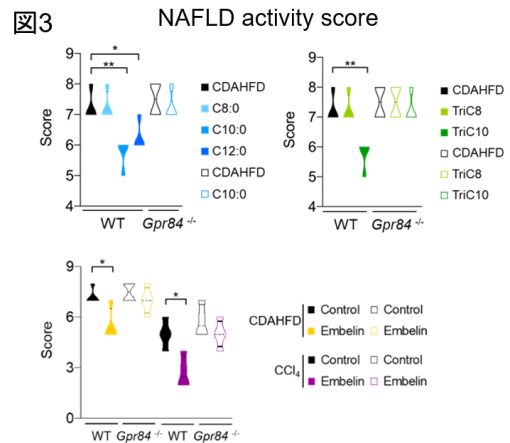
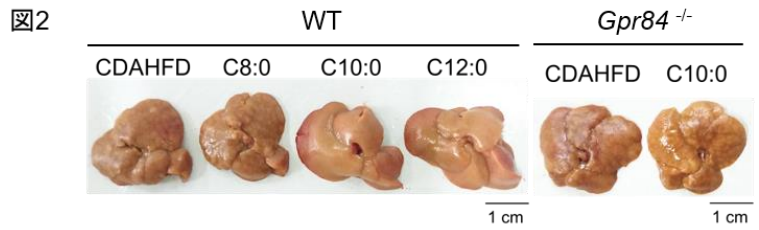
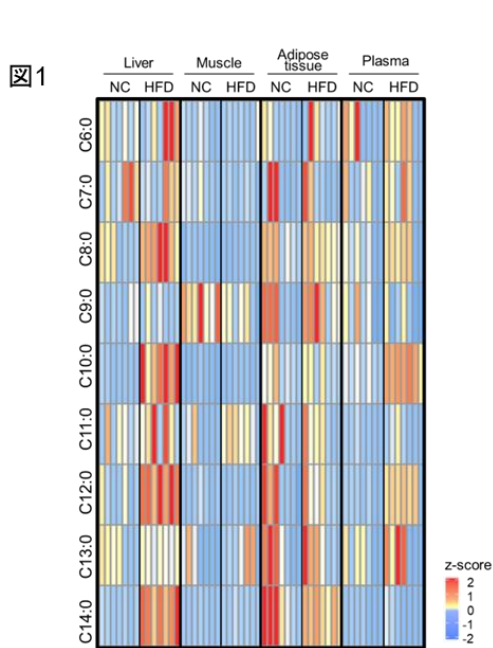


図 1 肝臓における中鎖脂肪酸産生量の増加

高脂肪食摂取下では、肝臓において特徴的に内因性中鎖脂肪酸濃度が著しく上昇した。NC, 通常食; HFD, 高脂肪食

図 2 中鎖脂肪酸による GPR84 依存的な肝障害の保護

カプリン酸 (C10:0) やラウリン酸 (C12:0) 摂取の結果、野生型マウス (WT) では、NASH が改善される一方で (図 2 左)、*Gpr84* 遺伝子欠損マウス (*Gpr84*^{-/-}) ではその効果が消失した (図 2 右)。CDAHFD, 超高脂肪コリン欠乏メチオニン減量飼料

図 3 GPR84 を介した NASH 改善作用

NASH モデルマウスにカプリン酸 (C10:0) やカプリン酸 MCT オイル (TriC10)、GPR84 作動剤 (Embelin) を投与することで、NAFLD activity score の有意な改善が認められた。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、油脂の過剰摂取の結果、余剰産生された長鎖飽和脂肪酸により引き起こされる炎症反応の暴走に対して、この時、同時に産生された中鎖脂肪酸が GPR84 を介してブレーキをかける、すなわち、GPR84 は高脂肪食による肥満から誘発される肝疾患に対し、肝臓を守る働きを持つことを明らかにしました。また、同時に、マウス実験により、食事からの MCT オイルとして中鎖脂肪酸の補充や、GPR84 作動剤の投与が、NASH への進展を妨げたことから、外的因子による GPR84 活性化が、ヒトでの NASH および肝細胞がん (HCC) の進行を改善するための有効な予防・治療法に繋がる可能性も大いに期待されます。また、MCT オイルの中でもカプリル酸 (C8:0) は NASH 改善には全く効果を示さなかったことから、同じ MCT オイルであっても、その炭素鎖長の違いもまた、機能性に重要であることが示されました。このように、MCT オイル摂取による

肥満・糖尿病とその関連疾患の予防、GPR84 を標的とした治療薬の開発に向けて今後、本成果の更なる応用が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）の科学研究費助成事業（研究代表者：木村郁夫）、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム（OPERA）領域総括：三沢和彦（課題代表者：木村郁夫）、JST のムーンショット型研究開発事業 目標 2 PM: 片桐秀樹（課題代表者：木村郁夫）の一環で行われました。

5. 研究グループ

京都大学 大学院生命科学研究科 生体システム学分野

教授 木村郁夫、准教授 加藤裕教、助教 大植隆司、特定助教 池田貴子、教務補佐員 増島侑紀

京都大学 大学院薬学研究科 神経機能制御学分野

教授 木村郁夫、准教授 加藤裕教、助教 大植隆司、大学院生 西田朱里

東京農工大学 大学院農学研究院 代謝機能制御学研究室

特任教授 木村郁夫、特任准教授 五十嵐美樹、大学院生 野仲葉月

慶応大学 薬学部 生化学教室

教授 長谷耕二、専任講師 高橋大輔

東京大学 大学院薬学研究科 衛生化学分野

教授 青木淳賢、特任研究員 上水明治

名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野

教授 菅波孝祥、講師 田中都

九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学

教授 小川佳宏、准教授 国府島庸之

名古屋市立大学 大学院医学研究科 消化器・代謝内科学

准教授 田中智洋

東北大学 大学院薬学研究科 分子細胞生化学分野

教授 井上飛鳥

6. 参考文献

(#1) : Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. "Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease." *Physiol Rev.* 100(1), 171–210 (2020).

(#2) : Nonaka H, Ohue-Kitano R, Masujima Y, Igarashi M, Kimura I. "Dietary medium-chain triglyceride decanoate affects glucose homeostasis through GPR84-mediated GLP-1 secretion in mice." *Front Nutr.* 9, 848450 (2022).

7. 用語解説

(注 1) NAFLD : 非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease) は、肝細胞に中性脂肪が沈着して肝障害を引き起こす病態。

(注2) NASH：非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis) は、肝臓への脂肪蓄積のみならず、肝臓の炎症や線維化が惹起され、肝硬変や肝臓がんに進展する生活習慣病の要因の一つ。

(注3) 中鎖脂肪酸：炭素数が8から12程度の飽和脂肪酸で、C8 カプリル酸 (オクタン酸)、C10 カプリン酸 (デカン酸)、C12 ラウリン酸 (ドデカン酸) などが知られています。

(注4) MCT オイル：中鎖脂肪酸のみを構成脂肪酸とする食用油で、手術後の栄養管理や未熟児への栄養補給、また小児のてんかん治療食などを対象に臨床栄養学的な観点から医療用食品としても利用。

(注5) GLP-1：Glucagon-like peptide-1 は、食事後の血糖値上昇に伴い、消化管粘膜上皮に存在する小腸L細胞から分泌される消化管ホルモンの一種で、すい臓の β 細胞にあるGLP-1受容体に作用し、インスリン分泌を介した血糖降下作用を示します。

(注6) マクロファージ：自然免疫において重要な役割を担う免疫細胞で、体内に侵入した細菌などの異物やアポトーシスによる死細胞への貪食作用を示します。また、マクロファージは長鎖飽和脂肪酸により炎症応答が惹起され、代謝性疾患の発症に関与することが知られています。

(注7) 脂肪毒性：脂肪酸の代謝異常や臓器における脂肪酸の過剰な蓄積により引き起こされるストレス応答であり、肥満時における炎症反応とインスリン抵抗性の要因。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Medium-chain fatty acids suppress lipotoxicity-induced hepatic fibrosis via the immunomodulating receptor GPR84

著者：Ryuji Ohue-Kitano, Hazuki Nonaka, Akari Nishida, Yuki Masujima, Daisuke Takahashi, Takako Ikeda, Akiharu Uwamizu, Miyako Tanaka, Motoyuki Kohjima, Miki Igarashi, Hironori Katoh, Tomohiro Tanaka, Asuka Inoue, Takayoshi Suganami, Koji Hase, Yoshihiro Ogawa, Junken Aoki, Ikuo Kimura

掲載誌：JCI Insight DOI：10.1172/jci.insight.165469