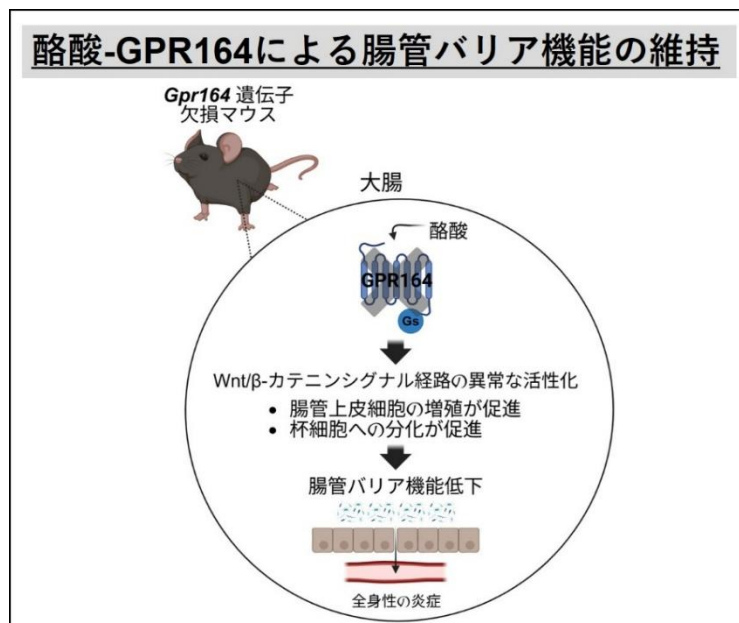


腸管バリア機能を制御する新たな短鎖脂肪酸受容体の同定 ～炎症性腸疾患や大腸がんなどの予防・治療法の開発応用に期待～

概要

京都大学大学院生命科学研究科 池田貴子助教、同研究科 木村郁夫教授らの研究グループは、近年新たに同定された脂肪酸受容体 GPR164 が、短鎖脂肪酸の一種である酪酸を介して大腸上皮細胞の分化や増殖を制御することにより、腸管バリア機能の維持に重要な役割を果たすことを明らかにしました。腸管バリア機能は異物が体内に侵入するのを防ぐ、生体防御システムです。この機能が損なわれると細菌や毒素などが体内に入り込み、血液を介して全身にも運ばれてしまうため、腸管内だけでなく全身で炎症が起こり、様々な病気を引き起こします。本研究では、これまで生体での機能が明らかでなかった新規の脂肪酸受容体 GPR164 が腸内細菌が産生する酪酸により活性化されることで、腸管のバリア機能を維持することを明らかにしました。酪酸は、腸管の免疫機能やバリア機能を高めることが知られています。しかし、酪酸がどのようにして腸管のバリア機能を高めるのか、についてはその詳細が明らかではありませんでした。我々は GPR164 の機能を明らかにすることで、酪酸による腸管バリア機能維持のメカニズムを分子レベルで明らかにすることができました。さらに本研究では、GPR164 の機能不全が大腸上皮細胞の異常な分化や増殖を引き起こすことを見出しています。このことから、GPR164 は炎症性腸疾患だけでなく、大腸がんの発症や進展にも関わる可能性があり、GPR164 を標的としたこれらの疾患の予防や治療法の開発に応用されることが期待されます。本研究成果は、2025 年 10 月 28 日に、国際学術誌「*EMBO Reports*」にオンライン掲載されました。



(BioRender により作製)

1. 背景

脂肪酸は我々の重要なエネルギー源であると同時に、脂肪酸受容体の活性化を介して生体機能を調整するシグナル分子 (注 1) としても機能します。脂肪酸は炭素鎖長の違いから短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸にそれぞれ分類されており、各々の受容体を活性化することで生体の恒常性 (注 2) を維持しています。中でも、腸内細菌叢 (注 3) から生み出される短鎖脂肪酸 (注 4) は、腸内細菌-宿主 (注 5) 健康維持の観点から、近年大きな注目を集めています。我々の研究グループはこれまで、過剰にエネルギーが摂取された状況では、短鎖脂肪酸が GPR41 等の短鎖脂肪酸受容体を活性化することで、宿主の肥満を抑制することを明らかにしてきました¹⁾。この他、短鎖脂肪酸受容体は免疫機能の調整にも関わるなど、様々な生体機能を制御しています。

GPR164 は近年新たに同定された脂肪酸受容体であり、短鎖脂肪酸である酪酸や吉草酸によって、また中鎖脂肪酸であるノナン酸によって活性化されることが報告されていました²⁾。これまで、短鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸を共にリガンド (注 6) として持つ脂肪酸受容体は報告されていないことから、GPR164 は他の受容体にはない機能を持っている可能性が考えられます。しかし、ノナン酸や吉草酸の生体内濃度は低く、実際の生体内環境下ではこれらの脂肪酸が GPR164 を活性化させることは困難です。また、GPR164 は消化管全体で発現し、腸管ホルモンの分泌に関わる可能性が示されていましたが²⁾、生体における GPR164 の機能については明らかではありません。そこで本研究では、*Gpr164* 遺伝子欠損マウスを用いて生体内 GPR164 の機能について調べることにしました。中でも、大腸は GPR164 発現組織であり、かつリガンドである酪酸が豊富に存在する組織でもあることから、大腸の重要な機能の一つである腸管バリア機能に着目し、研究を行いました。

2. 研究手法・成果

GPR164 は嗅覚受容体 (注 7) としても知られ、RTP (Receptor-transporting protein) とよばれるタンパク質によって細胞膜上へと輸送されることでその機能を発揮します。RTP は RTP1 から RTP4 まで存在することから、マウス大腸組織で発現する RTP を調べたところ、大腸では RTP4 が発現することが分かりました。そこで、RTP4 と GPR164 を共発現させた HEK293 細胞を用いて生体内リガンドの探索を行いました。その結果、GPR164 は短鎖脂肪酸である酪酸や吉草酸によって活性化されることが分かりました。興味深いことに、RTP1S の共発現ではこれら短鎖脂肪酸に加え、中鎖脂肪酸であるカプリン酸によっても活性化されることが分かり、発現する組織により GPR164 のリガンドが異なる可能性が示されました (図 1)。

大腸には、生体の重要な防御システムである腸管バリア機能が備わっています。腸管バリア機能に対する GPR164 の影響について調べるため、*Gpr164* 遺伝子を欠失した培養細胞、及びマウスを作製し、検討を行いました。その結果、*Gpr164* 遺伝子を欠失した細胞やマウスでは腸管バリア機能が低下し、細胞増殖も亢進することが分かりました (図 2)。腸管バリ

アには粘膜バリアとタイトジャンクションバリアがあり、異物が生体内に侵入するのを阻止しています。そこで、これらのバリア機能に対する影響を調べたところ、*Gpr164* 遺伝子欠損マウスでは粘膜バリアであるムチン層が薄くなり、またタイトジャンクションバリアに関わる遺伝子の発現が低下することが分かりました。さらに、粘膜バリアの低下した *Gpr164* 遺伝子欠損マウスでは腸内細菌叢が大きく変化し、炎症が引き起こされることも分かりました。次に我々は、網羅的な遺伝子発現解析を行い、GPR164 がどのようにして腸管バリア機能の維持に関わるのかを検討しました。その結果、*Gpr164* 遺伝子の欠損が、Wnt/ β -catenin シグナル経路の過剰な活性化を引き起こすことで、細胞増殖の亢進や杯細胞への異常な分化をもたらし、腸管バリア機能を低下させることを明らかにしました。

GPR164 のリガンドである酪酸には、腸管バリア機能を高める効果が報告されています。そこで、大腸組織から腸管オルガノイド (注 8) を作製し、腸管バリア機能に対する酪酸の影響を調べました。酪酸を作用させた野生型では、パルミチン酸による腸管バリア機能の低下が抑制される一方、*Gpr164* 遺伝子を欠損したオルガノイドでは酪酸による腸管バリア保護効果が見られなくなりました (図 3)。これらのことから、酪酸-GPR164 は腸管バリア機能の維持に重要な役割を果たすことが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、新規の脂肪酸受容体である GPR164 の生体内における機能を明らかにするとともに、酪酸による腸管バリア機能強化の分子機序を明らかにすることができました。腸管バリア機能の低下は炎症性腸疾患等の発症や増悪化だけでなく、全身での炎症も引き起こし、様々な疾患の発症にも関与することが知られています。このことから、GPR164 を標的とした医薬品の開発は、炎症性腸疾患を始めとする各種疾患の治療に繋がる可能性があります。また、GPR164 は短鎖脂肪酸だけでなく中鎖脂肪酸によっても活性化されること、さらに発現する組織によりリガンドが異なる可能性が本研究により示されました。このことは、GPR164 が生体内の栄養状態を幅広く認識し、多面的に生体の機能を制御する可能性を示唆しています。今後は、腸管だけでなく他の組織での GPR164 の機能を明らかにすることで、食と健康をつなぐ分子機序の解明を目指したいと考えています。

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：池田貴子、木村郁夫)、武田科学振興財団薬学系研究助成 (研究代表者：池田貴子)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST 研究開発総括：永井良三 (研究開発代表者：木村郁夫)、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) のムーンショット型研究開発事業 ムーンショット目標 2 (PM：片桐秀樹、課題代表者：木村郁夫)、群馬大学生体調節研究所における共同研究の一環で行われました。

〈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**:171-210 (2020).
- 2) Ikeda T, Nishida A, Yamano M, Kimura I*. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune and neurological diseases. *Pharmacol. Ther.*, **239**:108273 (2022).

〈用語解説〉

- (注 1) 細胞膜上の受容体に結合し、細胞内で様々な反応を引き起こす物質。
細胞外の環境の変化を細胞内へと伝えることで細胞の機能を調整している。脂肪酸以外にもホルモンや神経伝達物質などがある。
- (注 2) 環境の変化に関わらず、生体内の環境を一定の状態に保とうとする性質。
- (注 3) ヒトを含む動物の腸管内に生息する微生物を腸内細菌といい、腸内細菌によって形成される微生物群集を腸内細菌叢という。
- (注 4) 炭素数が 2 から 6 個の脂肪酸であり、酢酸、プロピオン酸、酪酸等がある。
- (注 5) 微生物が共生する相手（ヒト等）。
- (注 6) 受容体に特異的に結合して細胞内に情報を伝達する物。
- (注 7) 嗅細胞の細胞膜上に発現する受容体であり、匂い物質を検出して嗅覚を生じさせる。
- (注 8) 生体外で生物の組織や臓器の機能を模倣した三次元の細胞構造。

〈論文タイトルと著者〉

タイトル：The free fatty acid receptor GPR164 maintains intestinal homeostasis and barrier function

著者：

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、助教 池田貴子、助教 西田朱里、特定助教 渡辺啓太（研究当時）、
特定職員 増島侑紀

京都大学大学院薬学研究科 代謝ゲノム薬学分野

教授 木村郁夫、助教 池田貴子、助教 西田朱里、大学院生（博士） 山野真由

東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門

特任准教授 五十嵐美樹

群馬大学 生体調節研究所 粘膜エコシステム制御分野

教授 佐々木伸雄

大阪公立大学 理学研究科 機能生化学研究室

教授 加藤裕教

掲載誌：EMBO Reports (DOI: <https://doi.org/10.1038/s44319-025-00611-5>)

〈参考図表〉

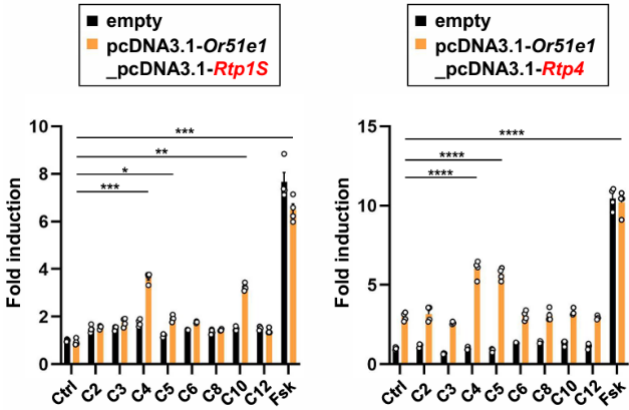


図 1 脂肪酸刺激による GPR164 の活性化

GPR164 と RTP1S（または RTP4）を共発現させた HEK293 細胞を 1 mM の各脂肪酸で 10 分間刺激した時の細胞内サイクリック AMP 増加量。

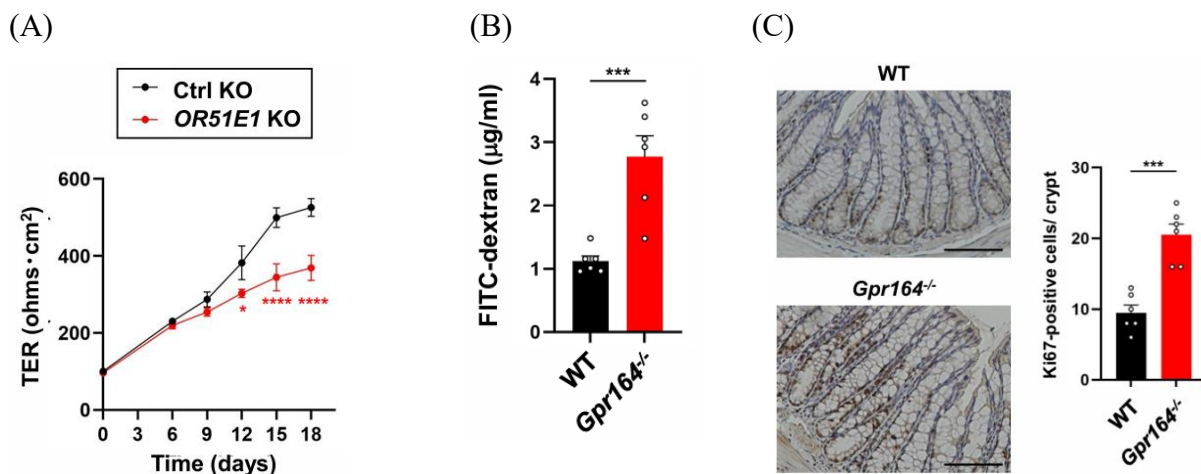


図2 *Gpr164* 遺伝子欠損による腸管バリア機能の低下と細胞増殖の亢進

(A) Caco-2 培養細胞を経時的に培養した時の経上皮電気抵抗値

(B) *Gpr164* 遺伝子欠損マウスでの腸管バリア機能

(C) *Gpr164* 遺伝子欠損マウス大腸における Ki67 タンパク質の発現

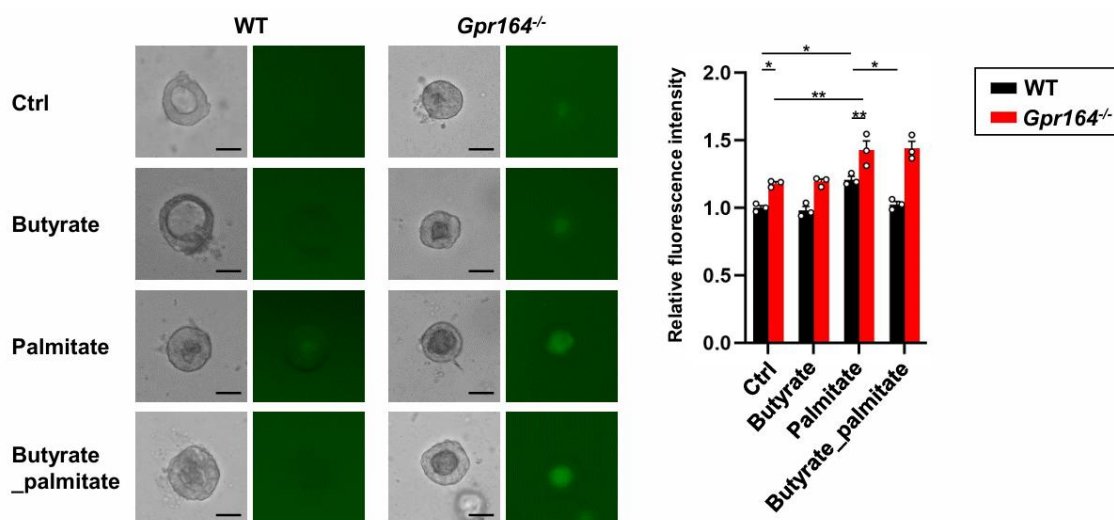


図3 腸管オルガノイドにおける酪酸-GPR164 を介した腸管バリア機能制御

野生型及び *Gpr164* 遺伝子欠損マウスの大腸から腸管オルガノイドを作製し、1 mM 酪酸で前処置した後、500 µM のパルミチン酸で 24 時間刺激した。腸管バリア機能は管腔内の FITC-デキストランの蛍光強度を測定することで評価した。