

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	長澤 智隆
題 目	FFAR4 /インクレチンシグナリングに関わる非栄養性食品分子の新規機能の解明 (The novel non-nutritive food functions via FFAR4/incretin signaling)
<p>メタボリックシンドロームは中性脂質の過剰蓄積を伴い、高血圧、高血糖、脂質代謝異常等が複合的にみなされる状態を指し、糖尿病、動脈硬化、肝硬変のリスクを高める事が知られている。メタボリックシンドロームおよびその予備軍は食生活の欧米化等が原因により年々増加している。これらの事から、その治療法/予防法の開発は非常に重要であり社会的急務と言える。</p> <p>FFAR4/GPR120 は主に長鎖脂肪酸をリガンドとする受容体であり G タンパク質共役型受容体 (GPCR) スーパーファミリーに属する。本受容体は小腸内分泌 L 細胞に豊富に発現し、インクレチンの 1 つである GLP-1 分泌を誘導する事が明らかになっている。GLP-1 は、インスリン分泌を促進する作用や食欲を抑制する作用を持つ事から抗糖尿病に働くと考えられている。GLP-1 の分解酵素である DPP-4 阻害剤は 2 型糖尿病改善薬として上市されている。この事からも、インクレチンシグナリングの制御がメタボリック症候群制御の一つの鍵と考えられる。本研究では、日常的に摂取する食品成分の中にインクレチンシグナリングを制御する分子が存在する可能性を検証し、これによる抗メタボリック症候群作用という新しい作用機序を持つ食品機能の解明を試みた。</p> <p>学位論文では大きく 3 つの研究を行なった。即ち、<u>1. FFAR4 新規活性検出法の開発</u>、<u>2. FFAR4 新規リガンドの探索</u>、<u>3. FFAR4/リガンド間の結合部位の同定</u>、の 3 つである。1 つ目の研究では、ゲノム創薬の為に開発されたリガンド未知 GPCR のリガンドスクリーニング法である TGFα shedding assay を FFAR4 に応用し、リガンドによる FFAR4 の活性化を定量的かつ高感度で検出するアッセイ法を確立した。次いで 2 つ目の研究では、本アッセイ法を用いて FFAR4 リガンドスクリーニングを行い、酵母の細胞膜に豊富に含まれるスフィンゴイド塩基の 1 つである phytosphingosine (PHS) と微生物発酵茶成分の 1 つである teadenol A が FFAR4 の新規リガンドである事を見出した。FFAR4 のこれまで報告された天然リガンドの多くはカルボキシル基を持っており、カルボキシル基が FFAR4 のリガンド認識に重要な役割を担っていると考えられてきた。しかし PHS はカルボキシル基を持たず、FFAR4 がどの様にして PHS を認識するのかという疑問が生じた。そこで、3 つ目の研究ではドッキングシミュレーションを行い FFAR4 と代表的なリガンドである α-リノレン酸、PHS の結合部位を予測した。さらに予想結合部位のアミノ酸変異体を作製し詳細な解析を行い、α-リノレン酸が 264 番目のアルギニン、PHS が FFAR4 の 249 番目のグルタミン酸と結合する事を見出した。この研究により、PHS がこれまで知られていたリガンドと全く異なる結合様式で FFAR4 を活性化させる事が明らかになった。</p> <p>FFAR4 の生理的なリガンドは遊離脂肪酸であると考えられてきたが、本研究で食品中にも含まれる PHS や teadenol A がリガンドとなる事が初めて示された。</p>	