

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	金子 賢太郎
論文題目	Studies on novel mechanisms of food-derived peptides regulating food intake (食品由来ペプチドの新しい摂食調節機構に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>肥満予防の観点から摂食抑制物質の開発が期待される一方、高齢者における食欲不振は筋肉量低下や活動量低下を惹起しQuality of Life (生活の質) の低下を誘発することから、食欲の維持に寄与する摂食促進物質も求められている。摂食調節には神経ペプチドやペプチドホルモンが重要な役割を果たしていることが知られており、これらの内因性ペプチドは主に中枢投与により強力な摂食調節作用を示す。一方、食品タンパク質の酵素分解により派生する低分子ペプチドの中には消化抵抗性を示し、経口投与で生理活性を示す場合のあることが明らかになってきている。本論文は、食品由来の生理活性ペプチドの摂食調節に及ぼす影響を検討し、2種類の低分子ペプチドが経口投与で摂食調節作用を示すことを見出し、さらに、その作用機構を解析したものである。その内容は次のように要約できる。</p>			
1. 緑葉の主要タンパク質ルビスコに由来する6残基ペプチドrubiscolin-6 (YPLDLF) をマウスに経口投与 (0.3 mg/kg) したところ、摂食促進作用を示すことを見出した。経口投与で普通食の摂食量を増加させるペプチドとしては初めての例である。オピオイドとはモルヒネ様の鎮痛活性を示す一群の物質を指し、その主要な受容体としては μ および δ が知られているが、rubiscolin-6は δ 受容体のアゴニストペプチドとして、抗不安や学習促進作用を示すことが報告されている。Rubiscolin-6の摂食促進作用は δ アンタゴニストの中枢投与で阻害され、中枢 δ 受容体の活性化を介していることがわかった。さらに、この摂食促進作用はプロスタグランジン (PG) D ₂ -ニューロペプチドY (NPY) 系の活性化を介することを阻害剤およびノックアウト (KO) マウスを用いた実験から明らかにした。中枢神経系で最も多く存在するPGであるPGD ₂ は、脳を包むくも膜および脳実質のリポカリン型PGD合成酵素 (L-PGDS) により生合成される。さらに、L-PGDS KOマウス、および Cre/loxPにより脳実質のL-PGDSを特異的に欠損させ、くも膜にのみL-PGDSを発現させたコンディショナルKO (L-PGDS脳実質KO) マウスを用いて、どの部位のL-PGDSがrubiscolin-6の摂食促進作用に寄与しているかを検討した。その結果、全ての L-PGDSを欠損させたKOマウスでは摂食促進作用が完全に消失したが、L-PGDS脳実質KOマウスではrubiscolin-6の摂食促進作用が認められたため、くも膜のL-PGDSが寄与していることが判明した。以上の結果から、rubiscolin-6の経口投与による摂食促進作用は、中枢 δ オピオイド受容体の下流で、くも膜のL-PGDSおよびPGD ₂ -NPY系の活性化を介することを見出した。			
2. 次に、予め高脂肪食飼育した場合に対するrubiscolin-6投与の影響を検討した。高脂肪食で2週間以上飼育したマウスにrubiscolin-6を経口投与したところ、本ペプチド			

は高脂肪食摂取を抑制することを見出した。この高脂肪食摂取抑制作用は、普通食の摂食促進作用の場合と同様に、中枢 δ オピオイド受容体を介していることを明らかにした。中枢 δ オピオイド受容体の下流の作用機構について検討したところ、メラノコルチン4 (MC₄) 受容体およびコルチコトロピン放出因子 (CRF) 受容体を介していることを見出した。なお、rubiscolin-6による高脂肪食摂取の抑制作用はL-PGDS KOマウスでも認められ、普通食と高脂肪食で中枢 δ オピオイド受容体の下流の摂食調節経路が相異なることを明らかにした。

3. Soymorphinは、抗不安作用および糖・脂質代謝改善作用を有する大豆 β -コングリニン由来の5-7残基の μ オピオイドペプチド (YPFVV、YPFVVN、YPFVVNA) である。一般に、 μ オピオイドは摂食を促進するとされており、実際、モルヒネやエンドモルフィンの中枢投与により摂食促進作用を示すことが知られている。意外なことに、soymorphinは経口投与により摂食抑制作用を示した。Soymorphinは摂食抑制作用を示す μ オピオイドペプチドとしては初めての例である。また、soymorphinは、摂食抑制に必要な用量 (10 mg/kg) よりも低用量 (3 mg/kg) の経口投与により小腸運動抑制作用を示すことから、摂食抑制作用には小腸運動抑制が寄与していると考えられた。Soymorphinの経口投与による摂食抑制および小腸運動抑制作用は、 μ アンタゴニストの腹腔内投与では阻害されなかったものの、経口投与により阻害されたことから、消化管の μ オピオイド受容体を介して作用を示していることが示唆された。さらに、soymorphinによる消化管運動抑制作用が、 μ_1 オピオイド受容体の下流で、セロトニン5-HT_{1A}受容体→ドーパミンD₂受容体→GABA_B受容体系を介していることを各種阻害剤を用いて明らかにした。

本論文では、普通食摂取を亢進または抑制、および高脂肪食摂取を抑制する経口投与で有効な摂食調節ペプチドを見出し、その摂食調節経路を明らかにした。また、本摂食調節ペプチドは、従来報告されたペプチドよりも低用量の経口投与で効果を示した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

少子高齢化社会を迎える我が国では健康寿命を延長し、高齢者のQOLを向上させることが急務である。生産年齢(65歳未満)では生活習慣病発症リスクの低減を目指し、抗肥満薬および摂食抑制物質の開発が進められている一方、高齢者では食欲の維持が重要で、摂食促進物質の開発が期待される。しかし、内因性摂食調節物質は主に中枢投与によって作用を示すが、経口投与により摂食調節作用を示す物質はほとんど報告されていない。本論文は、低用量の経口投与により摂食量を促進または抑制する食品由来物質を見出し、その作用機構を中心に検討したものであり、評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. 緑葉ルビスコに由来する δ オピオイドペプチドrubiscolin-6が経口投与(0.3 mg/kg)により普通食摂取を促進することを見出した。Rubiscolin-6は経口投与により普通食の摂食促進作用を示すペプチドとしては初めての例である。Rubiscolin-6は経口投与により、中枢 δ オピオイド受容体の下流で、COX-2、くも膜L-PGDSおよびPGD₂-NPY系を活性化し摂食促進作用を示すことを明らかにした。くも膜が摂食調節に関与することを示唆した初めての例である。
2. 高脂肪食飼育下では、rubiscolin-6は経口投与(0.3 mg/kg)により高脂肪食摂取を抑制することを見出した。 δ オピオイドアゴニストが高脂肪食摂取を抑制することを示した初めての例である。また、高脂肪食摂取抑制作用は、中枢 δ オピオイド受容体の下流で、MC₄受容体およびCRF受容体を介していることを明らかにした。
3. 大豆 β -コングリシニンに由来する μ オピオイドペプチドsoymorphinが経口投与により普通食摂取を抑制することを見出した。Soymorphinは摂食抑制作用を示す初めての μ オピオイドペプチドである。また、摂食抑制に必要な用量(10 mg/kg)よりも低用量(3 mg/kg)で小腸運動抑制作用を示すことを見出し、摂食抑制作用には小腸運動抑制が寄与している可能性を示唆した。さらにsoymorphinによる小腸運動抑制作用は、消化管の μ_1 オピオイド受容体の下流で、セロトニン5-HT_{1A}→ドーパミンD₂→GABA_B受容体系を介することを明らかにした。

以上のように、本論文は、食品タンパク質に由来する低分子ペプチドが低用量の経口投与により摂食調節作用を示すことを明らかにしただけでなく、従来知られていなかった新しい摂食調節経路も明らかにしたものであり、食品生理学、食品機能学、栄養化学、健康科学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、平成25年2月12日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開可能とする日付を記入すること。
要旨公開可能日： 年 月 日以降