



令和2年10月7日

報道機関 各位

東北大学未来科学技術共同研究センター

乳清タンパク質ホエイプロテインの新たな効能を発見 - セロトニンと FGF21 の分泌抑制により、2 型糖尿病の発症を抑制 -

【発表のポイント】

- ・肝臓から分泌されるホルモン FGF21^(注1)は肥満・2 型糖尿病を誘発する食習慣で早期に増加することが判明した。
- ・末梢由来のセロトニン^(注2)分泌を遺伝子学的に抑制すると、肝臓から FGF21 分泌が抑制された。
- ・乳清タンパク質のホエイプロテインは、末梢由来セロトニン分泌を抑制し、肝臓から FGF21 分泌を抑制することで、食事性に誘発される 2 型糖尿病の発症予防に役立つことが期待される。

【概要】

肝臓から分泌されるホルモン FGF21 は、インスリン感受性を高めるホルモンで、肥満や 2 型糖尿病では血中 FGF21 濃度が増加するとされていました。東北大学未来科学技術共同研究センター野々垣勝則教授らは、高脂肪食をマウスに与えると、肥満・糖尿病を来す前に、早期から血中 FGF21 濃度が増加することを明らかにしました。このことから、FGF21 は肥満・2 型糖尿病の発症を促す食習慣を反映するバイオマーカーとしての役割が期待されます。また、末梢由来セロトニン分泌を遺伝子工学的に抑制させたマウスでは肝臓 FGF21 の発現と血中 FGF21 濃度が低下することが判明しました。更に高脂肪食とともに乳清タンパク質のホエイプロテインをマウスに投与すると、高脂肪食による末梢由来のセロトニンと肝臓由来の FGF21 の分泌増加が抑制され、インスリン抵抗性と高血糖が改善されました。これらの所見からホエイプロテインは末梢由来のセロトニン分泌を抑制し、肝臓から FGF21 分泌を抑制することで、インスリン抵抗性を改善し、高血糖を抑制することが示唆されま

した。こうしたメカニズムでホエイプロテインの摂取は食事性糖尿病の発症を予防することが期待されます。

本研究成果は「Scientific Reports」に令和2年9月25日に掲載されました。

【用語説明】

(注1) FGF21: Fibroblast growth factor 21 で 肝臓から分泌されるホルモン。

(注2) セロトニン: 末梢由来と脳由来があり、末梢では主に腸から分泌されるホルモン。

【お問い合わせ先】

東北大学未来科学技術共同研究センター
糖尿病制御学研究室（野々垣研究室）

担当 野々垣勝則

電話&FAX: 022-795-5675

E-mail: katsu@tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

従来、FGF21 はインスリン感受性を高めるホルモンで、血中 FGF21 濃度は肥満や 2 型糖尿病で代償的に増加するとされていた。しかし、野々垣らの研究で、肥満・2 型糖尿病を誘発する食事（高脂肪食）をマウスに与えると、インスリン抵抗性、高血糖、体重増加を来す前に、早期から血中 FGF21 濃度が増加する(図 1)ことが判明し、肥満・2 型糖尿病の発症を促す食習慣を反映するバイオマーカーとしての役割を有することが示唆された。また、非アルコール性脂肪性肝疾患の発症に関与する肝臓の遺伝子；セロトニン 2a 受容体 (Htr2a) と ER ストレスのマーカーである Sdf211 の発現はインスリン抵抗性発症時に増加した(図 1)。

また高脂肪食を投与した際の血中 FGF21、インスリン、セロトニン(5-HT)濃度、血糖値、肝臓における FGF21、Sdf211、Htr2a 遺伝子発現の変化について図 2 に示す。乳清タンパク質のホエイプロテインを高脂肪食に投与すると、高脂肪食による肝臓から FGF21 分泌の増加が抑制され、肝臓で Htr2a と Sdf211 の遺伝子発現の増加を伴うインスリン抵抗性と高血糖が抑制された(表 1-①、②)。このホエイプロテインの肝臓から FGF21 分泌抑制効果は通常食の場合にも同様に認められた(表 1-③)。

一方、末梢由来セロトニンは高脂肪食で増加し、インスリン抵抗性、脂肪肝、耐糖能障害を起こすことが近年報告されているが、ホエイプロテインは末梢由来のセロトニン分泌を抑制する効能も発見された(表 1-②、③)。更に末梢由来セロトニンを合成する酵素 (Tph1) を遺伝子工学的に欠損させたセロトニン欠乏マウスでも肝 FGF21 の発現と血中 FGF21 濃度は低下することが判明した(表 1-④)。

これらの所見からホエイプロテインは末梢由来のセロトニン分泌を抑制し、肝臓から FGF21 分泌を抑制することで、インスリン抵抗性を改善し、高血糖を抑制することが示唆された。こうしたメカニズムでホエイプロテインの摂取は食事性糖尿病の発症を予防することが示唆された。

本効能は新たな組成物として国内特許出願済で、本医学的所見は Scientific Reports (2020) 10:15784 に掲載された。

食事性肥満・糖尿病の発症過程とFGF21

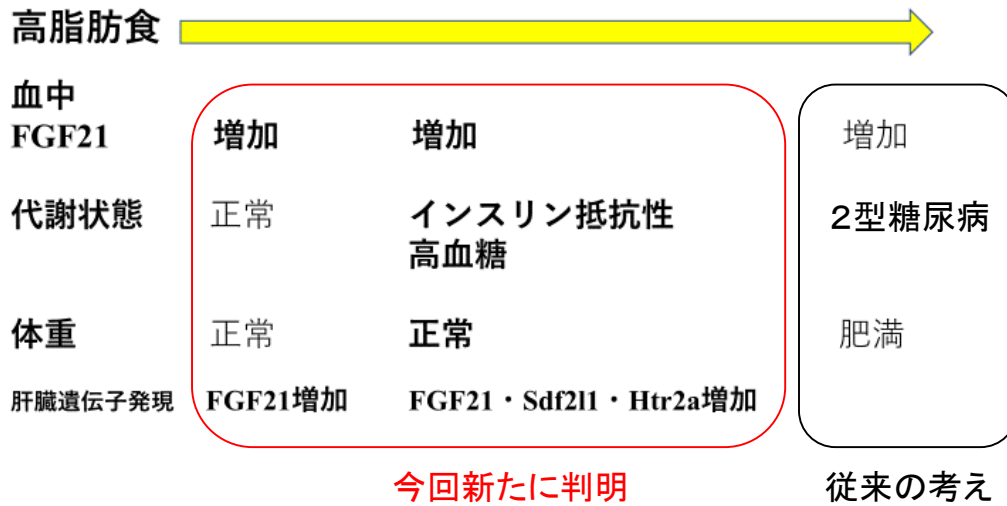


図1 食事性肥満・糖尿病の発症過程と FGF21

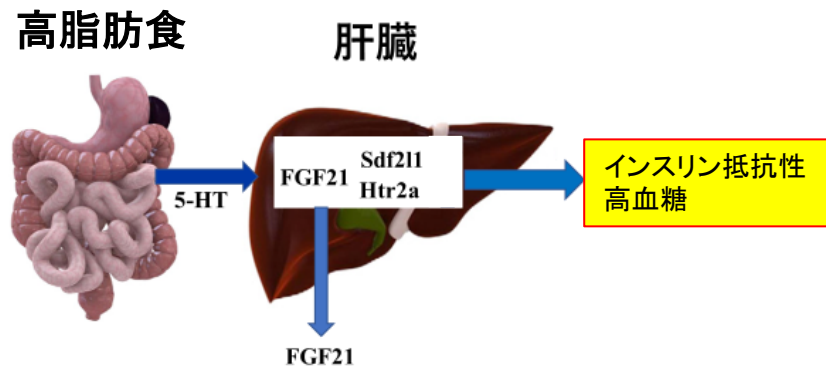


図2 高脂肪食を与えた際の血中 FGF21、インスリン、セロトニン濃度、血糖値、肝臓における FGF21、Sdf211、Htr2a 遺伝子発現のイメージ図

表1 マウスに各種食事を与えた際の、血中 FGF21、インスリン、セロトニン濃度、血糖値、肝臓における FGF21、Sdf211、Htr2a 遺伝子発現の変化

	血中FGF21、 肝臓のFGF21	インスリン	セロトニン濃度	血糖値	Sdf211、Htr21a
①高脂肪食	↑	↑	↑	↑	↑
②高脂肪食 +ホエイプロテイン	↓	↓	↓	↓	↓
③通常食 +ホエイプロテイン	↓		↓		
④通常食 (末梢由来セロトニン 欠乏)	↓		↓		