



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脂質およびタンパク質による消化管ホルモンを介した生理作用に関する研究
Author(s)	落合, 啓太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	乙第7244号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r7244
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100103
Type	doctoral thesis
File Information	Keita_Ochiai_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博 士（農学） 氏名 落 合 啓 太

審査担当者 主 査 教 授 比 良 徹
副 査 教 授 石 塚 敏
副 査 准教授 加 藤 英 介

学 位 論 文 題 名

脂質およびタンパク質による消化管ホルモンを介した生理作用に関する研究

本学位論文は、159 ページ、3 章、図 39、表 1 から成り参考論文 3 編が付されている。

消化管内分泌細胞は栄養素の化学的情報を感知して消化管ホルモンを分泌し、食欲、消化管運動、内分泌応答、エネルギー代謝などを統合的に制御している。

脂質は、消化管ホルモンであるコレシストキニン（CCK）やグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の主要な分泌促進因子である。CCK は、食欲抑制、膵酵素分泌促進、胃排出抑制など多様な食後応答に関与する。GLP-1 は、満腹感誘導、胃排出抑制、インスリン分泌促進を介した食後血糖調節などの生理作用を有する。食事から摂取可能な脂質によって、CCK や GLP-1 の分泌を効果的に促進できれば、日常のかつ安全に食欲や消化管機能を制御し、肥満やメタボリックシンドロームの予防・改善に寄与する可能性がある。

摂食に伴う熱産生である食事誘発性熱産生（DIT）は、タンパク質摂取により強く誘導されるが、消化管ホルモンの関与は不明である。体温や代謝の低下は肥満だけでなく、免疫力の低下や冷え性、サルコペニアなど多様な健康障害を招くため、食による体温調節機構の解明は重要な研究課題である。

本学位論文において申請者は、脂質およびタンパク質の消化管ホルモンを介した生理作用に着目し、新規機能性脂質の探索、分子・細胞レベルでの作用機構解析、生体内での効果検証、および食品タンパク質による DIT のメカニズム検証を実施した。

1. 消化管内分泌細胞における 2-モノアシルグリセロール（2-MG）の CCK、GLP-1 分泌活性評価およびその作用機構の解明

消化管内分泌細胞株 STC-1 および GLUTag を用いて、トリアシルグリセロールの消化産物の一つである 2-MG の CCK、GLP-1 分泌促進能とその作用機構を検証した。その結果、アラキドン酸結合型 2-MG である 2-Arachidonoyl glycerol（2-AG）に強い CCK、GLP-1 分泌活性があることを見出した。また、構造活性相関の検証やアンタゴニストを用いた試験等により、2-AG はカンナビノイド受容体である CB1 を介して CCK 分泌を誘導するのに対し、GLP-1 分泌は CB1 以外の受容体を介して誘導されることが示された。これらの結果より、消化管内分泌細胞における新しい 2-MG 感知機構が明らかとなった。

2. マウスにおける 2-Arachidonoyl glycerol（2-AG）の胃排出抑制作用およびその作用機構の検討

2-AG がマウス生体内で CCK や GLP-1 分泌を促進することで、これらの消化管ホルモンの生理作用の一つとして知られる胃排出抑制が誘導されること、および、その作用機構を検証した。その結果、2-AG の経口投与により、門脈血漿中 CCK 濃度の増大と胃排出の抑制が観

察された。この胃排出抑制作用は、CCK-A 受容体の腹腔内投与や CB1 アンタゴニストの経口投与、腹腔内投与により減弱した。これらの結果より、マウスにおいて経口摂取した 2-AG は、1) CCK 産生細胞に発現する CB1 を活性化し、CCK 分泌を促進する経路、および/または、2) 求心性迷走神経に発現する CB1 に直接作用する経路、の 2 つの経路を介して胃排出を抑制することが示唆された。

3. 食品タンパク質誘導性熱産生における GLP-1 の関与

タンパク質の摂取は、GLP-1 分泌と DIT をそれぞれ強く誘導することに着目し、「食品タンパク質の熱産生作用に GLP-1 が関与する」という仮説を立て、ラットおよびマウスを用いて検証した。ラットでの直腸温測定により、大豆タンパク質が高い体温上昇作用を示した。非選択的 β -アドレナリン受容体アンタゴニストと赤外線カメラを用いた試験により、褐色脂肪組織 (BAT) は大豆タンパク質による直腸温上昇に寄与しないことが明らかとなった。さらに、大豆タンパク質の体温上昇作用は、GLP-1R アンタゴニスト処理および GLP-1R ノックアウトマウスでは完全に消失した。これらの結果より、食品タンパク質は、BAT 非依存的に GLP-1 シグナルを介して直腸温 (深部体温) とエネルギー消費、つまり、DIT を高めることを見出した。

以上のように、申請者の研究は、CCK および GLP-1 の分泌を促進する新規生理活性脂質として 2-AG を見出し、その作用分子機構、生体内での作用発現、作用機序の一部を解明した。さらに、研究史の長い食品タンパク質誘導性熱産生に関して、GLP-1 シグナルが関与することを示した。これらの研究成果は、食品成分と消化管内分泌系の関わりについて新たな知見をもたらし、当該研究領域の進展に寄与するものと評価できる。

よって、審査員一同は、落合 啓太が博士 (農学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。