

【目的】食による老化予防の実現には脳機能とのクロストークの実態解明が鍵となる。その理由として、加齢に伴う食欲不振/低栄養状態がフレイル発症の中核を成すことが挙げられる。もし食による正常食欲・正常体重の維持が可能となれば、中高年の肥満のみならず高齢者のフレイル対策が可能となり、健康長寿の新戦略となる。視床下部の食欲中枢機能は栄養情報を脳に伝えるホルモン（インスリンやレプチンなど）により制御されている。最近、我々は、腸管由来のインクレチンホルモン GIP の視床下部 GPCR を介したホルモン感受性制御機構を解明し、視床下部のホルモン感受性が腸脳連関を介した内因性・外因性の GPCR リガンドの制御下にあること示した (*Cell Rep* 2016、*J Clin Invest* 2019、*Endocrinology* 2020、*JCI Insight* 2021)。近年、食品成分が GPCR に結合することが数多く報告され、我々も経口投与した緑葉由来ペプチドが中枢 NPY 系を介して食欲を増進すること、さらには、2 年齢の老齢マウスにおいても食欲増進効果を発揮することを見出した (*Mol Nutr Food Res* 2014 他)。さらには、緑葉ペプチドによる中枢メラノコルチン系を介した高脂肪食摂取の抑制効果も明らかにしている (*Am J Physiol* 2014、*Peptides* 2021)。これらの成果は食品成分がリガンドとして脳機能を積極的に制御していることを示唆する。そこで本研究は、腸脳連関を介した食品成分による新しい脳機能制御メカニズムを解明し、食品成分が脳機能を積極的に制御しているという新しい概念を提示することを目的とした。温室効果ガスを排出する畜肉や魚肉ではなく、植物性タンパク質の中から、食欲抑制ホルモンであるレプチンとの相互作用を示す新規生理活性ペプチドの同定と作用機序の解明を目指した。

【方法】視床下部器官培養系はマウス新生仔（約 9 日齢）より作製した脳スライスを用い、実際の脳組織に近い状態でホルモンや外因性成分の応答性が高い再現性をもって検出できる独自の評価系である。本系を駆使し視床下部ホルモンシグナルと相互連関を示す食成分の同定を進めた。食成分で前処理した後にレプチン依存性 STAT3 リン酸化、インスリン依存性 AKT リン酸化、LPS 誘導炎症反応などを指標とした免疫組織化学、ウェスタンブロット、qPCR 等によりホルモンシグナル伝達における食成分の効果を解析した。さらに視床下部器官培養系にて効果が判明した食成分をマウス個体に経口投与することにより、レプチン感受性への効果を検証した。

【結果】消化管を想定した酵素条件（ペプシン+パンクレアチン）により緑葉ルビスコを酵素消化した。緑葉ルビスコ消化物についてペプチド一斉分析を実施し、得られた包括的なペプチド情報と我々の研究室で独自に蓄積した構造-活性相関情報から生理活性ペプチドを探索した。探索の結果、緑葉ルビスコ由来の 6 アミノ酸残基ペプチド YHIEPV を選定した。そこで視床下部器官培養系を用い、レプチンシグナルに及ぼす効果を検討したところ、生理食塩水を添加したコントロール群と比較して、YHIEPV を添加した群では、レプチンによる STAT3 リン酸化（レプチンの中核シグナル伝達経路）が有意に増加し、YHIEPV が細胞内レプチン感受性を増強することを見出した。さらにマウス個体を用いた検討を実施した結果、経口投与した YHIEPV により肥満マウスにおける視床下部レプチン感受性の増強を確認した。

植物性タンパク質による脳機能をターゲットとした機能性食品開発

