

[ 研究区分 : 学際的・先端的研究 (A) ]

研究テーマ : 食餌性脂質による胃レプチンシグナルを介した胃粘膜制御機構の解析	
研究代表者 : 生命環境学部 生命科学科 教授・稲垣匡子	連絡先 : k-inagaki@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者	
<b>【研究概要】</b> レプチンは摂食調節、脂肪蓄積制御ホルモンであるが、免疫系や造血系にも作用を及ぼす。近年、レプチンシグナルの制御破綻による炎症・発癌に注目が集まっている。我々は、高ラード食摂取マウスの胃粘膜でレプチンシグナルが亢進し、胃粘膜上皮が腸管上皮様に変化し、前癌病変である腸上皮化生を示すことを見出したので報告する。	

### 【研究背景】

レプチンは脂肪細胞から産生され、視床下部の存在するレプチン受容体 (ObR) に結合し、摂食抑制、脂肪蓄積制御ホルモンとして知られる。それと同時に ObR を発現する免疫系や造血系細胞にも作用を及ぼし、JAK-STAT、Ras-ERK、PI3K などの細胞内シグナル経路を活性化させ、細胞の分化・増殖及び極性を制御する、炎症・発癌に重要なサイトカインとして働く。

一方、レプチンは脂肪細胞の他、胃からも産生され、ObR も胃に発現する。一部の胃がん患者でレプチンあるいは ObR が高発現であることが報告されているが、胃におけるレプチンシグナルの制御機構は不明である。近年、肥満が胃がんや胃炎発症の危険因子であることが報告されている。肥満患者では脂肪細胞の数とサイズの増加に伴い、脂肪から産生されるレプチンが増加する。そのため血中レプチン濃度は上昇するが、視床下部での ObR の感受性の低下により体重が減少しない、いわゆるレプチン抵抗性が起こる。しかし、肥満形成過程で胃粘膜レプチンがどのように変動し消化管粘膜に影響を及ぼすかについてはほとんど報告がない。そこで我々は、高ラード食を野生型マウスに摂取させたところ、胃粘膜レプチンシグナルの亢進により、腸上皮化生を起こすことを見出した。高脂肪食摂取が肥満だけでなく、胃粘膜に与える影響を調べることは、食生活など生活習慣による胃がん発症を考える上で極めて重要である。

### 【成果】

ラード食摂取マウスの胃粘膜で、摂取後早期からレプチン及びレプチンシグナルの活性化が示された。さらに体重増加に伴い、胃酸を産生する壁細胞マーカー  $H^+K^+$  ATPase が著減し、腸型ムチンである酸性糖鎖の増加、腸上皮分化転写因子の発現亢進など、胃粘膜が腸粘膜様に変化することを示した (図)。本発表で詳細について報告する予定である。

[ 研究区分 : 学際的・先端的研究 (A) ]

---

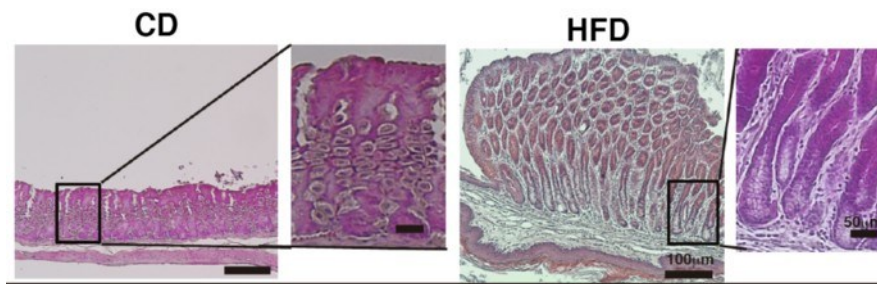


図 高ラード食摂取により胃粘膜は腸上皮化生を呈する。5ヶ月間コントロール食 (control diet; CD) 及び高ラード食 (High-fat diet; HFD) をマウスに摂食させた。CD 食摂取マウスでは、壁細胞など胃粘膜上皮細胞の階層が正しく維持されているが、HFD食摂取マウスでは、胃粘膜が腸管クリプト状の構造に変化し、杯細胞が異所性に発現する (Inagaki-Ohara, et. al., Nutrition and Metabolism, 2016)。